



**HAL**  
open science

# Fatigue chronique chez les survivants d'un lymphome

Raphaël Busson

► **To cite this version:**

Raphaël Busson. Fatigue chronique chez les survivants d'un lymphome. Mathématiques générales [math.GM]. Normandie Université, 2018. Français. NNT : 2018NORMC238 . tel-02015324

**HAL Id: tel-02015324**

**<https://theses.hal.science/tel-02015324>**

Submitted on 12 Feb 2019

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

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



Normandie Université

## THÈSE

**Pour obtenir le diplôme de doctorat**

**Spécialité MATHÉMATIQUES**

**Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie**

### **Fatigue chronique chez les survivants d'un lymphome**

**Présentée et soutenue par  
Raphael BUSSON**

**Thèse soutenue publiquement le 16/05/2018  
devant le jury composé de**

M. GILLES DUCHARME	Professeur des universités, Université de Montpellier	Rapporteur du jury
Mme CHRISTINE LASSET	Professeur des universités, UNIVERSITE LYON 2 LUMIERE	Rapporteur du jury
M. NICOLAS MOUNIER	Professeur des universités, UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS	Président du jury
M. MOHAMED DIDI BIHA	Professeur des universités, UNIVERSITE CAEN NORMANDIE	Directeur de thèse
M. MICHEL HENRY-AMAR	Chercheur, UNIVERSITE CAEN NORMANDIE	Co-directeur de thèse

**Thèse dirigée par MOHAMED DIDI BIHA et MICHEL HENRY-AMAR, Laboratoire de mathématiques 'nicolas oresme' (Caen)**



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE





Je dédie ce mémoire à mon grand-père, Hervé APPÉRÉ, qui nous a quittés le 26 juin 2017. Il fut mon professeur de mathématiques pendant 3 ans. J'ai reçu à ses côtés un enseignement « old school » et rigoureux qui m'a suivi tout au long de mes études.



## Remerciements

Je remercie en premier lieu mon directeur de thèse M. Mohamed DIDI BIHA, Professeur au sein du département de mathématiques de l'Université de Caen, pour la qualité de son enseignement, pour la motivation qu'il sait transmettre à ses étudiants et pour sa bienveillance à leur égard.

Je remercie mon co-directeur de thèse M. Michel HENRY-AMAR, docteur en médecine, biostatisticien au Centre de Traitement des Données (CTD) du Cancéropole Nord-Ouest, pour avoir su me faire profiter de son expérience dans le domaine de la médecine et pour m'avoir transmis exigence et rigueur dans le travail à accomplir.

Je remercie M. Nicolas MOUNIER, Professeur en oncologie médicale au CHU de Nice, pour son expertise dans le domaine des lymphomes non hodgkiniens.

Je remercie M. Valentin HARTER, data manager et statisticien au CTD, pour son travail de relecture et pour les conseils avisés qu'il a su me prodiguer en matière de statistiques.

Ma gratitude s'adresse enfin à l'ensemble du personnel du CTD pour la qualité de l'accueil qui m'a été réservé, pour l'ambiance agréable de travail dont j'ai pu bénéficier et pour le professionnalisme dont chacun sait faire preuve au sein de cette équipe.

Je remercie enfin Agnès LAURENT, ma mère, et Elodie BLOUET, ma compagne, pour leur travail de relecture attentive de ce mémoire et pour les corrections apportées et conseils prodigués.

*Ce travail a été rendu possible grâce à une bourse de quatre ans de la Ligue national contre le cancer.*

## Résumé

La progression des traitements dans le lymphome amène à s'intéresser à la qualité de vie des survivants. La fatigue chronique est le problème le plus fréquemment décrit par les survivants. Dans le cadre du lymphome hodgkinien, le niveau de fatigue revêt une importance particulière par les patients ont entre 20 et 40 ans et sont confronté aux problématiques de retour à l'emploi. Dans la première partie de cette thèse, nous traiterons des causes de la fatigue et de sont évolutions pour les lymphomes hodgkinien et les lymphomes non-hodgkinien. En particulier, nous mettrons en lumière l'impacte des comorbidités sur les niveaux de fatigue ainsi que les différences d'évolution de la fatigue entre les survivants d'un lymphome hodgkinien et d'un lymphome non-hodgkinien. Dans la deuxième partie, nous traiterons de l'intégration de la fatigue dans l'évaluation des traitement dans le cadre du lymphome hodgkinien avec les problématiques de faible inclusion et de fort taux de survie.

## Abstract

The progression of treatment in lymphoma leads to an interest in the quality of life of survivors. Chronic fatigue is the most frequently described problem among survivors. In hodgkinian lymphoma, the level of fatigue is of particular importance to patients between 20 and 40 years of age and faces problems of return to employment. In the first part of this thesis, we will deal with the causes of fatigue and are evolutionary for hodgkinian lymphoma and non-hodgkin lymphoma. In particular, we will highlight the impact of comorbidities on fatigue levels as well as differences in fatigue patterns between survivors of hodgkinian lymphoma and non-hodgkinian lymphoma. In Part Two, we will deal with the integration of fatigue into the assessment of treatment in hodgkinian lymphoma with low-inclusion and high survival problems.



# Table des matières

<b>Introduction</b>	<b>13</b>
<b>1 La fatigue</b>	<b>14</b>
1.1 Introduction . . . . .	14
1.2 Processus biologiques . . . . .	14
1.2.1 Système cellulaire . . . . .	15
1.2.2 Système général . . . . .	16
1.3 Illustration de l'influence de la digestion sur la fatigue générale . . . . .	17
1.4 Le vieillissement cellulaire : une cause de fatigue . . . . .	18
1.4.1 Le renouvellement cellulaire . . . . .	18
1.4.2 La mort des cellules . . . . .	19
1.4.3 Les grandes phases de la vie . . . . .	19
1.5 Les fatigues pathologiques . . . . .	20
1.6 Les fatigues dues aux cancers . . . . .	21
1.6.1 La fatigue avant le traitement . . . . .	21
1.6.2 La fatigue pendant le traitement . . . . .	21
1.6.3 La fatigue après le traitement . . . . .	22
1.6.4 Hypothèses sur les causes de la fatigue à long terme . . . . .	22
<b>2 Contexte : Les lymphomes</b>	<b>24</b>
2.1 Le lymphome hodgkinien. . . . .	24
2.1.1 Épidémiologie . . . . .	24
2.1.2 Classification histologique . . . . .	26
2.1.3 Stade d'extension clinique et facteurs pronostiques . . . . .	27
2.1.4 Traitement . . . . .	31
2.2 Le lymphome non-hodgkinien . . . . .	32
2.2.1 Épidémiologie . . . . .	32
2.2.2 Classification histologique . . . . .	32
2.2.3 Stade d'extension clinique et facteurs pronostiques . . . . .	34
2.2.4 Traitement . . . . .	34

<b>3</b>	<b>Les essais cliniques menés sur la population étudiée</b>	<b>38</b>
3.1	Les essais européens sur le lymphome hodgkinien . . . . .	38
3.1.1	Introduction . . . . .	38
3.1.2	H1 . . . . .	38
3.1.3	H2 . . . . .	38
3.1.4	H5 . . . . .	39
3.1.5	H3B4 . . . . .	39
3.1.6	H6 . . . . .	39
3.1.7	H7 . . . . .	39
3.1.8	H34 . . . . .	40
3.1.9	H8 . . . . .	40
3.1.10	H9 . . . . .	40
3.2	Les essais français sur les lymphomes non-hodgkiniens . . . . .	40
3.2.1	Introduction . . . . .	40
3.2.2	LNH 93-98-1 . . . . .	41
3.2.3	LNH 93-2 . . . . .	41
3.2.4	LNH 93-3 . . . . .	41
3.2.5	LNH 93-98-4 . . . . .	41
3.2.6	LNH 93-5 . . . . .	42
3.2.7	LNH 93-6 . . . . .	42
3.2.8	GELF 94 . . . . .	42
3.2.9	LNH 98B-2 . . . . .	42
3.2.10	LNH 98B-3 . . . . .	43
3.2.11	LNH 98B-5 . . . . .	43
3.2.12	LNH 98T-7 . . . . .	43
3.2.13	LNH 98T-8 . . . . .	43
3.2.14	FL2000 . . . . .	44
3.2.15	LNH 2001-5 . . . . .	44
3.2.16	LNH 2003-1B . . . . .	44
3.2.17	LNH 2003-2B . . . . .	44
3.2.18	LNH 2003-3B . . . . .	44
3.2.19	LNH 2003-6B . . . . .	45
3.2.20	LNH 2003-39B . . . . .	45
3.2.21	LNH 2003-7B . . . . .	45
3.2.22	PRIMA . . . . .	45
3.2.23	R-CHOP-V . . . . .	46
3.2.24	RAIL . . . . .	46
3.2.25	LNH 2005-1T . . . . .	46
3.2.26	Z-BEAM 2 . . . . .	46
3.2.27	LNH 2007-3 . . . . .	47

<b>4</b>	<b>La fatigue et les lymphomes</b>	<b>48</b>
4.1	La fatigue et les lymphomes hodgkiniens . . . . .	48
4.1.1	Prévalence de la fatigue chronique . . . . .	48
4.1.2	Les effets des traitements . . . . .	48
4.1.3	Les effets des caractéristiques socio-démographiques . . . . .	49
4.1.4	Les effets des caractéristiques cliniques et histologiques . . . . .	50
4.1.5	Les effets des comorbidités . . . . .	50
4.1.6	Les effets des caractéristiques psychologiques et psychiatriques . . . . .	50
4.1.7	Les autres facteurs . . . . .	51
4.2	La fatigue et les lymphomes non-hodgkiniens. . . . .	51
4.2.1	Prévalence de la fatigue chronique . . . . .	51
4.2.2	Les effets des caractéristiques socio-démographiques . . . . .	51
4.2.3	Les effets biologiques . . . . .	51
4.2.4	Les effets des traitements . . . . .	51
4.2.5	Les effets des caractéristiques de la maladie . . . . .	52
4.2.6	Les effets des comorbidités et des caractéristiques psychiatriques . . . . .	52
<b>5</b>	<b>Principales problématiques posées par les mesures de QoL et de fatigue</b>	<b>53</b>
5.1	Introduction . . . . .	53
5.2	Les questionnaires d'évaluation de la qualité de vie. . . . .	53
5.3	Les questionnaires d'évaluation de la fatigue . . . . .	54
5.4	L'évaluation des questionnaires . . . . .	55
5.4.1	alpha de Cronbach . . . . .	55
5.4.2	Le coefficient de corrélation intraclasse . . . . .	55
5.4.3	Le coefficient Kappa . . . . .	56
5.5	Les risques liés à l'utilisation des questionnaires . . . . .	56
5.6	Les questionnaires utilisés . . . . .	57
5.6.1	Le MFI-20 . . . . .	57
5.6.2	Le QLQ-C30 . . . . .	58
5.6.3	Le Life Situation Questionnaire . . . . .	58
5.7	Conclusion . . . . .	59
	<b>Travaux et résultats</b>	<b>60</b>
<b>6</b>	<b>Fatigue à long-terme chez les survivants d'un lymphome hodgkinien</b>	<b>61</b>
6.1	Introduction . . . . .	61
6.2	Résumé de l'article . . . . .	62
6.3	Article. . . . .	65

<b>7</b>	<b>Fatigue à long-terme chez les survivants d'un lymphome non-hodgkinien</b>	<b>107</b>
7.1	Résumé de l'article . . . . .	107
7.2	Article soumis à Blood le 10 novembre 2017 . . . . .	108
<b>8</b>	<b>Comparaison des niveaux de fatigue entre les survivants d'un lymphome hodgkinien et d'un lymphome non-hodgkinien</b>	<b>151</b>
8.1	Résumé de l'article . . . . .	151
8.2	Article soumis au Lancet oncology le 18 décembre 2017 . . . . .	152
<b>9</b>	<b>Étude de faisabilité de la prise en compte de la fatigue concomitamment avec la survie : exemple du lymphome hodgkinien</b>	<b>185</b>
9.1	Simulation . . . . .	187
9.1.1	Les variables temporelles . . . . .	187
9.1.2	L'inclusion . . . . .	187
9.1.3	La survie . . . . .	187
9.1.4	La qualité de vie . . . . .	193
9.2	Allier la survie à la qualité de vie . . . . .	194
9.3	Analyse de survie seule . . . . .	195
9.3.1	Peto classique contre Gehan . . . . .	196
9.3.2	Peto classique contre Peto . . . . .	196
9.3.3	Peto classique contre Peron . . . . .	196
9.3.4	Peto classique contre Efron . . . . .	198
9.3.5	Conclusion . . . . .	198
9.4	Calcul de la P-value . . . . .	198
9.4.1	Méthode à un seul tirage . . . . .	199
9.4.2	Méthode à tirages multiples . . . . .	199
9.5	Analyse de survie avec un seuil de significativité de 10%. . . . .	201
9.5.1	Gehan . . . . .	201
9.5.2	Peto . . . . .	203
9.5.3	Conclusions . . . . .	203
9.6	Analyse des critères mixtes de survie et fatigue . . . . .	203
9.7	Analyse d'un critère mixte de survie et fatigue sans seuil de significativité pour la survie . . . . .	204
9.7.1	Gehan . . . . .	204
9.7.2	Peto . . . . .	206
9.8	Analyse d'un critère mixte de survie et fatigue avec seuil de significativité pour la survie . . . . .	206
9.8.1	Gehan . . . . .	206
9.8.2	Peto . . . . .	206
9.9	Analyse d'un critère mixte de survie et fatigue avec seuil de significativité pour la survie par rapport à la fatigue . . . . .	223
9.9.1	Gehan . . . . .	223

9.9.2	Peto . . . . .	223
9.10	Conclusions . . . . .	223
<b>Discussion</b>		<b>228</b>
<b>10 La fatigue</b>		<b>229</b>
10.1	Introduction . . . . .	229
10.2	Les facteurs influençant la fatigue . . . . .	229
10.3	L'évolution du niveau de fatigue dans le temps . . . . .	230
10.4	Conclusions . . . . .	231
<b>11 L'analyse de survie</b>		<b>233</b>
11.1	Introduction . . . . .	233
11.2	La survie sans progression . . . . .	233
11.3	Critères composites entre la survie sans progression et les événements rapportés par les patients . . . . .	234
11.4	La non censure lors de la progression . . . . .	234
11.5	La réponse pathologique complète . . . . .	234
11.6	La qualité de vie . . . . .	235
11.7	Les paires généralisées . . . . .	235
11.8	Conclusions . . . . .	236
<b>12 Les mesures d'accompagnement</b>		<b>237</b>
12.1	Introduction . . . . .	237
12.2	L'activité physique . . . . .	238
12.3	Les thérapies cognitivo-comportementales . . . . .	238
12.4	L'art-thérapie . . . . .	239
12.5	Conclusion . . . . .	239
<b>13 Conclusions</b>		<b>241</b>

# Première partie

## Introduction

## Chapitre 1

### La fatigue

#### 1.1 Introduction

La fatigue, l'endormissement et le sommeil font partie du même processus cellulaire et général. La fatigue est à la fois une sensation et un état :

**La sensation :** Il s'agit de ce que ressent la personne fatiguée, à savoir une sensation d'abattement et de ralentissement, et une envie de s'endormir.

**L'état :** On assiste sur le plan général à un ralentissement des fonctions, des troubles de la concentration et de la mémoire liés à des micro-sommeils ou bien de brèves phases d'endormissement. La personne ne se rend jamais compte à ce stade qu'elle s'endort. Il faudra une fatigue plus importante pour que le sommeil apparaisse suffisamment longtemps, au point que la personne fatiguée en prenne conscience, comme lors d'un assoupissement pendant une conduite automobile.

Cet état inclut également la fatigue physique qui se manifeste par une baisse de la force musculaire.

#### 1.2 Processus biologiques

Le fonctionnement de base d'une cellule peut être augmenté ou diminué de 20 à 30 % au maximum par des demandes extérieures à cette cellule. Ces demandes arrivent à la cellule sous forme d'hormones, de facteurs de croissance ou par le biais de jonctions intercellulaires avec les autres cellules en contact.

Lors du fonctionnement de base d'une cellule, l'ensemble de la production de la cellule est supérieur à ce qui est nécessaire à sa survie. Le surplus stocké à l'intérieur de la cellule couvre les dépenses engendrées par une activité modérée. Lors de l'activation d'une cellule, comme pour une contraction musculaire, la production cellulaire est inférieure aux besoins de la cellule activée.

Chez l'homme, comme chez la totalité des mammifères, il existe une adaptation basée sur la succession des périodes d'activité et des périodes de repos. Pendant les périodes de repos, le bilan énergétique et productif est excédentaire, ce qui va permettre à la cellule de former des stocks. Pendant les périodes d'activité où la fonction cellulaire est déficitaire, la cellule utilise les stocks constitués pendant les périodes de repos.

Il existe deux systèmes : un système cellulaire et un système général. Le système cellulaire est un système mis en place par la cellule elle-même pour assurer sa survie. Ce phénomène est appelé « sauvegarde cellulaire ». La cellule, si elle atteint un niveau de stock faible, bloque ses mécanismes d'activation pour se mettre en repos et éviter ainsi de mourir suite à l'épuisement de ses stocks. Le système général recevra une information générale sur l'état énergétique de l'ensemble des cellules de l'organisme et il permettra l'activité ou le repos général de l'individu. Il s'agit donc d'une « sauvegarde générale ».

### 1.2.1 Système cellulaire

La « sauvegarde cellulaire » la plus étudiée concerne la fibre musculaire, car elle est la plus facile à expérimenter. En effet, on peut aisément isoler un muscle ou une fibre musculaire et les activer par des décharges électriques.

Les fibres musculaires se contractent sous l'effet d'une décharge d'acétylcholine par la terminaison axonale du nerf commandant cette fibre. L'acétylcholine provoque une dépolarisation de la membrane de la cellule musculaire qui elle-même provoque une entrée d'ions calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ) par les canaux calcium [1]. Les canaux calcium sont composés d'acides aminés.

Chaque entrée ou sortie de calcium va entraîner une détérioration des canaux ioniques. Ceux-ci vont perdre entre deux et trois acides aminés qui les composent. L'efficacité des transferts de calcium va donc diminuer au fur et à mesure des transferts. Pour des cellules musculaires, les contractions musculaires seront moins faciles et parfois même retardées.

Dans un premier temps, les contractions musculaires vont utiliser comme combustible du glycogène qui est stocké dans la cellule, ce glycogène va être transformé en glucose. En général, il existe à peu près 20 minutes de réserve dans chaque fibre musculaire ; avec l'entraînement elle peut monter chez les marathoniens jusqu'à 40 minutes. Au-delà de cette période, la cellule musculaire doit trouver dans la circulation sanguine ses besoins en combustible. Lorsque le sang n'a plus lui-même de réserve, le foie va déstocker son glycogène sous forme de glucose. Les cellules hépatiques contiennent entre 40 minutes et une heure de stocks. Au-delà de cette période, les cellules adipeuses (ou cellules graisseuses) vont mettre dans la circulation sanguine des lipides qui seront transformés par le foie en glucides, principalement du glucose qui sera ensuite remis dans la circulation sanguine pour être utilisé par la fibre musculaire.

Simultanément, les cellules musculaires devront être approvisionnées en oxygène par l'intermédiaire de la circulation sanguine. Les cellules musculaires devront également être épurées de leurs produits de dégradation par l'intermédiaire de la circulation sanguine vers les poumons, les reins et le foie. L'oxydation produite dans la mitochondrie par l'apport

d'oxygène va permettre de fabriquer de l'adénosine triphosphate (ATP) [2]. Chaque liaison phosphate-phosphate est riche en énergie, ce qui permet de libérer suffisamment d'énergie pour des réactions biochimiques à basse température [3]. Cette production est limitée par le fonctionnement de base de la cellule, si bien que l'on assiste au bout d'un moment à la diminution progressive des réserves, et en dessous d'un certain seuil, le triphosphate se transforme en diphosphate par perte d'un phosphate, puis en monophosphate. Lorsqu'il ne reste plus que l'adénosine, une partie de ce produit sort de la cellule et vient se fixer sur les récepteurs au niveau de la membrane externe cellulaire de la fibre musculaire. Une autre partie passe dans la circulation sanguine. Une fois les récepteurs à adénosine saturés, ils entraînent un blocage des contractions musculaires, la dépolarisation sous l'effet de l'influx nerveux devient alors impossible.

Ce phénomène est renforcé par la saturation des récepteurs des micro-peptides également présents sur la membrane externe de la cellule musculaire. Ils reçoivent les résidus de protéines des canaux ioniques au calcium.

L'ensemble de ces deux types de récepteurs assure la sauvegarde cellulaire. L'arrêt des contractions musculaires permet à la cellule de conserver un stock minimum permettant sa survie.

### 1.2.2 Système général

On comprend très bien que toutes les cellules fonctionnelles de l'organisme fonctionnent sur le même schéma. Une partie des produits de dégradation de l'ensemble des cellules passe dans la circulation sanguine. Au niveau du tronc cérébral se situe l'hypothalamus. Il est l'interface entre les informations chimiques circulant dans la circulation sanguine et les informations neurologiques. Les informations chimiques ont en général une transmission lente mais généralisée, par exemple les hormones thyroïdiennes touchent le fonctionnement général des cellules. Les informations neurologiques ont une transmission rapide et ciblée, par exemple ordre de contraction d'un muscle. Au niveau de l'hypothalamus se situent des récepteurs à adénosine et de micro-peptides [4, 5]. Lorsque ces récepteurs sont saturés par les résidus présents dans la circulation sanguine, une sensation de fatigue apparaît chez le sujet et une tendance à l'endormissement se fait sentir. L'endormissement provoque l'apparition du sommeil qui consiste en une répétition de cycles composés du sommeil léger, suivi du sommeil profond ou sommeil lent, puis du sommeil paradoxal. Au cours d'une nuit de sommeil, on observe un enchaînement de quatre à six cycles.

#### Le sommeil léger

Le sommeil léger est une phase de transition pendant laquelle le sujet est de moins en moins sensible aux stimulations extérieures. Cette phase représente environ 50 % du temps de sommeil.

## Le sommeil profond

Le métabolisme de base devient excédentaire, la synthèse de protéines permet de remplacer toutes les protéines défectueuses par leur recyclage. Les membranes cellulaires sont aussi renouvelées au fur et à mesure des cycles jusqu'à réparation de tous les récepteurs. Il en va de même pour les protéines des canaux ioniques.

## Le sommeil paradoxal

Pendant le sommeil paradoxal, l'organisme va refaire ses stocks en glycogène, ATP et aussi en neurotransmetteurs, surtout les neurotransmetteurs dérivés des acides aminés (noradrénaline, sérotonine, histamine, etc.) ; l'acétylcholine n'intervient pas dans ce phénomène [4]. Pendant cette période, les mammifères redeviennent des animaux à sang froid. Il n'existe plus de perte d'énergie sous forme de chaleur due à la dégradation du glucose en ATP dans les mitochondries.

Notre foie, qui sert de chaudière lorsque nous ne sommes pas en activité musculaire, ne perd plus d'énergie sous forme de chaleur et toute l'énergie est concentrée sur la synthèse d'ATP et de glycogène. Tout se passe comme si nous avions une section haute de la moelle épinière, seuls les yeux sont mobiles, le cœur bat de manière autonome, la respiration se fait grâce à des neurones réunis entre eux par des canaux ioniques que l'on appelle des jonctions communicantes et qui ne nécessitent aucun neurotransmetteur. Pendant cette période, il y a un stockage de neuromédiateurs et neurotransmetteurs.

## Les fonctions physiologiques et psychologiques du sommeil

Le sommeil du système nerveux a aussi des fonctions physiologiques et psychologiques.

Le sommeil profond permet la formation de circuits de la mémoire sémantique comme l'apprentissage des tables de multiplication [5]. Il faut trois à quatre nuits pour qu'un circuit soit durablement mémorisé. Cette mise en mémoire se fait aussi bien par l'élimination de données non pertinentes que par la formation de circuits nouveaux.

Le sommeil paradoxal traite la mémoire des faits émotionnels et épisodiques ; tous ces faits ne se répètent qu'une fois et le support mnésique est émotionnel.

## 1.3 Illustration de l'influence de la digestion sur la fatigue générale

Sur le plan physiologique existent des limites au bon fonctionnement du système. Il peut par exemple être trompé par un apport extérieur de produits de dégradation. Lors des repas, les cellules ingérées sont dégradées dans l'intestin et des micro-peptides sont absorbés par les cellules intestinales. Ces micro-peptides sont surtout composés de deux à trois acides aminés. Il en va de même des produits de dégradation des noyaux cellulaires, acide désoxyribonucléique (ADN), et donc aussi d'adénosine. Ces produits passent dans la

circulation sanguine veineuse du système porte, puis passent au niveau du foie où ils sont stockés, ces produits seront ensuite redistribués à l'organisme en fonction des besoins. Seule une petite quantité de produits n'est pas directement absorbée par le foie. Ces produits rentrent en contact avec les récepteurs pancréatiques et du tissu graisseux. Ils font fabriquer par ces organes un deuxième messager qui, déversé dans la circulation sanguine, atteindra des récepteurs au niveau de l'hypothalamus. Ces récepteurs une fois saturés suppriment la sensation de faim et ainsi renseignent l'organisme sur la teneur en protides, en lipides et en glucides du repas. Ces produits de dégradation qui sont passés dans la circulation sanguine générale sont en quantité insuffisante pour déclencher la saturation des récepteurs à adénosine et micro-peptides de l'hypothalamus et donc ne déclenchent ni la sensation de fatigue, ni d'endormissement.

Par contre lors d'un gros repas, la quantité de produits ne pouvant être absorbée en un seul passage au niveau du foie est importante et se déverse dans la circulation générale, cette fois la quantité de produit est suffisante pour saturer les récepteurs hypothalamiques et la personne ressent la fatigue et le besoin de dormir. Il existe à ce moment deux solutions : attendre qu'après plusieurs passages au niveau du foie et aussi du tissu graisseux où seront stockés ces produits sous forme de lipides, que le sang soit épuré et les récepteurs hypothalamiques libérés, ou accélérer l'épuration en pratiquant une activité physique. En effet, au bout de 20 minutes, les réserves des fibres musculaires étant épuisées, celles-ci capteront dans la circulation sanguine les produits nécessaires et donc participeront à une accélération de l'épuration des produits de dégradation. On retiendra cette éventualité pour épurer le sang dans les situations pathologiques.

## 1.4 Le vieillissement cellulaire : une cause de fatigue

### 1.4.1 Le renouvellement cellulaire

Chaque cellule d'un organisme a une activité différente ce qui implique des durées de vie différentes. Les cellules des alvéoles pulmonaires qui vivent le plus longtemps dans l'organisme n'ont une durée de vie que de 400 à 500 jours. Les cellules musculaires ont une vie de près de 10 ans.

D'autres cellules ont des durées de vie encore plus courtes en raison de leur environnement extérieur. Les cellules intestinales fonctionnent pratiquement 24 heures sur 24. Elles accumulent des produits toxiques généralement issus des bactéries ou de l'alimentation. La survie de ces cellules est de quatre à six jours. Ce type de cellules est renouvelé systématiquement. Le système n'attend pas la mort cellulaire, les divisions des cellules de remplacement sont programmées entre trois et cinq jours. Il en va de même pour la peau qui doit faire face aux agressions physiques et chimiques. Son renouvellement se fait tous les 28 jours en moyenne. La moelle osseuse renouvelle systématiquement les globules rouges et les globules blancs.

Pour toutes les cellules, le vieillissement consiste dans l'accumulation de ces produits qui

provoquent des erreurs, des réactions biochimiques, un ralentissement du fonctionnement et une moins bonne efficacité de l'activité.

### 1.4.2 La mort des cellules

Lorsqu'une cellule fonctionnelle meurt, elle rompt le contact avec une cellule pro-génitrice. Les jonctions communicantes, qui sont des canaux entre les cellules, se trouvent maintenant en contact avec le milieu extérieur ; le calcium s'introduit par ces canaux de la cellule pro-génitrice et modifie la forme des protéines qui couvrent l'ADN. L'ADN est maintenant nu et les divisions cellulaires peuvent commencer par la lecture de cet ADN et son doublement.

Simultanément, la cellule qui meurt introduit dans le milieu extérieur des facteurs caractéristiques de cette cellule. L'ensemble des facteurs va faire que la cellule pro-génitrice va se diviser en une cellule identique à elle-même et une cellule dite mature fonctionnelle identique à la cellule qui vient de mourir. Cette cellule de remplacement a cependant un nombre de divisions prédéterminé. Ces cellules de remplacement sont elles-mêmes cellules filles de cellules dites cellules souches adultes. Ces cellules souches adultes ont aussi un potentiel limité en divisions.

Le vieillissement des cellules dû à leur intoxication entraîne leur mort, provoquant par conséquent un vieillissement général par épuisement du potentiel de division des cellules de remplacement. Par exemple, le potentiel de division pour les cellules pulmonaires est en moyenne de 123 divisions. Les cellules sous-cutanées graisseuses ont un nombre moyen de divisions de 60. Les rides sur la peau sont une matérialisation du vieillissement général dû à la diminution du nombre de cellules sous-cutanées graisseuses.

Le vieillissement provoque donc une diminution du nombre de cellules pour une activité qui reste identique. Les cellules devront « travailler plus ». Elles vont accumuler les produits toxiques et leurs réserves énergétiques diminueront plus rapidement. Elles vont donc fonctionner plus lentement et la fatigue cellulaire arrivera plus rapidement.

### 1.4.3 Les grandes phases de la vie

#### L'enfance

Pendant cette phase de croissance, l'organisme utilise beaucoup d'énergie liée à la multiplication cellulaire et à l'apprentissage cérébral. L'apprentissage cérébral se matérialise par la formation de circuits de neurones qui nécessitent une dépense d'énergie importante. Mais une fois établis, ces circuits fonctionnent avec une énergie moindre. Cette phase de croissance s'accompagne donc d'une phase de fatigue importante qui est en partie compensée par la vitesse de réaction chimique de réparation de ces cellules jeunes. Sur le plan musculaire et osseux, le rendement n'est pas optimal, car le squelette subit des modifications..

## La maturité

Durant la phase de maturité, les circuits de neurones sont bien formés et peuvent fonctionner avec une énergie plus faible. La croissance terminée, la position relative des muscles et du squelette permet une adaptation maximale des mouvements et une diminution des besoins énergétiques. Cette phase s'étend de 30 jusqu'à 50 ans, période pendant laquelle la fatigue semble minimale. Cependant sur le plan cérébral, il est plus difficile de former de nouveaux circuits et donc d'apprendre de nouvelles choses. Globalement, les efforts demandés au corps sont moins inventifs qu'à 20 ans car plus optimisés.

## La vieillesse

Arrive ensuite une phase de « vieillissement observable » puisqu'apparaissent à ce moment les conséquences du déficit du nombre de cellules fonctionnelles. Ces déficits se font par épuisement du potentiel de division des cellules de remplacement et des cellules souches adultes. Il est évident que l'environnement est important : si le mode de vie accélère ou ralentit le vieillissement cellulaire, cette période de « vieillissement » arrivera plus ou moins rapidement. Les personnes présentant une insuffisance respiratoire, une anémie, une insuffisance cardiaque, des troubles de l'absorption intestinale et une alimentation mal équilibrée vont avoir des cellules qui accumulent plus, et plus rapidement, les toxiques. Elles seront moins efficaces et vivront moins longtemps.

## 1.5 Les fatigues pathologiques

Lors de destruction massive de cellules, par exemple lors d'infections virales, les cellules détruites vont produire des résidus qui passeront dans la circulation sanguine et, en atteignant les récepteurs de l'hypothalamus, vont provoquer un état de fatigue. Si la destruction est très importante, ces produits pourront même venir sur les récepteurs cellulaires comme les muscles, les empêchant de se contracter ce qui provoquera une faiblesse musculaire. Ces produits atteindront par ailleurs le pancréas, le foie et le tissu graisseux, ce qui coupera la sensation de faim et conduira à une sous-alimentation (anorexie). Les organes touchés sont réparés par division des cellules pro-génitrices et des cellules souches adultes. Les cellules jeunes ont remplacé les cellules antérieurement détruites. Les organes retrouvent un rendement supérieur à celui qui était le leur avant la destruction des cellules. Cependant, le potentiel de divisions cellulaires des cellules souches et des cellules pro-génitrices a nettement diminué. Dans l'immédiat ce phénomène est absolument invisible ; au contraire, l'apport massif de cellules jeunes peut être interprété comme une amélioration vis à vis de l'état avant la maladie par les anciens malades. Les conséquences se feront sentir de nombreuses années plus tard, lors de l'épuisement du potentiel de divisions des cellules souches.

## 1.6 Les fatigues dues aux cancers

### 1.6.1 La fatigue avant le traitement

Un phénomène important lors du développement d'un cancer est la propriété d'infiltration. Les cellules cancéreuses détruisent les cellules en contact avec elles et se divisent en prenant la place des cellules détruites. Comme dans le cas d'une infection, il en résulte des produits de dégradation cellulaire qui, s'ils sont trop importants, passent dans la circulation sanguine et participent à la saturation des récepteurs hypothalamiques.

Un autre phénomène important est l'apparition d'une nécrose plus ou moins grande dans la masse tumorale. Il s'agit de résidus de décomposition des cellules détruites, car elles ne sont plus suffisamment vascularisées.

Si la masse nécrotique et la vitesse de développement de la tumeur par infiltration sont suffisamment importantes, la quantité de produits de dégradation passée dans la circulation sanguine va finir par saturer en permanence les récepteurs hypothalamiques, ce qui provoquera une sensation quasi constante de fatigue. Cela provoquera également l'anorexie en raison de la saturation des récepteurs pancréatiques, hépatiques et du tissu graisseux. Le fonctionnement cellulaire sera perturbé et le vieillissement cellulaire accéléré.

Lorsque la quantité de produits circulants devient très importante, elle peut en plus saturer les récepteurs cellulaires, particulièrement ceux des cellules musculaires. La sauvegarde cellulaire sera déclenchée de façon abusive. Il s'en suit que certaines fibres musculaires ne peuvent plus se contracter et apparaît la faiblesse musculaire.

La fatigue des malades avant tout traitement dépend donc de la masse tumorale. En dessous d'une certaine masse, aucuns des signes généraux comme la fatigue, l'anorexie et un état de faiblesse ne sont présents. Par contre, au-delà la fatigue apparaît, car elle est secondaire à la vitesse de croissance tumorale comme lors de la croissance physiologique. Elle est aussi proportionnelle à la quantité de produits de nécrose. Contrairement aux phénomènes digestifs où ces produits de dégradation ont un passage systématique par le filtre hépatique, les produits de dégradation secondaire à la nécrose tumorale se déversent directement dans la circulation générale et sont donc actifs plus rapidement pour une moindre quantité initiale. Ce phénomène est aussi persistant 24 heures sur 24, par opposition à quelques heures lors de la digestion. Si bien que les malades ayant une très forte masse tumorale comme les malades plurimétastatiques ne présentent une amélioration de cette fatigue qu'en début de matinée.

### 1.6.2 La fatigue pendant le traitement

La fatigue s'aggrave lors des traitements. La chirurgie induit très peu de fatigue en elle-même, la fatigue ressentie provient du coma médicamenteux de l'anesthésie. La fatigue est surtout induite par la chimiothérapie qui n'a pas de limite volumétrique et pourra détruire toutes les cellules sensibles aux produits utilisés. La radiothérapie, si le volume irradié est important, peut provoquer une nécrose suffisante au point de saturer les récepteurs hypothalamiques.

Dans tous les cas, la fatigue est proportionnelle au nombre de cellules détruites, mais pas toujours associé avec l'intensité des traitement [6]. Ces cellules mortes vont induire des divisions cellulaires. Une fois le malade guéri, après une phase de récupération la fatigue va disparaître, si toutefois le malade n'a pas induit de pathologie chronique comme l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance respiratoire...

### 1.6.3 La fatigue après le traitement

Le potentiel de divisions cellulaires aura été réduit. Survient une phase de latence pendant laquelle le malade se sentira mieux, et voire souvent mieux que les personnes n'ayant jamais été malades, car il aura changé son référentiel d'évaluation. Il établira des comparaisons de son état présent préférentiellement avec celui vécu pendant la maladie, car ce sont des périodes avec une plus forte décharge émotionnelle, les repères mnésiques s'en trouvent donc renforcés. Puis le malade va de nouveau se sentir fatigué et le plus souvent de manière plus intense que les personnes qui n'ont pas eu de traitement et n'ont pas été malades, on peut donc comparer cette phase à un vieillissement prématuré des tissus.

### 1.6.4 Hypothèses sur les causes de la fatigue à long terme

Il est dès lors possible de formuler plusieurs hypothèses quant aux causes de la fatigue à long terme. On peut diviser toutes ces causes en quatre catégories : les causes liées à la maladie, les causes liées au traitement, les causes liées au patient et les causes liées à au moins deux facteurs.

**Hypothèse 1 :** Le cancer a endommagé un ou plusieurs organes avec son infiltration. La fatigue est présente avant même le début de traitement.

**Hypothèse 2 :** La radiothérapie a endommagé un organe comme le cœur, car la tumeur était située à proximité. Les conséquences des dommages occasionnés peuvent survenir rapidement ou longtemps après, comme le cas d'un second cancer au niveau de la zone irradiée.

**Hypothèse 3 :** La chimiothérapie a endommagé un ou plusieurs organes comme les reins ou le cœur, car elle contient des substances toxiques. La fatigue arrive juste après la fin du traitement et reste présente.

**Hypothèse 4 :** La chimiothérapie a détruit un grand nombre de cellules. Localement les cellules souches ont subi un grand nombre de divisions. La fatigue apparaîtra à long terme quand ces cellules souches auront épuisé la totalité de leur potentiel de division. De fait, il y aura moins de cellules pour effectuer une même tâche et celles-ci s'épuiseront plus vite. Chez les survivant d'un Lymphome Hodgkinien (LH), il a été montré que les télomères étaient plus court, avant même le traitement, que ceux de la population général [7].

**Hypothèse 5 :** La chimiothérapie a endommagé le système immunitaire. Le patient subit de petites infections à répétition qui, comme nous l'avons vu, nécessairement entraînent de la fatigue [8, 9].

**Hypothèse 6 :** Le patient souffre d'un déficit de son système immunitaire. C'est ce déficit qui a favorisé la survenue d'un cancer. Le patient devrait avoir des signes avant-coureurs comme une plus forte propension à être malade avant le cancer ou un peu plus de fatigue que la moyenne de la population.

**Hypothèse 7 :** Le patient possède une pathologie latente qui est déclenchée par la maladie ou le traitement. La fatigue est présente juste après la fin du traitement et reste présente.

**Hypothèse 8 :** Les patients sont très fatigués au moment du traitement. Ils diminuent leurs activités ce qui accroît leur fatigue. Ils se trouvent enfermés dans deux cercles vicieux. Le premier est le cycle fatigue, diminution de l'activité physique et perte de force physique. Le deuxième est le cycle inactivité physique et le déconditionnement ou perte d'habitude à l'effort [10].

**Hypothèse 9 :** la fatigue est due à un phénomène biologique lié à une mutation génétique. Il a été montré que chez les survivants d'un cancer, des mutations sur les gènes responsables de la production des cytokines provoquaient une augmentation du niveau de fatigue [11-14].

## Chapitre 2

### Contexte : Les lymphomes

#### 2.1 Le lymphome hodgkinien

##### 2.1.1 Épidémiologie

Le LH est une maladie peu fréquente, mais n'est toutefois pas considérée comme une maladie rare. Pour le resituer parmi les autres cancers, on peut s'appuyer sur la publication en 2003, par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), d'un classement des cancers qui positionne le LH à la 21<sup>ème</sup> place des cancers les plus fréquents [15], TAB. 2.1.

D'après les données européennes, australiennes et américaines, son taux d'incidence, standardisé sur la population mondiale, varie entre deux et cinq cas par an pour 100 000 habitants chez les hommes et entre un et deux cas chez les femmes [16, 17]. Ce taux est par contre notablement plus faible dans les pays d'Asie. Chez les jeunes adultes, cette maladie est l'un des cancers les plus fréquents. La plupart des études concluent à une distribution bimodale de l'incidence en fonction de l'âge, aussi bien chez l'homme que chez la femme [18, 19]. Les pics se situent, pour l'un entre 20 et 30 ans, pour l'autre entre 70 et 80 ans, FIG. 2.1 [20]. L'importance de ces pics dépend des régions, le second pic semble même inexistant en Grande-Bretagne [21].

Les progrès réalisés dans la prise en charge et le traitement des patients atteints d'un LH sont tels que la proportion de survivants après 10 ans est aujourd'hui supérieure à 90 % dans les stades localisés et supérieure à 80 % dans les stades disséminés [22].

Cette situation fait que l'on estime aujourd'hui le rapport « sujets guéris et vivants » sur incidence (nouveaux cas diagnostiqués au cours d'une année) de l'ordre de 20, dont une immense majorité d'individus en âge de travailler. Aux États-Unis, le nombre de personnes vivant avec un LH ou en rémission complète après un LH est estimé à 185 800. En se basant sur les chiffres américains et sur les données de GLOBOCAN 2012<sup>1</sup>, on obtient une estimation pour l'Europe entière de 260 000 survivants.

---

1. <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx>

TAB. 2.1: Classement OMS de l'incidence annuelle des cancers à l'échelon mondial

Localisation	Nombre de cas par an
Poumon	1 200 000
Sein	1 000 000
Côlon ou rectum	940 000
Estomac	870 000
Foie	560 000
Col de l'utérus	470 000
Œsophage	410 000
Tête et cou	390 000
Vessie	330 000
Lymphomes non-hodgkiniens	290 000
Leucémies	250 000
Prostate et testicule	250 000
Pancréas	216 000
Ovaire	190 000
Rein	190 000
Endomètre	188 000
Système nerveux	175 000
Mélanome	133 000
Thyroïde	123 000
Pharynx	65 000
Lymphomes hodgkiniens	62 000

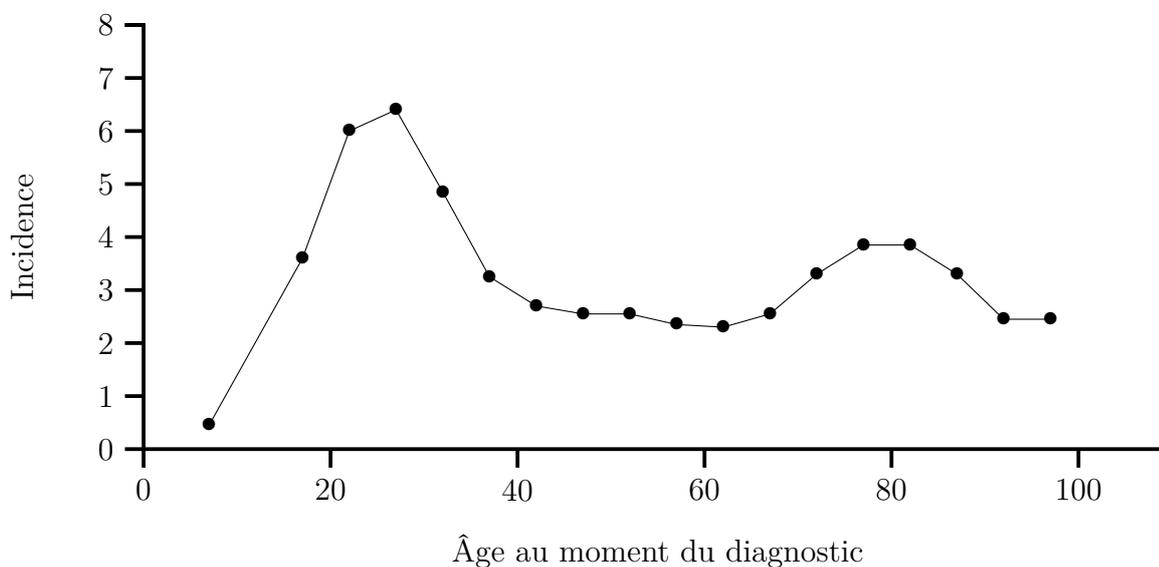


FIG. 2.1 : Taux d'incidence du lymphome hodgkinien pour 100 000 personnes-années par tranche d'âge en France en 2012

### 2.1.2 Classification histologique

Le diagnostic de LH repose sur l'examen anatomopathologique<sup>2</sup> de la biopsie ganglionnaire. Cet examen montre une destruction de l'architecture du ganglion avec la présence de cellules de Reed-Sternberg. Ce sont de volumineuses cellules tumorales à noyaux irréguliers, bi- ou multilobés, à cytoplasme abondant avec un ou plusieurs nucléoles. FIG. 2.2. Il a été démontré assez récemment que ces cellules provenaient de la lignée lymphoïde B [23]. D'autres cellules apparentées peuvent être observées : cellule de Hodgkin, cellule lacunaire, etc. La présence de cellules de Reed-Sternberg n'est pas un signe totalement spécifique du LH, elle peut aussi être notée dans d'autres lymphomes, dans la polyarthrite rhumatoïde, la mononucléose infectieuse, etc. Par ailleurs, ces cellules sont associées à une importante réaction inflammatoire, caractérisée par une lymphocytose majoritairement T, des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, des histiocytes et une activation fibroblastique.

La classification de Luke-Ryes datant de 1965 qui distinguait 4 types histologiques a été remplacée, en 2008, par celle de l'OMS qui considère comme une entité à part les formes nodulaires riches en lymphocytes (5–10 %), désignées par le terme de lymphome de Popemma ou paraganulome de Popemma et Lennert [24]. Le LH dit classique (90–95 %) se subdivise en 4 sous-types (FIG. 2.3) :

- Forme riche en lymphocytes (5 %) ou type 1
- Forme scléro-nodulaire (70 %) ou type 2

2. Examen au microscope pour déterminer la nature des cellules ou des tissus préalablement prélevés.

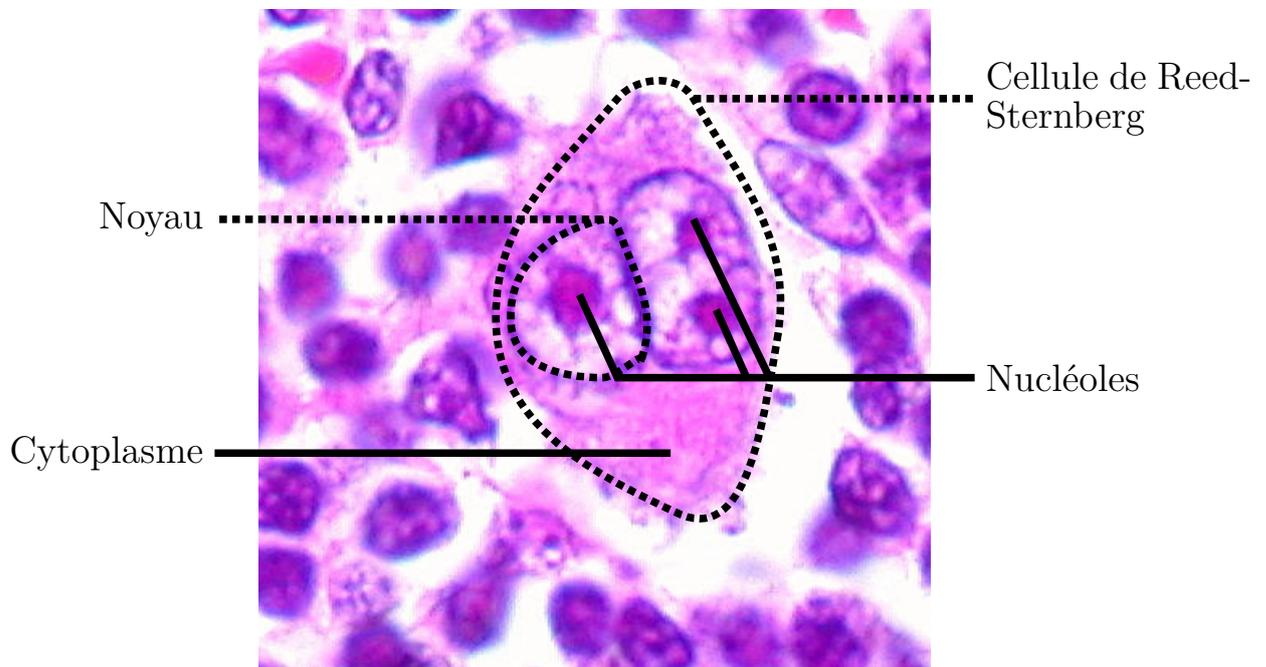


FIG. 2.2: Cellule de Reed-Sternberg au milieu de lymphocytes normaux

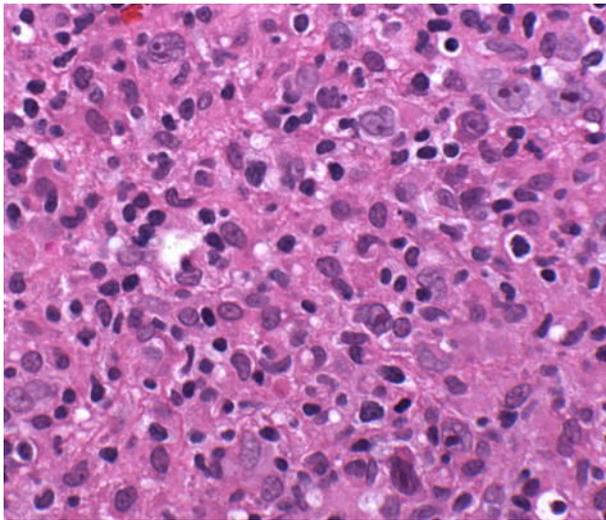
- Forme à cellularité mixte (20 %) ou type 3
- Forme à déplétion lymphocytaire (5 %) ou type 4

La forme scléro-nodulaire touche préférentiellement les sujets jeunes et les ganglions sus-diaphragmatiques, celle à cellularité mixte affecte plutôt les sujets âgés ou les porteurs du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) atteints de LH. La forme à déplétion lymphocytaire est souvent associée à un pronostic défavorable.

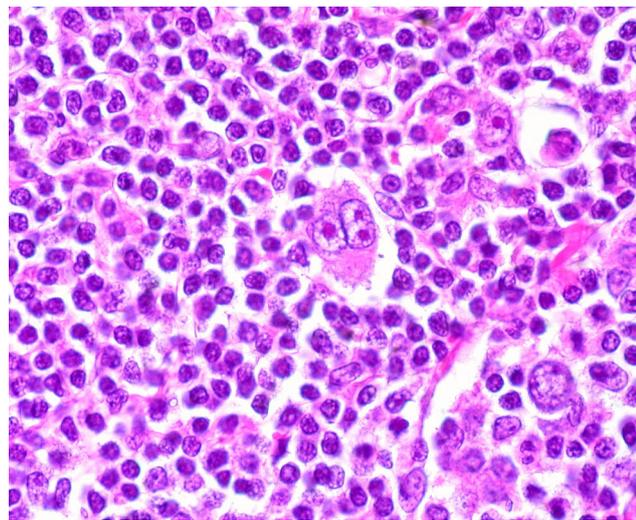
### 2.1.3 Stade d'extension clinique et facteurs pronostiques

Des essais de classification ont été conduits pour mieux codifier les traitements et évaluer le pronostic. Le symposium d'Ann Arbor en 1971 [25] a permis d'établir une classification encore valable aujourd'hui, moyennant quelques ajouts lors du symposium de Cotswolds en 1989 [26], TAB. 2.2.

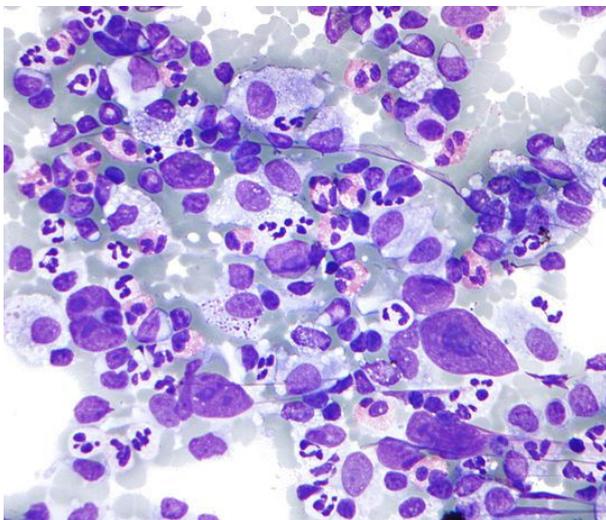
Par la suite, des études ont été menées pour essayer d'affiner les groupes pronostiques, en faisant intervenir d'autres facteurs de risque. Ainsi en 1988, le German Hodgkin Study Group (GHSG) a proposé de différencier les stades cliniques I et II, selon qu'ils présentaient ou non des signes de gravité définis par le rapport médiastinothoracique, la vitesse de sédimentation, le nombre de sites ganglionnaires atteints, etc. Les essais successifs de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) dans les stades I et



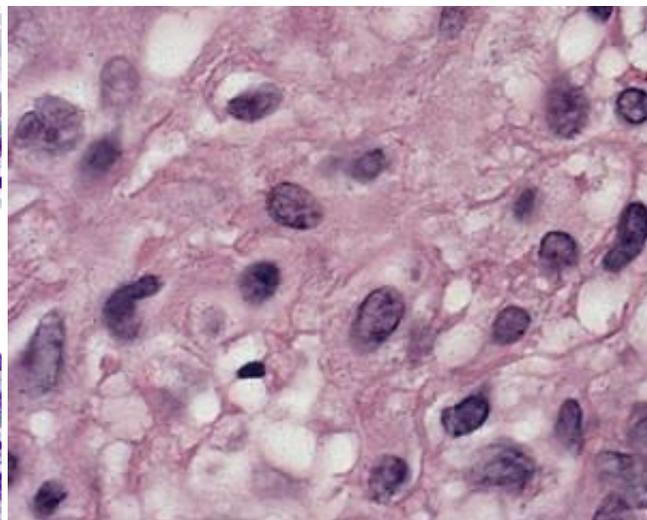
(a) riche en lymphocytes



(b) scléro-nodulaire



(c) cellularité mixte



(d) déplétion lymphocytaire

FIG. 2.3 : Différences anatomopathologiques entre les 4 sous-types de lymphomes hodgkiniens

TAB. 2.2: Classification d'Ann Arbor et de Cotswolds

Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire sus- ou sous-diaphragmatique
Stade II	Atteinte d'au moins 2 aires ganglionnaires d'un même côté du diaphragme
Stade III	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme (la rate est comptée comme aire ganglionnaire). Cotswolds : <ul style="list-style-type: none"> <li>• stade III 1 : Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions coeliaques ou du tronc porte</li> <li>• stade III 2 : Atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques, s'associant ou non à l'atteinte du stade III 1</li> </ul>
Stade IV	Atteinte d'un ou plusieurs territoires extra-ganglionnaires (médullaire, hépatique, osseux, etc), avec ou sans atteinte ganglionnaire
A/B	Absence (A) ou présence (B) de signes généraux : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre (au moins 38° pendant 8 jours consécutifs sans infection documentée)</li> <li>• Sueurs nocturnes</li> <li>• Perte de poids inexplicquée d'au moins 10 % au cours des 6 mois précédents</li> </ul>
E	Envahissement d'une structure extralymphatique correspondant : <ul style="list-style-type: none"> <li>• soit à la seule atteinte de la maladie (IE)</li> <li>• soit à une extension de contiguïté d'une atteinte ganglionnaire (IIE ou IIIE)</li> </ul>
X Cotswolds	Désigne la présence d'une masse tumorale importante (ganglion de diamètre > 10 cm ou rapport médiastino-thoracique > 0,33)

II sus-diaphragmatiques ont aussi permis de préciser les facteurs pronostiques et d'adapter la stratégie thérapeutique [27], TAB. 2.3.

TAB. 2.3: Facteurs pronostiques pour les stades I et II

Stades	EORTC/GELA	GHSB
Stade localisé favorable	Stades I-II susdiaphragmatiques avec âge < 50 ans et rapport médiastinothoracique < 0.33 et aires ganglionnaires ≤ 3 et VS < 50 sans signes généraux ou VS < 30 avec signes généraux	Stades I-II avec absence d'atteinte extraganglionnaire contiguë et rapport médiastinothoracique < 0,33 et aires ganglionnaires ≤ 2 et VS < 50 sans signes généraux ou VS < 30 avec signes généraux
Stade localisé défavorable	Autres stades I-II susdiaphragmatiques	Autres stades I-II excepté stade IIB avec rapport médiastino-thoracique > 0.33 et/ou atteinte extraganglionnaire contiguë
Stade avancé	Stade IIIA Stades IIIB-IV	Stade IIB avec rapport médiastino-thoracique > 0.33 et/ou atteinte extraganglionnaire contiguë Stade IIIA Stades IIIB-IV

En 1998, le score pronostique international reprend la classification du GHSB en subdivisant les stades avancés en 2 groupes à risque faible ou fort, selon qu'ils comptent moins de 3 facteurs de risque ou 3 et plus (sexe masculin, âge > 45 ans, stade IV, hémoglobine < 10.5 g/dl, nombre de lymphocytes < 600/ $\mu$ l ou < 8 %, nombre de globules blancs > 15 000/ $\mu$ l, albumine < 4.0 g/dl) [28].

Le Groupe Ouest-Est d'études des Leucémies Aigües et autres Maladies du Sang (GOE-LAMS) a publié en 2007 [29] une étude proposant un classement pronostique simplifié, s'appuyant sur un score établi à partir de quatre critères :

- Age : < 40 ans (0), > 40 ans (1)
- Territoires lymphoïdes envahis : 1-2 (0), 3-4 (1), ≥ 5 (2)
- Viscères non contigus envahis : non (0), oui (1)
- Signes généraux (B) : non (0), oui (1)

Trois stades sont distingués : précoce (score 0-2), intermédiaire (3-4) et avancé (5). La même année, cette nouvelle classification a été validée par le GHSB [30].

## 2.1.4 Traitement

Durant ces 20 dernières années, nous avons globalement assisté à une désescalade thérapeutique permettant de limiter les effets à long terme, sans sacrifier à l'efficacité. Le choix des protocoles diffère évidemment selon les groupes pronostiques.

### LH de stade localisé à pronostic favorable

Le traitement standard actuel correspond à une thérapie combinée associant 3 cycles d'Adriamycine Bléomycine Vinblastine Dacarbazine (ABVD) suivis d'une irradiation à 30 Gy sur les ganglions atteints. Toutefois, le GHSG a publié en 2009 une étude tendant à montrer que 2 cures d'ABVD associées à une irradiation de 20 Gy pouvaient s'avérer aussi efficaces que 4 cures et 30 Gy, pour un suivi médian de 79 et 91 mois [31].

### LH de stade localisé à pronostic défavorable

Le traitement standard est aussi une thérapie combinée associant 4 à 6 cycles d'ABVD suivis d'une irradiation à 30 Gy sur les ganglions atteints. Certaines équipes préconisent l'emploi du protocole Bléomycine Etoposide Doxorubicine Cyclophosphamide Vincristine Procarbazine Prednisone (BEACOPP), d'efficacité légèrement supérieure, mais un peu plus toxique. D'autres alternent les cures de BEACOPP et d'ABVD.

### LH de stade avancé (III-IV voire IIB)

Plusieurs essais ont été menés pour comparer l'efficacité de l'ABVD, du BEACOPP, ou du BEACOPP intensifié. L'étude de FEDERICO et al. (2009) [32], comparant 4 cycles de BEACOPP intensifié suivis de 2 cycles de BEACOPP avec 6 cycles d'ABVD, montre une différence dans la survie sans récurrence, respectivement de 81 % et 68 %, mais sans différence dans la survie globale, avec une toxicité plus forte du BEACOPP. Les premiers résultats parus en 2012 de l'essai EORTC comparant 8 cycles de BEACOPP (dont 4 intensifiés) avec 8 cycles d'ABVD sont similaires avec une différence significative dans la survie sans récurrence (84 % contre 69,4 %), sans impact réel sur la survie globale à 4 ans [33-35]. Pour l'instant, le traitement de choix reste 6 à 8 cures d'ABVD, avec cependant la possibilité d'opter pour le BEACOPP chez les sujets de moins de 60 ans ayant plusieurs facteurs de mauvais pronostic. La place de la radiothérapie reste controversée. Il semblerait qu'il faille la réserver aux patients présentant une masse tumorale volumineuse lors du diagnostic (> 10 cm) ou n'ayant pas obtenu de réponse complète avec la chimiothérapie [36].

## 2.2 Le lymphome non-hodgkinien

### 2.2.1 Épidémiologie

Le Lymphome Non-Hodgkinien (LNH) occupe la 10<sup>ème</sup> place des cancers les plus fréquents dans le monde selon la publication en 2003 de l'OMS [15], TAB. 2.1. Les LNH sont quatre fois et demi plus fréquents que les LH. En France, le LNH est le cinquième cancer le plus fréquent avec 21 900 nouveaux cas estimés pour 2012 dans un rapport de Haute Autorité de Santé (HAS) et de l'Institut National du Cancer (INCa) sur la projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 [20]. L'incidence était en constante augmentation depuis les années soixante-dix avant que l'on observe en 2011 une apparente stabilité.

Les pics d'incidence varient en fonction des types histologiques, FIG. 2.4, 2.5, 2.6 et 2.7. Ils se situent entre 70 et 90 ans [20]. Au moment du diagnostic, les sujets sont en moyenne plus âgés que ceux souffrant d'un LH.

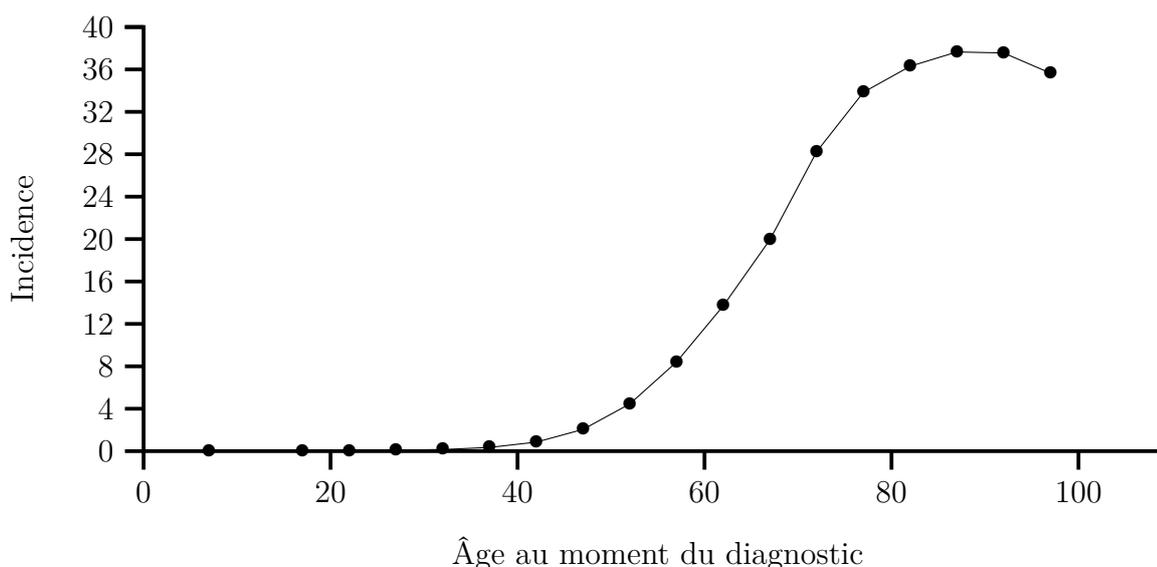


FIG. 2.4 : Taux d'incidence du lymphome lymphocytaire pour 100 000 personnes-années par tranche d'âge en France en 2012

### 2.2.2 Classification histologique

Il existe deux grands types de LNH, ceux issus de la mutation d'un lymphocyte T et ceux issus de la mutation d'un lymphocyte B. Les lymphocytes T regroupent plusieurs types de lymphocytes avec des rôles très variés comme l'élimination directe des virus ou des cellules infectées, l'activation des défenses immunitaires, ou la réduction des défenses immunitaires après un épisode infectieux. Une partie des lymphocytes T qui survivent à une infection

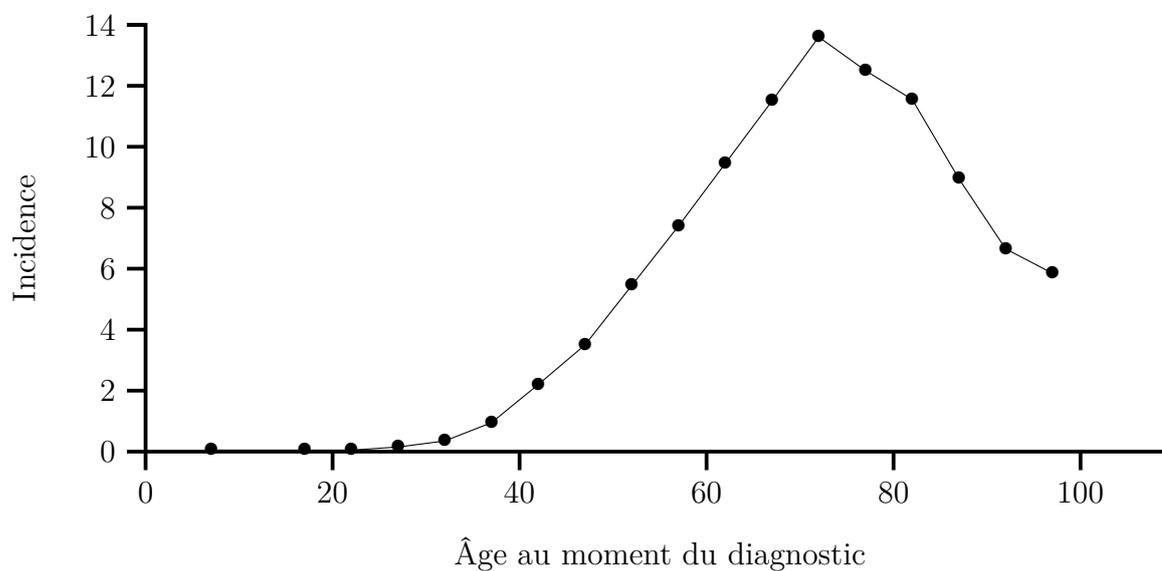


FIG. 2.5 : Taux d'incidence du lymphome folliculaire pour 100 000 personnes-années par tranche d'âge en France en 2012

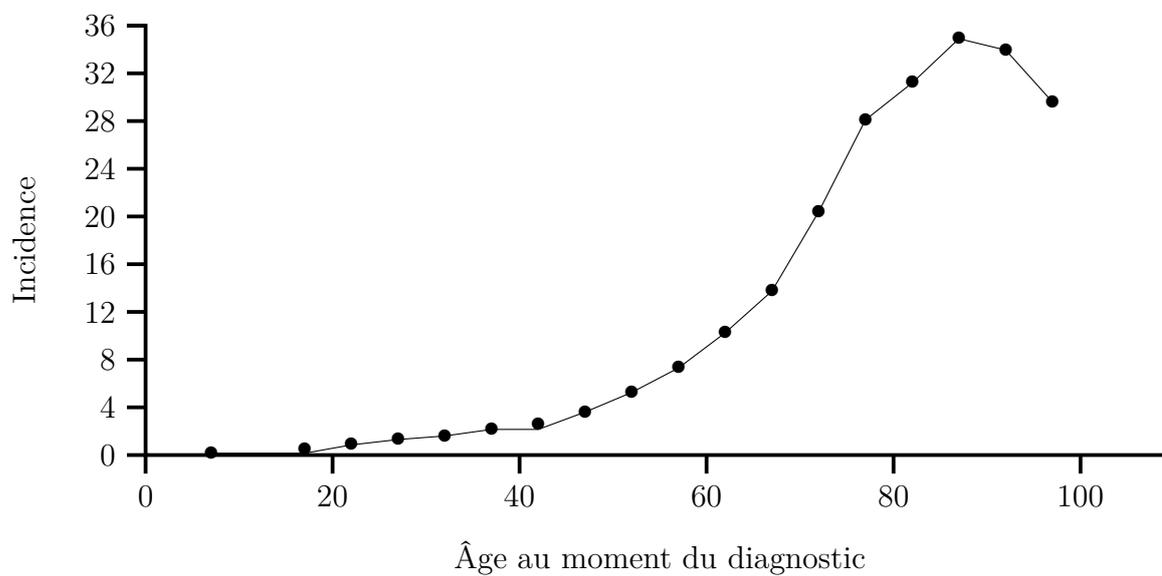


FIG. 2.6 : Taux d'incidence du lymphome diffus à grandes cellules B pour 100 000 personnes-années par tranche d'âge en France en 2012

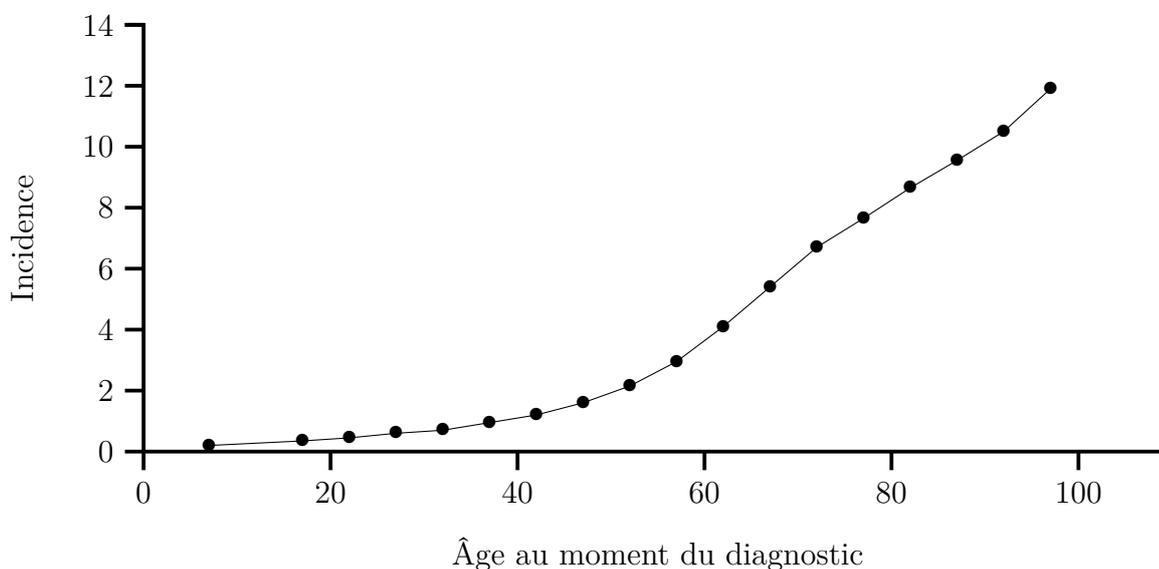


FIG. 2.7 : Taux d'incidence du lymphome T/NK à cellules matures pour 100 000 personnes-années par tranche d'âge en France en 2012

se transforment en lymphocytes T mémoires. Les lymphocytes B nécessitent une activation pour se changer en plasmocytes qui produisent des immunoglobulines (anticorps) ou en lymphocytes B mémoires qui ont une durée de vie de plusieurs années et permettent une réaction plus rapide en cas de nouvelle infection. Les lymphocytes T et B mémoires migrent dans les ganglions lymphatiques.

L'OMS décompose les lymphomes non hodgkiniens en sous-types histologiques selon qu'ils sont issus de lymphocytes T ou B, TAB. 2.4 et TAB. 2.5.

### 2.2.3 Stade d'extension clinique et facteurs pronostiques

Le stade d'extension de la maladie est déterminé comme dans le cas des LH par la classification d'Ann Arbor et de Cotswolds. TAB. 2.2.

### 2.2.4 Traitement

La HAS a publié conjointement avec l'INCa, en mars 2012, ses recommandations vis-à-vis des traitements contre le LNH [37]. Les LNH sont séparés en deux grandes catégories, LNH indolents et LNH agressifs, qui ne correspondent pas vraiment aux types histologiques. Les LNH indolents ont un développement très lent et les LNH agressifs ont un développement plus rapide.

TAB. 2.4 : Classification histologique des lymphomes non hodgkiniens issus de lymphocytes T

Lymphocyte T muté	Lymphome ou leucémie lymphoblastique à précurseurs T
Lymphocyte T mature (activé) muté	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lymphome T périphérique sans autre précision</li> <li>• Leucémie prolymphocytaire T</li> <li>• Leucémie à grands lymphocytes T granuleux</li> <li>• Leucémie agressive à cellules NK</li> <li>• Lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte</li> <li>• Lymphome T cutané (mycose fongöide et syndrome de Sézary)</li> <li>• Lymphome T ou NK extraganglionnaire de type nasal</li> <li>• Lymphome T associé à une entéropathie</li> <li>• Lymphome T angio-immunoblastique</li> <li>• Lymphome T hépatosplénique</li> <li>• Lymphome T sous-cutané de type panniculite</li> <li>• Lymphome anaplasique à grandes cellules – primitif cutané, primitif systémique</li> </ul>

TAB. 2.5 : Classification histologique des lymphomes non hodgkiniens issus de lymphocytes B

Lymphocyte B muté	Lymphome ou leucémie lymphoblastique à précurseurs B
Lymphocyte B mature (activé) muté	<ul style="list-style-type: none"><li>• Lymphome diffus à grandes cellules B</li><li>• Lymphome folliculaire</li><li>• Lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses de la zone marginale extraganglionnaire</li><li>• Leucémie lymphoïde chronique et lymphome à petits lymphocytes</li><li>• Lymphome à cellules du manteau</li><li>• Leucémie prolymphocytaire B</li><li>• Lymphome lymphoplasmocytaire</li><li>• Lymphome de la zone marginale splénique</li><li>• Lymphome de la zone marginale ganglionnaire</li><li>• Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B</li><li>• Lymphome intravasculaire à grandes cellules B</li><li>• Lymphome primitif des séreuses</li><li>• Lymphome de Burkitt</li></ul>

---

### **LNH indolents avec une faible masse tumorale**

La HAS recommande pour les LNH indolents avec une faible masse tumorale de ne pas commencer de traitement (abstention thérapeutique) et de mettre en place un suivi de l'évolution de la maladie. Un traitement par radiothérapie peut être utilisé au cours du suivi sur une masse ganglionnaire symptomatique, avant d'envisager le début d'un traitement par chimiothérapie.

### **LNH indolents avec une masse tumorale importante**

Le traitement recommandé consiste à effectuer six à huit cycles de polychimiothérapie de type Cyclophosphamide Doxorubicine Vincristine Prednisone (CHOP) ou Cyclophosphamide Vincristine Prednisone (CVP) et d'un anticorps monoclonal<sup>3</sup> anti-CD20 espacés de trois semaines. Si le patient ne peut pas recevoir d'anti-CD20, les cycles sont constitués d'injection de CHOP et d'interféron alpha. Dans le cadre de LNH folliculaires, les patients reçoivent des anti-CD20 jusqu'à deux ans après la rémission. Dans les cas de LNH localisé, la radiothérapie est une possibilité. Elle fait même partie des traitements de référence pour les stades I ganglionnaires.

### **LNH agressif avec lymphocyte B muté**

Les LNH provenant d'une mutation d'un lymphocyte B représentent 60 % des formes agressives. Le traitement recommandé consiste à effectuer six à huit cycles de polychimiothérapie de type CHOP et d'un anticorps monoclonal anti-CD20 espacés de deux à quatre semaines. Chez les patients avec un risque de rechute élevé ou une localisation tumorale désavantageuse, on ajoute aux 4 premiers cycles des injections de méthotrexate. Chez les patient avec un mauvais pronostic, une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est indiquée dans la mesure du possible.

### **LNH agressif avec lymphocyte T muté**

Le traitement recommandé consiste à effectuer six à huit cycles de polychimiothérapie de type CHOP espacés de deux à quatre semaines. Chez les patients avec un risque de rechute élevé ou une localisation tumorale désavantageuse, on ajoute aux 4 premiers cycles des injections de méthotrexate. Chez les patients ayant un LNH de mauvais pronostic, une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques est indiqué dans la mesure du possible.

---

3. Anticorps produit à partir d'un lymphocyte muté et implanté chez une souris, un rat ou un lapin.

## Chapitre 3

# Les essais cliniques menés sur la population étudiée

### 3.1 Les essais européens sur le lymphome hodgkinien

#### 3.1.1 Introduction

Depuis 1964 l'EORTC mène en partenariat avec le groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA) puis, à partir de 2012, avec le lymphoma study association (LYSA), son successeur, des essais cliniques sur le traitement du LH. Les premiers essais ont introduit la radiothérapie dans le schéma thérapeutique. Cet apport a entraîné une augmentation rapide de la survie des patients. Par la suite, des essais ont été menés afin de proposer une désescalade thérapeutique pour les patients présentant un risque favorable, ceci afin de limiter les risques de toxicité.

#### 3.1.2 H1

H1 est un essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement par radiothérapie seule et le traitement radiothérapie plus chimiothérapie chez les patients souffrant d'un LH de stade I ou II. Deux cent quatre-vingt huit patients ont été randomisés entre 1964 et 1970. Le traitement radiothérapie plus chimiothérapie entraîne une meilleure survie sans récurrence [38].

#### 3.1.3 H2

H2 est un essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement par Vinblastine (VLB) ou Vinblastine + Procarbazine (VLB + Procarbazine (PCZ)) + Irradiation splénique et le traitement par VLB ou VLB + PCZ plus laparotomie et splénectomie chez les patients souffrant d'un LH de stade I ou II. Trois cents patients ont été randomisés entre 1972 et

1976. L'essai n'a pas permis de montrer de différence entre les deux bras de chimiothérapie [39].

### 3.1.4 H5

H5 est un essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement par radiothérapie en mantelet et le traitement par radiothérapie en mantelet plus para-aortique pour les cas favorables, le traitement par radiothérapie du mantelet + 3 cycles de Chlorméthine Vincristine Procarbazine Prednisone (MOPP) et le traitement par radiothérapie en mantelet pour les cas défavorables chez les patients âgés de 15 à 40 ans, souffrant d'un LH de stade I ou II. Quatre cent quatre-vingt-quatorze patients ont été randomisés entre 1977 et 1982. La radiothérapie en mantelet seule était suffisante chez les cas favorables, pour les cas défavorables les 3 cycle de MOPP amélioraient la survie globale.

### 3.1.5 H3B4

H3B4 est un essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement MOPP et le traitement MOPP/ABVD chez les patients âgés de 15 à 65 ans, souffrant d'un LH de stade III ou IV. Cent quatre-vingt-treize patients ont été randomisés entre 1981 et 1986. Le traitement MOPP/ABVD améliore la survie sans progression, mais n'améliore pas la survie sans rechute [40].

### 3.1.6 H6

H6 est un essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement MOPP et le traitement ABVD chez les patients souffrant d'un LH de stade I ou II. Cinq cent soixante-dix huit patients ont été randomisés entre 1982 et 1988. Le traitement ABVD entraîne une meilleure survie sans progression [41].

### 3.1.7 H7

H7 est un double essai clinique de phase 3 visant d'un côté à comparer le traitement irradiation des ganglions sub-thoraciques (STNI) versus le traitement Epirubicine Bléomycine Vinblastine Prednisone (EBVP) + irradiation des ganglions atteints (IF-RT) pour les cas favorables, et le traitement MOPP/Doxorubicine Bléomycine Vinblastine (ABV) hybride versus le traitement EBVP pour les cas défavorables. Sept cent vingt-deux patients souffrant d'un LH de stade I ou II ont été randomisés entre 1988 et 1993. Pour les cas favorables, le traitement EBVP + IF-RT peut être pressenti pour remplacer le STNI comme traitement standard et pour les cas défavorables, le traitement EBVP apparaît comme moins efficace [42].

### 3.1.8 H34

H34 est un essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement MOPP-ABV et le traitement MOPP-ABV + radiothérapie chez les patients âgés de 15 à 70 ans, souffrant d'un LH de stade III ou IV. Sept cent vingt-deux patients ont été randomisés entre 1988 et 1993. La radiothérapie n'apporte aucun bénéfice pour les patients en rémission complète après la chimiothérapie, mais apporte un bénéfice chez les patients avec une réponse partielle à la chimiothérapie [43].

### 3.1.9 H8

H8 est un double essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement MOPP-ABV + IF-RT versus STNI chez les cas favorables et le traitement par MOPP-ABV + radiothérapie sur le champ impliqué versus le traitement MOPP-ABV + radiothérapie sub-thoracique chez les cas défavorables. Mille cinq cent trente huit patients, âgés de 15 à 70 ans et souffrant d'un LH de stade I ou II, ont été randomisés entre 1993 et 1999. Il en ressort que la chimiothérapie et la radiothérapie ciblée doivent être le traitement standard de la maladie de Hodgkin avec des caractéristiques pronostiques favorables. Chez les patients présentant des caractéristiques défavorables, quatre cycles de chimiothérapie et une radiothérapie ciblée doivent être le traitement standard [44].

### 3.1.10 H9

H9 est un double essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement EBVP + radiothérapie de 20 Gy versus le traitement EBVP + radiothérapie de 36 Gy chez les cas favorables et le traitement 6 ABVD + radiothérapie de 30 Gy versus le traitement 4 ABVD + radiothérapie de 30 Gy chez les cas défavorables. Mille six cent quarante neuf patients âgés de 15 à 70 ans ont été randomisés entre 1998 et 2004. Chez les cas favorables, il n'a pas été montré qu'une radiothérapie à 20 Gy entraînait une baisse d'efficacité ; chez les cas défavorables, les cycles de chimiothérapie peuvent être réduits à 4 [45-47].

## 3.2 Les essais français sur les lymphomes non-hodgkiniens

### 3.2.1 Introduction

Le LYSA est un réseau international de plus de 100 centres coopérateurs dans le monde et pionniers dans le traitement du LNH avec l'utilisation de nouveaux agents ou de nouvelles stratégies d'intensification. Depuis le premier essai initié en 1987, près de 10 000 patients ont été inclus dans des études LYSA. Au cours des deux dernières décennies, les résultats cliniques du LNH ont été considérablement améliorés, en raison de la disponibilité de nouvelles options thérapeutiques telles que les médicaments non cytotoxiques, comme le Rituximab, qui ciblent spécifiquement les mécanismes de la maladie.

Parmi les nombreux essais effectués sur les LNH, nous détaillerons ci-dessous ceux pour lesquels une évaluation de la fatigue des patients a été menée.

### 3.2.2 LNH 93-98-1

LNH 93-98-1 est un essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement Doxorubicine Cyclophosphamide Vinblastine Bléomycine Prednisone (ACVBP) + consolidation versus CHOP + radiothérapie chez les patients âgés de 15 à 60 ans, présentant un lymphome de stade I ou II, sans facteur pronostique défavorable selon l'Index Pronostique International (IPI) ajusté sur l'âge. Six cent quarante-sept patients ont été inclus entre 1993 et 2000. Les résultats ont montré des taux de réponse identiques, mais une efficacité supérieure de l'ACVBP en termes de survie sans événements et de survie globale [48].

### 3.2.3 LNH 93-2

LNH 93-2 est un essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement par 4 cycles d'ACVBP + 8 cycles de consolidation versus le traitement par 4 cycles d'Epirubicine Cyclophosphamide Vindésine Bléomycine Prednisone (ECVBP) + 4 cycles d'Ifosfamide Vépéside Cytarabine Méthotrexate (IVAM) chez les patients âgés de 18 à 60 ans, présentant un LNH avec un performance status à 1. Huit cent vingt-quatre patients ont été inclus entre 1993 et 1998. L'essai n'a pas permis de montrer une différence significative entre les deux bras [49].

### 3.2.4 LNH 93-3

LNH 93-3 est un essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement par 4 cycles d'ACVBP + 8 cycles de consolidation et le traitement par un cycle de Cyclophosphamide Epirubicine Vincristine Prednisone (CEOP) + 2 cycles d'ECVBP-puis intensification par 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea [BCNU] Etoposide Cytarabine Melphalan (BEAM) suivie d'une auto-transplantation de moelle osseuse (ASCT), chez les patients âgés de 15 à 60 ans, présentant un LNH agressif, avec 2 ou 3 facteurs pronostiques défavorables selon l'IPI ajusté sur l'âge. Trois cent quatre-vingt-dix-sept patients ont été randomisés entre 1993 et 1995. Le traitement avec intensification précoce et ASCT chez des patients à haut risque s'avère moins performant que l'ACVBP, probablement en raison de doses trop basses après lathérapie à haute dose (HDT) [50, 51].

### 3.2.5 LNH 93-98-4

LNH 93-98-4 est un essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement comportant 4 cycles de CHOP avec le traitement comportant 4 cycles de CHOP + radiothérapie chez les patients âgés de plus de 60 ans, présentant un LNH localisé, de stade I ou II, et aucun facteur défavorable selon l'IPI ajusté sur l'âge. Cinq cent soixante-seize patients ont été randomisés entre 1993 et 2002. L'essai n'a pas permis de montrer une différence significative entre les

deux bras, ce qui plaide pour le recours à une chimiothérapie seule pour les patients âgés avec un lymphome localisé peu agressif [52].

### 3.2.6 LNH 93-5

LNH 93-5 est un essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement par 4 cycles d'ACVBP + 8 cycles de consolidation et le traitement par 8 cycles de CHOP chez les patients âgés de 61 à 69 ans, présentant un LNH avec un performance status entre 1 et 3. Sept cent huit patients ont été randomisés entre 1993 et 1998. Le traitement ACVBP + consolidation entraîne une meilleure survie globale et sans événement à cinq ans et moins de rechutes, mais plus de toxicité chez les plus de 65 ans [53, 54].

### 3.2.7 LNH 93-6

LNH 93-6 est un essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement 6 CEOP et le traitement 6 mini-CEOP chez les patients âgés de plus de 70 ans, présentant un lymphome non-hodgkinien avec un performance status entre 1 et 3. Cinq cent soixante deux patients ont été randomisés entre 1993 et 1999. L'essai n'a pas permis de montrer une différence significative de survie globale et de survie sans événement entre les deux bras, mais le traitement par 6 mini-CEOP entraîne moins de toxicité. Pour l'heure, l'essai n'a pas fait l'objet d'une publication.

### 3.2.8 GELF 94

GEF est un essai clinique de phase 3 visant à comparer 12 mini-Cyclophosphamide Adriamycine Etoposide Prednisolone (CHVP) + Interféron alpha et 4 CHOP + Cyclophosphamide + etoposide + Granulocyte Colony-Stimulating Factor (GCSF) + irradiation corporelle totale et ASCT chez les patients âgés de plus de 18 à 76 ans, présentant un lymphome non-hodgkinien folliculaires avec au moins 1 facteurs pronostiques défavorables. Pour l'heure, l'essai n'a pas fait l'objet d'une publication.

### 3.2.9 LNH 98B-2

LNH 98B-2 est un essai clinique de phase 2 visant à évaluer l'efficacité du traitement classique par 4 cycles d'ACVBP suivis d'une intensification par Cyclophosphamide Carmustine Etoposide (CBV)-mitoxantrone et ASCT pour les patients présentant une sur-expression de l'antigène Bcl-2, et consolidation conventionnelle pour les autres. Cet essai s'adresse aux patients âgés de 18 à 60 ans, présentant un lymphome agressif de type B (ou T forme anaplasique), et un seul facteur pronostique défavorable pour l'IPI ajusté sur l'âge. Trois cent cinquante patients ont été inclus sans randomisation entre 1999 et 2002. Pour l'heure, l'essai n'a pas fait l'objet d'une publication.

### 3.2.10 LNH 98B-3

LNH 98B-3 est un essai clinique de phase 3 avec double randomisation, chez les patients âgés de 18 à 60 ans, présentant un lymphome B diffus à grandes cellules (ou autres lymphomes B de haut grade), avec un marqueur CD20+ et 2 ou 3 facteurs pronostiques défavorables pour l'IPI ajusté sur l'âge. La première vise à comparer le traitement ACVBP versus Doxorubicine Cyclophosphamide Etoposide (ACE), suivi d'une HDT-ASCT pour les patients répondeurs. Ceux-ci font ensuite l'objet d'une seconde randomisation entre abstention ou 4 cures de Rituximab après l'HDT-ASCT. Quatre cent soixante-seize patients ont été inclus entre 1999 et 2004 et deux cent soixante-neuf ont participé à la seconde randomisation. L'essai a permis de montrer qu'il n'y a pas de différence en termes de taux de réponse et de survie globale (avec un suivi médian de 51 mois) entre le traitement ACVBP et ACE. Le Rituximab améliore la survie sans événement seulement chez les patients en réponse complète après l'HDT [55].

### 3.2.11 LNH 98B-5

LNH 98B-5 est un essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement par 8 cycles de CHOP et le traitement par 8 cycles de Rituximab Cyclophosphamide Doxorubicine Vincristine Prednisone (R-CHOP) chez les patients âgés de 60 à 80 ans, avec un lymphome B diffus à grandes cellules, Performance Status (PS) inférieur ou égal à 2, et 1 ou 3 facteurs pronostiques défavorables pour l'IPI ajusté sur l'âge. Trois cent quatre-vingt-dix-huit patients ont été inclus entre 1998 et 2000. L'essai a permis de montrer que l'ajout de Rituximab améliore la survie et la survie sans progression, sans augmentation significative de la toxicité [56].

### 3.2.12 LNH 98T-7

LNH 98T-7 est un essai clinique de phase 2 visant à comparer le traitement Cyclophosphamide Vincristine Prednisolone Doxorubicine Méthotrexate (COPADM) + haute dose de Cytarabine et Etoposide (CYVE) versus le traitement par CHOP chez les patients âgés de moins de 60 ans, présentant un lymphome T de mauvais pronostic, avec un stade III ou IV, un PS entre 2 et 4 et 1 à 3 facteurs pronostiques défavorables selon l'IPI ajusté sur l'âge. L'essai a permis de montrer une absence de supériorité du traitement COPADM + CYVE par rapport au CHOP en matière de survie globale [57].

### 3.2.13 LNH 98T-8

LNH 98T-8 est un essai clinique de phase 2 visant à comparer le traitement Etoposide Méthylprednisolone Cytosine arabinoside Cisplatine (ESHAP) chez les patients âgés de plus de 60 ans, souffrant d'un lymphome T, et au moins 1 facteur pronostique défavorable pour l'IPI ajusté sur l'âge. L'essai a permis de montrer une absence d'intérêt en première ligne de l'ESHAP.

### 3.2.14 FL2000

FL2000 est un essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement CHVP + interféron alfa-2 a (ROFERON-A) et le traitement CHVP + ROFERON-A + Rituximab chez les patients âgés de 18 à 75 ans, présentant un lymphome folliculaire avec performance status supérieur à un. Trois cent soixante patients ont été randomisés entre 2000 et 2002. Le traitement CHVP + ROFERON-A + Rituximab permet de mieux contrôler la maladie à 5 ans [58, 59].

### 3.2.15 LNH 2001-5

LNH 2001-5 est un essai clinique de phase 2 visant à comparer le traitement R-CHOP et le traitement Rituximab Doxorubicine Cyclophosphamide Vinblastine Bléomycine Prednisone (R-ACVBP) chez les patients âgés de 60 à 65 ans, présentant un lymphome B diffus à grandes cellules, de stade II à IV, avec un marqueur CD20+, et 2 ou 3 facteurs pronostiques défavorables pour l'IPI ajusté sur l'âge. Cinq cent soixante patients étaient attendus entre 2002 et 2011. Pour l'heure, l'essai n'a pas fait l'objet d'une publication.

### 3.2.16 LNH 2003-1B

LNH 2003-1B est un essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement R-ACVBP et le traitement ACVBP chez les patients âgés de 18 à 66 ans, présentant un lymphome B diffus à grandes cellules, de stade I et II. Deux cent vingt-trois patients ont été inclus entre 2003 et 2007. Chez ces patients présentant un lymphome B diffus à grandes cellules, localisé, à faible risque, le rituximab associé à trois cycles d'ACVBP plus consolidation est significativement supérieur, en termes de survie sans progression, à l'ACVBP plus consolidation, mais identique pour la survie globale. [60].

### 3.2.17 LNH 2003-2B

LNH 2003-2B est un essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement R-ACVBP et le traitement R-CHOP chez les patients âgés de 18 à 59 ans, présentant un lymphome B diffus à grandes cellules, avec un facteur pronostique défavorable pour l'IPI ajusté sur l'âge. Trois cent quatre-vingts patients ont été inclus entre 2003 et 2008. L'essai a permis de montrer une amélioration de la survie globale et sans progression, mais une augmentation de la toxicité avec le traitement R-ACVBP [61].

### 3.2.18 LNH 2003-3B

LNH 2003-3B est un essai clinique de phase 2 visant à évaluer le traitement par R-ACVBP + ASCT chez les patients âgés de 18 à 59 ans, présentant un lymphome B diffus à grandes cellules, avec un marqueur CD20+, et 2 ou 3 facteurs pronostiques défavorables pour l'IPI ajusté sur l'âge. Deux cent dix patients ont été inclus entre 2004 et 2005 et cent

cinquante cinq ont reçu l'ASCT. Une étude cas-témoin a ensuite été effectuée par matching : 181 patients traités par R-ACVBP ont été appariés avec des patients traités par ACVBP sans rituximab, mais avec ASCT, lors du précédent essai LNH 98-3. Les résultats ont montré une amélioration de la survie sans progression et de la survie globale avec l'ajout de rituximab [62].

### **3.2.19 LNH 2003-6B**

LNH 2003-6B est un essai clinique de phase 3 visant à comparer le traitement R-CHOP standard administré toutes les 3 semaines avec le protocole R-CHOP-14, administré tous les 14 jours, chez les patients âgés de 60 à 80 ans, présentant un lymphome B à grandes cellules, avec un marqueur CD20+, et au moins 1 facteur pronostique défavorable pour l'IPI ajusté sur l'âge. Six cent deux patients ont été inclus entre 2003 et 2008. L'essai n'a pas montré d'amélioration de la survie avec le R-CHOP-14, la toxicité était la même dans les 2 groupes, mais les besoins en transfusion de globules rouges se sont avérés plus importants avec le R-CHOP-14 [63].

### **3.2.20 LNH 2003-39B**

LNH 2003-39B est un essai clinique de phase 2 visant à les effet du R-ACVBP chez les patients âgés de 18 à 60 ans, présentant un lymphome B à grandes cellules, avec un marqueur CD20+, et au moins 1 facteur pronostique défavorable pour l'IPI. Soixante patients ont été inclus entre 2005 et 2006. Pour l'heure, l'essai n'a pas fait l'objet d'une publication.

### **3.2.21 LNH 2003-7B**

LNH 2003-7B est un essai clinique de phase 2, avec un seul bras, destiné à tester l'efficacité d'un traitement Rituximab mini [Cyclophosphamide Doxorubicine Vincristine Methylprednisolone] (R-miniCHOP) (doses réduites) chez les patients âgés de plus de 80 ans, présentant un lymphome B à grandes cellules, avec un marqueur CD20+, et 1 à 3 facteurs pronostiques défavorables pour l'IPI ajusté sur l'âge. Cent cinquante patients ont été inclus entre 2006 et 2009. L'essai a permis de montrer que R-miniCHOP offre un bon compromis entre efficacité et sécurité pour les patients âgés de plus de 80 ans [64].

### **3.2.22 PRIMA**

PRIMA est un essai clinique de phase 3 visant à comparer, après le traitement initial, un traitement d'entretien par 12 cures de Rituximab sur 2 ans avec une simple observation, chez les patients âgés de plus de 18 ans, présentant un lymphome folliculaire de stade I, II, IIIa. Mille deux cent dix-sept patients ont été inclus entre 2004 et 2007 et mille dix-neuf ont fait l'objet d'une randomisation entre rituximab ou observation, après le traitement d'induction. Le rituximab améliore la survie sans progression [65].

### 3.2.23 R-CHOP-V

R-CHOP-V est un essai clinique de phase 2 visant à évaluer l'efficacité et la toxicité de l'association du bortezomib (Velcade), inhibiteur de protéasome, au R-CHOP chez les patients âgés de 18 à 80 ans, présentant un lymphome B, CD20+, avec un performance status inférieur à 3. Quarante huit ont été inclus entre 2005 et 2011. Pour l'heure, cet essai n'a pas fait l'objet d'une publication, mais un essai similaire, effectué entre 2009 et 2013 avec 206 patients, n'a pas montré d'efficacité supérieure avec l'adjonction du bortezomib [66, 67].

### 3.2.24 RAIL

RAIL est un essai clinique de phase 2 visant à comparer le traitement R-CHOP-21 chez les patients âgés de 60 à 80 ans, présentant un lymphome T angio-immunoblastique de mauvais pronostic, avec un performance status compris entre 0 et 2. Vingt-cinq patients ont été inclus entre 2005 et 2008. L'essai a montré que l'ajout du rituximab n'apporte pas de bénéfice clair en termes de taux de réponse et qu'il existe un lien entre les cellules tumorales circulantes et la présence du virus Epstein-Bar [68].

### 3.2.25 LNH 2005-1T

LNH 2005-1T est un essai clinique de phase 2 visant à comparer le traitement ACVBTP + bortezomib chez les patients âgés de 18 à 65 ans, présentant un lymphome T ou à cellules NK (natural killer). Un effectif de 60 patients était prévu entre 2005 et 2008. Pour l'heure, l'essai n'a pas fait l'objet d'une publication, mais deux études américaines de phase 2 suggèrent une amélioration possible de la survie avec l'ajout de bortezomib, pour l'une chez les patients atteints d'un lymphome folliculaire indolent, à cellules du manteau, de la zone marginale, et pour l'autre, chez des patients en rechute ou réfractaires au traitement d'un lymphome B [69, 70]. Le bortezomib semble bien toléré en termes de toxicité.

### 3.2.26 Z-BEAM 2

Z-BEAM2 est un essai clinique de phase 2 visant évaluer l'efficacité et la toxicité d'un traitement par Yttrium-90 (Y90) ibritumomab tiuxetan (Zevalin) combiné avec un protocole à hautes doses de BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine et melphalan), suivi d'une ASCT, chez des patients en réponse complète ou partielle après un traitement initial par R-ACVBP ou R-CHOP. L'étude porte sur des patients âgés de 18 à 65 ans, présentant un lymphome B diffus à grandes cellules, de haut grade, avec un marqueur CD20+, et au moins 2 facteurs pronostiques défavorables pour l'IPI ajusté sur l'âge. Soixante-quinze patients ont été inclus entre 2007 et 2008. Les résultats montrent un taux élevé de survie sans progression et de survie globale, ce qui mériterait confirmation par un essai randomisé [71].

### 3.2.27 LNH 2007-3

LNH 2007-3 est un essai clinique de phase 2 visant à comparer le traitement R-CHOP-14 et le traitement R-ACVBP-14 chez les patients âgés de 18 à 60 ans, présentant un lymphome B diffus à grandes cellules, avec un marqueur CD20+, et 2 ou 3 facteurs pronostiques défavorables pour l'IPI ajusté sur l'âge. En fonction de la réponse obtenue après 4 cycles pour chacun des bras, une consolidation conventionnelle sera effectuée ou une intensification avec Z-BEAM et ASCT. Deux Cents vingt-et-deux patients ont été inclus entre 2007 et 2013. Pour l'heure, l'essai n'a pas fait l'objet d'une publication [72].

## Chapitre 4

# La fatigue et les lymphomes

### 4.1 La fatigue et les lymphomes hodgkiniens

#### 4.1.1 Prévalence de la fatigue chronique

La fatigue pendant les traitements des cancers est très fréquente. Chez les patients en traitement pour un LH, la proportion de patients fatigués s'élève à 90 % [73]. La fatigue chronique est définie comme un état de fatigue permanent pendant plus de six mois [74]. Cette pathologie est très fréquente, même à long terme chez les survivants d'un LH. Elle touche entre 26 % et 76 % des survivants [75-82]. Il va sans dire que ces niveaux de fatigue sont bien supérieurs à ceux observés dans la population générale [77, 83-86]. Dans leurs études, HJERMSTAD et al. ont estimé que la prévalence de la fatigue chronique était trois fois plus importante chez les survivants d'un LH que dans la population générale [85]. À titre de comparaison, la proportion de personnes souffrant de fatigue chronique dans la population générale est comprise entre 3.6 % et 22 % [87-90].

#### 4.1.2 Les effets des traitements

Les études traitant des causes de cette fatigue chronique sont plutôt rares. Elles souffrent souvent d'un manque de puissance du fait de la faible incidence du LH. Néanmoins elles ont déjà permis de faire un premier pas dans la compréhension des causes de la fatigue chronique. Un consensus clair se dégage sur l'absence de lien entre la fatigue chronique et un traitement en particulier (ex : CHOP, radiothérapie à 35Gy) ou un type de traitement reçu (ex : chimiothérapie, radiothérapie) [76-80, 84, 86, 91, 92]. Une seule étude a montré que les patients avec un traitement par radiothérapie seule étaient moins fatigués que les patients traités par chimiothérapie seule qui sont eux-mêmes moins fatigués que les patients traités par chimiothérapie et radiothérapie [93]. On peut donc supposer que les traitements ne jouent aucun rôle dans l'apparition de la fatigue chronique.

Cinq études n'observent aucun impact de la rechute sur le niveau de fatigue chronique [76, 78, 80, 91, 92] contre une avec l'observation d'un impact négatif du traitement de la rechute

[86]. L'absence d'impact de la rechute fait donc actuellement consensus. La réponse clinique aux traitements n'est pas impliquée dans le développement de la fatigue chronique ; aucune différence significative n'a été observée entre les patients ayant eu une réponse complète ou partielle au traitement [78]. Ces constats viennent renforcer les deux hypothèses sur l'absence d'impact du traitement et l'absence d'impact de l'effet cumulatif de plusieurs traitements ou de l'effet dose. Le seul traitement qui semble entraîner une augmentation significative de la fatigue est l'auto-transplantation de moelle osseuse, traitement lourd réservé aux stades avancés ou en rechute précoce [94].

### 4.1.3 Les effets des caractéristiques socio-démographiques

Les caractéristiques socio-démographiques ont un rôle plus discuté sur le risque de survenue de la fatigue chronique. Trois études révèlent que les femmes ont des scores de fatigue supérieurs à ceux des hommes [79, 83, 86], mais dans six autres études, les scores des femmes n'étaient pas significativement supérieurs à ceux des hommes [77, 78, 91, 92, 95, 96]. Il convient tout de même de remarquer que les trois études qui observent une différence entre les hommes et les femmes sont toutes basées sur des échantillons de plus de 725 patients, contrairement aux six autres études basées sur des échantillons de moins de 503 patients. Il est raisonnable de penser qu'il existe une différence de niveau de fatigue entre les hommes et les femmes. Toutefois, cette différence doit être peu importante puisque les études avec des effectifs réduits n'en font pas mention.

L'âge des patients au moment des mesures de fatigue a été décrit dans sept études comme un facteur explicatif d'une partie de la fatigue [76, 79, 83, 84, 86, 92, 97], trois études avec des tailles d'échantillon réduites n'ont pas permis de montrer que l'accroissement de l'âge entraîne un accroissement du niveau de fatigue [77, 80, 91]. Par conséquent, il apparaît que l'âge pourrait être un facteur d'accroissement de la fatigue. Toutefois, l'âge au diagnostic ne semble pas avoir d'influence sur la fatigue à long terme [78, 80]. On pourrait croire, de façon évidente, que ce n'est pas l'accroissement de l'âge, mais l'accroissement du délai depuis le diagnostic qui influe sur l'augmentation de la fatigue. Les auteurs sont très divisés sur le sujet. Une étude relève que les survivants en rémission complète depuis plus de dix ans sont plus fatigués que les survivants en rémission depuis moins de dix ans [78]. À l'inverse trois études ne constatent pas d'effet lié au délai [76, 80, 92]. Une étude relève une forme de stabilité du niveau de fatigue après un délai de deux ans après le traitement [79]. Dans ce contexte, il semble probable qu'au moins un facteur lié au temps influe sur la fatigue.

La question des différences de niveau de fatigue en fonction du niveau d'étude n'est pas tranchée, puisqu'il existe autant d'études de même importance décrivant des différences [76, 77] ou ne montrant pas de différence [80, 92].

SOARES et al. ont mis en lumière l'importance du réseau social [98]. En particulier, les survivants avec un fort réseau social avaient des niveaux de fatigue plus bas.

## 4.1.4 Les effets des caractéristiques cliniques et histologiques

Certaines études ont relevé ou non des liens entre l'évolution de l'agressivité de la maladie ou la bonne tolérance des traitements et la fatigue. L'histologie ou le pronostic ne sont pas liés à la fatigue à long terme [78, 79]. Une série d'études montrent que les patients avec un stade IB ou IIB sont plus fatigués que les autres [76, 80, 82, 92]. Il faut toutefois rester vigilant, car ces études sont en partie basées sur le même échantillon. Les signes généraux (définis comme une toux chronique, une gêne respiratoire, une fièvre, une perte de poids supérieure à 10 %, des sueurs nocturnes abondantes, des démangeaisons et de la fatigue) sont décrits comme prédictifs de la fatigue chronique dans deux études [79, 84], mais non observés dans une étude [78].

## 4.1.5 Les effets des comorbidités

La tendance actuelle est à l'étude des comorbidités comme facteurs explicatifs du niveau de fatigue. Dans la littérature les études, faute d'échantillons suffisamment importants, traitent des comorbidités les plus fréquentes ou de regroupements de comorbidités. Il a été montré que plus le nombre de comorbidités est important, plus la fatigue est importante, mais qu'il n'y a pas de différence significative entre les survivants sans comorbidité et ceux avec une seule comorbidité [77, 99]. Dans le même ordre d'idées, les complications tardives des traitements induisent également une hausse du niveau de fatigue à long terme [78]. Les comorbidités les plus étudiées sont les pathologies cardiovasculaires, car elles ont été décrites depuis longtemps comme pouvant être induites par la radiothérapie et certaines chimiothérapies [100]. Une étude a montré que les séquelles cardiaques en général n'entraînent pas une hausse de la fatigue [82], mais les maladies cardiaques déclarées induisent une hausse de la fatigue [91]. Au sein des maladies cardiovasculaires, l'altération coronarienne [82] et la sténose aortique [81] ont été spécifiquement identifiées pour leur caractère délétère sur la fatigue.

Les dysfonctionnements pulmonaires peuvent être à l'origine de la fatigue [82], en particulier les problèmes de transferts gazeux au niveau des poumons [82] et les problèmes de faible volume d'oxygène absorbé [81]. La littérature ne donne pas d'exemple de maladie pulmonaire spécifique induisant de la fatigue chez les survivants d'un LH.

Il est reconnu que les traitements induisent chez certains patients une hypothyroïdie. Son impact sur la fatigue n'a pas été observé [82, 91], sauf chez les patients prenant un produit de substitution thyroïdien [82] et chez les patients avec une hypothyroïdie latente [101].

## 4.1.6 Les effets des caractéristiques psychologiques et psychiatriques

Les caractéristiques psychologiques et psychiatriques des survivants ont également des conséquences sur la perception de leurs niveaux de fatigue ressentie [77, 92] comme la détresse mentale ou psychologique [101, 102] et les conditions psychiatriques [91, 92]. Dans le cas de la dépression, on observe un effet cumulatif avec celui du LH, car les survivants dépressifs sont plus fatigués que les dépressifs de la population générale [77].

### 4.1.7 Les autres facteurs

Un certain nombre de facteurs de la vie quotidienne impactent la fatigue. Les accidents graves de la vie accroissent le niveau de fatigue [86]. Il en va de même pour un mode de vie sédentaire ne comprenant que peu fréquemment des exercices physiques [10, 91]. Le niveau de douleur est lié au niveau de fatigue chez les survivants d'un LH ou dans la population générale [102, 103].

Un facteur biologique est en lien avec la fatigue. Les survivants avec une anémie (bas niveau d'hémoglobine) au moment de leurs mesures de fatigue étaient plus fatigués que les autres [78].

## 4.2 La fatigue et les lymphomes non-hodgkiniens

### 4.2.1 Prévalence de la fatigue chronique

La fatigue après un LNH a été très peu étudiée jusqu'à présent. Pourtant la fatigue chronique est fréquente à long terme. On estime entre 29 % et 50 % la proportion de survivants fatigués à long terme [104-107]. Cette proportion est supérieure à celle observée dans la population générale [108, 109]. Pendant le traitement, la proportion de patients fatigués est très élevée, entre 41 % et 73 % [110-113].

### 4.2.2 Les effets des caractéristiques socio-démographiques

Les causes de la fatigue à long terme n'ont été étudiées que de façon très superficielle. Les facteurs socio-démographiques sont soit discutés, soit non corroborés par plusieurs études, à l'exception de l'âge qui a été décrit comme n'impactant pas le niveau de fatigue [101, 105, 106]. Le niveau de fatigue des femmes a été décrit comme plus élevé que celui des hommes [106] ou sans différence avec celui des hommes [105]. Trois facteurs induisant une augmentation de la fatigue restent à confirmer. Il s'agit de l'absence de travail [105], un bas niveau d'études [106] et être divorcé [106].

### 4.2.3 Les effets biologiques

Les survivants d'un LNH avec une fatigue chronique ont des taux de cytokines plus élevés que les autres [114].

### 4.2.4 Les effets des traitements

Les traitements n'ont en général pas d'effet sur la fatigue chronique [105, 106]. Toutefois, les patients traités avec 14 cycles de CHOP étaient moins fatigués que les patients traités avec 21 cycles de CHOP [107]. De même, les patients traités par radiothérapie seule étaient moins fatigués que ceux qui avaient reçu de la chimiothérapie [109]. Par ailleurs, il n'y avait

pas de différence significative entre le niveau de fatigue observé dans la population générale et chez les survivants traités par radiothérapie seule [109]. Il ne faut pas perdre de vue que le traitement par radiothérapie est rare et ne fait plus partie des traitements recommandés.

### **4.2.5 Les effets des caractéristiques de la maladie**

Parmi les caractéristiques étudiées de la maladie, seul le stade a été signalé comme jouant un rôle sur la fatigue. En particulier, les patients ayant souffert d'un LNH de stade IV étaient plus fatigués à long terme [106]. Il n'y avait pas de différence significative entre les patients souffrant de signes généraux au moment du diagnostic et les autres [105]. Il n'y avait pas non plus de différence entre les patients souffrant d'un LNH agressif ou indolent [115].

### **4.2.6 Les effets des comorbidités et des caractéristiques psychiatriques**

Les comorbidités ont été très peu étudiées. Prises globalement, il n'existe pas de différence entre les patients sans comorbidité et ceux avec au moins une comorbidité [105]. Les patients souffrant d'au moins deux comorbidités étaient plus fatigués que les patients sans comorbidité [106]. Prises de façon individuelle, des pathologies ont été identifiées comme impactant la fatigue. Les dysfonctionnements hormonaux [105] et l'hyperthyroïdie latente [101] augmentent le niveau de fatigue des survivants. Parmi, les caractéristiques psychiatriques seule la dépression a été étudiée. Elle est un facteur avéré d'augmentation de la fatigue [101, 105, 116].

## Chapitre 5

# Principales problématiques posées par les mesures de qualité de vie et de fatigue

### 5.1 Introduction

Contrairement à la qualité de vie, la fatigue n'est pas une notion subjective; elle peut être mesurée à l'aide de tests d'effort physique et cognitif. La fatigue revêt un caractère multidimensionnel, nous pouvons distinguer au moins trois notions différentes : la fatigue physique, la fatigue mentale et la réduction de la motivation. Si la réduction de la motivation peut être induite par la fatigue physique ou la fatigue mentale, il n'en demeure pas moins qu'il s'agit d'un état à part entière. Une évaluation de la fatigue chez un sujet nécessite du temps et du personnel d'encadrement.

Dans les années 90, face au recul de la mortalité dans certaines pathologies cancéreuses, la nécessité d'évaluer la qualité de vie et la fatigue sur un grand nombre de sujets dans le cadre d'études cliniques s'est fait sentir. Il est apparu que l'utilisation d'auto-questionnaires était la solution qui présentait le plus d'avantages logistiques. Pour leur autoévaluation, les patients n'ont pas besoin de connaissances médicales particulières. Il n'est pas nécessaire pour eux d'effectuer des déplacements supplémentaires qui seraient sans nul doute des motifs de refus à rentrer dans l'étude. Ces évaluations ne mobilisent pas non plus un nombre important de personnels.

### 5.2 Les questionnaires d'évaluation de la qualité de vie

Les questionnaires de mesure de la Qualité de Vie (QdV) les plus utilisés sont le SF-36, le FACT-G et le EORTC Quality of Life Questionnaire-Core30 (QLQ-C30) [117-119]. Ils ont tous les trois fait l'objet d'une validation dans plusieurs langues. Une revue de la littérature dans le cadre de l'évaluation de la qualité de vie chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou a montré que le questionnaire QLQ-C30 était largement le plus utilisé des questionnaires non spécifiques pour cette pathologie [120]. Dans ce cadre, il était

toutefois devancé par le questionnaire spécifique QLQ-H&N. Concernant les lymphomes, il n'existe pas de questionnaire spécifique validé et nous pouvons constater également la prépondérance de l'utilisation du questionnaire QLQ-C30. L'EORTC développe actuellement deux modules complémentaires au QLQ-C30 : le High Grade Non-Hodgkin's lymphoma questionnaire (QLQ-NHL-HG29) et le Hodgkin's lymphoma questionnaire (QLQ-HL27) qui sont respectivement conçus pour le LNH et le LH (<http://groups.eortc.be/qol/modules-development-and-available-use>). Ces deux modules sont en cours de phase IV de validation, dernière étape avant la publication des résultats sur la stabilité des réponses et la cohérence des notions étudiées.

Le questionnaire 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36) décompose la qualité de vie en huit scores : les fonctions physiques, les fonctions sociales, les limitations physiques professionnelles, les limitations émotionnelles professionnelles, la douleur, la santé mentale, la vitalité et la perception de la santé globale [117]. Ces scores possèdent des coefficients  $\alpha$  de Cronbach compris entre 0.73 et 0.96 [121, 122] avec un coefficient de corrélation intraclasse compris entre 0.74 et 0.93 [121].

Le questionnaire Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) décompose la qualité de vie en cinq dimensions : bien-être physique, bien-être social et familial, bien-être émotionnel, relations avec le médecin et bien-être fonctionnel [118]. Ces scores possèdent un coefficient  $\alpha$  de Cronbach compris entre 0.65 et 0.89 en langue anglaise [118, 123] et 0.66 à 0.87 en français [123] pour un coefficient de corrélation intraclasse compris entre 0.70 et 0.82 [123].

Les caractéristiques du questionnaire QLQ-C30 seront évoquées dans la section 5.6.2.

### 5.3 Les questionnaires d'évaluation de la fatigue

Il existe une grande diversité de questionnaires qui évaluent le niveau de fatigue. Parmi eux, 14 questionnaires ont été validés sur plus de 50 patients dans l'optique d'une utilisation chez des patients atteints de cancer ; cinq d'entre eux proposent une évaluation unidimensionnelle BFI [124], l'EORTC QLQ-C30 [119], le FSS [125], le FACT F [126] et le POMS [127], et neuf proposent une évaluation multidimensionnelle le FQ [128], le FSI [129], le VASF [130], le MAF [131], le MFI-20 [132], le MFSI-30 [133], le PFS [134], le Schwartz [135] et le Wu CFS [136]. Ces questionnaires peuvent servir dans trois contextes : chez les patients en cours de traitement, chez les patients en soins palliatifs, et chez les survivants. Cinq questionnaires ne possèdent pas de données de référence chez les survivants (le FSS, le VASF, le MAF, le Schwartz et le Wu CFS). Cinq questionnaires ont été utilisés à la fois sur des populations de survivants et dans plus de 10 études (l'EORTC QLQ-C30, le FACT F, POMS F, le FQ, et le MFI-20). La cohérence entre les dimensions de ces cinq questionnaires a été très peu étudiée. Le score du EORTC QLQ-C30 a été comparé aux scores du FQ : ils présentent une corrélation de Pearson comprise entre 0.49 et 0.75, ce qui traduit un lien modéré à fort. Le score du FACT a été comparé à celui du POMS F : ils présentent une corrélation de Pearson de 0.74, ce qui traduit une corrélation forte. Pour compenser les lacunes du QLQ-C30,

l'EORTC a développé un questionnaire spécifique à la fatigue qui apporte une évaluation multidimensionnelle, le Cancer Related Fatigue questionnaire (EORTC QLQ-FA12), celui-ci à été validé en 2017 et n'est donc pas encore un questionnaire de référence [137].

On constate alors que les concepts derrière ces scores ne sont pas les mêmes et qu'ils ne mesurent pas la même chose. La comparaison de deux études utilisant des scores différents n'en devient que plus compliquée. Ainsi on pourrait observer, avec deux questionnaires différents, des causes différentes de la fatigue sans que pour autant les deux populations étudiées soient réellement différentes. Cela empêche qu'il puisse exister entre deux questionnaires des seuils équivalents pour caractériser un groupe de patients fatigués. En outre, lorsque le niveau de fatigue est évalué quantitativement, les seuils des questionnaires n'ont pas été décidés sur la base de critères objectifs, mais sur des critères arbitraires comme la proportion supposée de personnes fatiguées dans la population générale ou dans une population de patients. Le FQ est le seul questionnaire bénéficiant de seuils basés sur des évaluations cliniques.

## 5.4 L'évaluation des questionnaires

### 5.4.1 alpha de Cronbach

Dans le cas de la création de scores reposant sur plusieurs items, le coefficient alpha de Cronbach permet de mesurer le rattachement de tous les items à une même notion [138]. En cela il permet de s'assurer que tous les items fournissent une mesure d'une même notion. Le coefficient alpha est donné par la formule :

$$\alpha = \frac{n}{n-1} \left( 1 - \frac{\sum_{i=1}^n \text{var}(X_i)}{\text{var}(\sum_{i=1}^n X_i)} \right) \quad (5.1)$$

où  $X_i$  est l'item  $i$  et  $n$  est le nombre d'items

Il n'existe pas de consensus sur un seuil de significativité. Toutefois, pour une utilisation clinique à des fins de comparaison de deux groupes, un coefficient alpha supérieur à 0.110 est largement plébiscité [139]. Il existe plusieurs cas théoriques où un tel seuil s'avère soit trop restrictif soit pas assez. Le coefficient alpha peut être utilisé sur plusieurs scores pour vérifier qu'ils mesurent tous une même notion plus large.

### 5.4.2 Le coefficient de corrélation intraclasse

Le coefficient de corrélation intraclasse permet d'évaluer la stabilité des évaluations [140]. Le calcul du coefficient nécessite deux évaluations successives par les mêmes individus dans un laps de temps restreint. Le coefficient de corrélation est donné par :

$$\begin{aligned}
 r &= \frac{1}{NS^2} \sum_{n=1}^N (x_{n,1} - x)(x_{n,2} - x) \\
 x &= \frac{1}{2N} \sum_{n=1}^N (x_{n,1} + x_{n,2}) \\
 S^2 &= \frac{1}{2N} \left\{ \sum_{n=1}^N (x_{n,1} - x)^2 + \sum_{n=1}^N (x_{n,2} - x)^2 \right\}
 \end{aligned} \tag{5.2}$$

Une corrélation supérieure à 0,6 est recommandée dans le cadre de questionnaires [141].

### 5.4.3 Le coefficient Kappa

Le coefficient Kappa permet aussi d'évaluer la stabilité des évaluations. Ce coefficient est donné par :

$$\begin{aligned}
 K &= \frac{P_0 - P_e}{1 - P_e} \\
 P_e &= \frac{1}{N^2} \sum_k n_{k1}n_{k2} \\
 &\text{où } k \text{ est la } k^{\text{me}} \text{ catégorie}
 \end{aligned} \tag{5.3}$$

Une corrélation supérieure à 0,6 est recommandée dans le cadre de questionnaires [141]. Plus le score est basé sur une échelle grossière, plus le coefficient K est élevé, et plus le score est basé sur une échelle fine, plus le coefficient K est petit [142]. Le coefficient K n'a pas été développé initialement pour être utilisé sur un score ; il était destiné à évaluer une classification sur des caractères non ordonnés. Ce n'est donc pas un bon indicateur pour un score qui sous-entend des caractéristiques ordonnées.

## 5.5 Les risques liés à l'utilisation des questionnaires

L'utilisation des questionnaires entraîne un nombre important de non réponses souvent compris entre 30 % et 60 %, avec de fortes disparités entre les pays. Des biais de sélection ne peuvent pas être exclus, comme une plus forte participation des patients motivés pour se plaindre en raison de leur état plus dégradé que celui de la moyenne des autres survivants ou a contrario une absence de réponse chez les survivants ayant subi des fortes dégradations cognitives. L'utilisation de questionnaires ne permet que des évaluations ponctuelles. Cela peut s'avérer problématique si l'élément évalué est corrélé avec les probabilités de décéder et que les évaluations ne sont pas suffisamment rapprochées. Ceci est particulièrement vrai pour les études transversales à long terme.

Dans les années 90, des groupes multidisciplinaires composés de philosophes, de sociologues et de médecins ont tenté de définir la qualité de vie. En 1993, l'OMS a défini la qualité de vie en relation avec la santé (QVRS) comme étant « la perception qu'a un individu de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large influencé d'une manière complexe par la santé physique du sujet, son état psychologique, son niveau d'indépendance, ses relations sociales ainsi que sa relation aux éléments essentiels de son environnement » [143]. La QVRS est un concept multidimensionnel relié spécifiquement à la santé d'une personne, à la mesure de son fonctionnement, au bien-être et à la perception de la santé générale dans les domaines physique, psychologique et social [144].

Devant leur incapacité à définir la qualité de vie de manière précise et objective, des listes non exhaustives des notions qu'elle regroupe ont été réalisées. Par la suite, avec l'utilisation du coefficient alpha de Cronbach, on a pu vérifier que toutes ces notions appartenaient bien à une même notion plus vaste, sans pouvoir dire s'il s'agit bien de la qualité de vie. La liste des notions incluses dans la qualité de vie étant vaste, chaque questionnaire la restreint à quelques notions qui diffèrent. En outre, pour une même notion, les différences de formulation des questions entraînent une différence importante dans les évaluations. Par exemple, la corrélation du score de fatigue générale du questionnaire multidimensionnel fatigue inventory (MFI-20) [132] et la dimension de fatigue du questionnaire QLQ-C30 [119] est de 0.6 [145]. Ces deux scores ne mesurent pas la même chose et il en va de même pour de nombreuses dimensions de la qualité de vie. Un autre problème lié à l'utilisation de critères subjectifs est le phénomène de « response shift ». Il s'agit d'un biais dû à la modification chez les sujets de leurs échelles de valeurs ou à la redéfinition de ses échelles. Concrètement un sujet jeune aura une plus forte tendance à se trouver pénalisé par une perte de fonctions physiques [146]. Par ailleurs, un sujet avec des enfants ne définira pas la qualité de vie de la même manière que quand il n'en avait pas. La « response shift » est un biais important dans les études longitudinales. Elle peut être prise en compte grâce à des modèles à effets mixtes [147]. Toutefois, il faut bien garder à l'esprit que lors d'enquêtes transversales, les sujets ont des âges et des reculs vis-à-vis de la maladie différents, ce qui peut induire des stades d'évolution de leur échelle de valeurs différents.

## 5.6 Les questionnaires utilisés

### 5.6.1 Le MFI-20

Le MFI-20 est un auto-questionnaire validé utilisé pour l'évaluation de la fatigue relative à un cancer [132]. Développé par une équipe hollandaise, il a fait l'objet entre autre d'une validation en français [148] et en allemand [149]. La fatigue est décomposée en cinq dimensions : fatigue générale, fatigue physique, fatigue mentale, réduction de la motivation et réduction de l'activité. Initialement les cinq scores sont compris entre 4 et 16. Dans le cadre des études de l'EORTC, les scores sont ramenés sur une échelle de de 0 à 100. Pour

toutes les dimensions, un score élevé indique un niveau élevé de fatigue. Pour chaque individu, nous avons créé un 6<sup>ème</sup> score : le  $MFI_{max}$  qui est le maximum des cinq scores initiaux. KUHNT et al. proposent une classification des individus en trois classes à partir de la distribution du score de fatigue générale dans la population générale allemande : les individus sans fatigue (score < 75<sup>ème</sup> percentile), avec une fatigue modérée (score entre le 75<sup>ème</sup> et le 89<sup>ème</sup> percentile) et avec une fatigue sévère (score  $\geq$  90<sup>ème</sup> percentile)[150]. En utilisant une transformation linéaire on obtient, pour un score compris entre 0 et 100, deux seuils à 40 et 60. Un individu est considéré comme souffrant de fatigue à long terme si son score  $MFI_{max}$  est supérieur ou égal à 40.

### 5.6.2 Le QLQ-C30

Le QLQ-C30 (version 3) est un auto-questionnaire conçu pour une utilisation auprès des patients souffrants d'un cancer. Il a fait l'objet d'une validation dans différentes langues notamment en anglais[119], en français [119], en allemand [119] et en italien [151]. Dans de nombreuses pathologies, dont le LH, des évaluations de la QdV ont été menées via l'utilisation du QLQ-C30. Le QLQ-C30 propose une décomposition de la QdV en 15 dimensions, réparties en six fonctions (santé globale/QdV, fonctions physiques, fonctions professionnelles, fonctions émotionnelles, fonction cognitives et fonctions sociales) et neuf symptômes (fatigue, nausées et vomissements, douleur, dyspnée, insomnie, anorexie, constipation, diarrhée et difficultés financières). Chaque dimension donne lieu à un score compris entre 0 et 100. Un score élevé pour un score de fonction (physique, cognitive...) représente un haut niveau de fonction ; un score élevé de symptôme indique un niveau élevé de symptôme [119]. COCKS et al. proposent dans une méta analyse de catégoriser, en fonction de la dimension, les écarts observés entre deux échantillons, à savoir non-significatif, petit, moyen, et large [152]. Seules les fonctions émotionnelles ne bénéficient pas d'une classification des différences observées. Dans les faits, les dimensions symptomatiques comme les nausées et vomissements, la constipation, et la diarrhée sont prévues pour une utilisation pendant le traitement, et notamment pour évaluer les effets de la chimiothérapie.

### 5.6.3 Le Life Situation Questionnaire

Le life situation questionnaire (LSQ) fut proposé par F JOLY et al. pour réaliser une enquête cas-témoins en population [153]. Modifié ensuite par les membres du Groupe Lymphome de l'EORTC, il sera utilisé dans le cadre de l'enquête transversale réalisée en 2003-2010 auprès des survivants d'un LH, dont une partie des résultats est présentée dans le Chapitre 6. Puis il sera utilisé par le LYSA dans le cadre de l'enquête transversale auprès de survivants d'un LNH en 2015 et dont une partie des résultats est présentée dans le Chapitre 7. Le LSQ est non validé. Il décompose la situation des survivants d'un cancer en plusieurs plans : socio-économiques, santé, situation sociale, sexualité, parentalité, et situation financière. Ce questionnaire a été utilisé dans plusieurs populations [154, 155]. Les informations socio-économiques incluent le niveau d'éducation défini par l'OMS [156]. Les problèmes de santé

sont catégorisés en sept classes : les problèmes cardiaques, pulmonaires, digestifs, musculo-squelettiques, les infections sévères, les seconds cancers, et les autres problèmes comme l'anxiété, la dépression, les tentatives de suicide, le diabète, les polyneuropathies et les problèmes bucco-dentaires.

## 5.7 Conclusion

Le QLQ-C30 est le questionnaire le plus utilisé en Europe pour la mesure de la qualité de vie en cancérologie. Son choix est particulièrement pertinent lorsque l'on veut réaliser des comparaisons pour des sujets européens. Il s'est en effet révélé efficace dans le cadre du LH, lors de son utilisation pour une étude européenne consacrée à cette pathologie [79]. Son caractère multidimensionnel couvre un vaste champ des notions incluses dans la QdV. C'est un aspect très intéressant dans le cas d'études exploratoires. Sa validation dans de multiples langues en fait un atout majeur pour l'étude de la population européenne.

Le questionnaire MFI-20 présente plusieurs atouts. Il bénéficie d'une large utilisation et de données de référence dans la population générale. Comme le questionnaire FQ, il est multidimensionnel. Cet aspect est très important puisqu'il serait très réducteur d'associer dans une même dimension les notions de fatigue physique et de fatigue mentale. Ceci pourrait créer un effet de compensation très néfaste à l'interprétation, cela pourrait conduire à considérer qu'un individu fatigué physiquement, mais sans fatigue mentale, ne serait globalement pas fatigué ou inversement. Le MFI-20 présente deux atouts majeurs face au FQ. Il a déjà été utilisé dans la population européenne pour l'évaluation de la fatigue dans le LH. Par ailleurs, il a fait l'objet d'une étude similaire à celle que nous menons sur les causes de la fatigue ; cette étude a été menée dans la population générale danoise en incluant une analyse par régression multiple linéaire [157].

Le LSQ a été développé dans un premier temps pour l'étude des survivants du LH. Il prend donc en compte une grande partie des problèmes spécifiques aux survivants d'un LH, comme les problèmes liés à la réinsertion professionnelle et à la stérilité. La grande plage des informations sur la situation des individus, tant sociales que médicales, en fait un candidat idéal pour une étude exploratoire sur les causes de la fatigue. En outre, ce questionnaire bénéficie d'une utilisation significative dans les études européennes. Il n'existe pas de questionnaires validés, spécifiques au LH, sur la situation socio-économique des survivants et prenant en compte tous les problèmes liés à cette maladie. Le LSQ s'impose donc comme le questionnaire sur la situation sociale et médicale des survivants d'un lymphome pour les études européennes.

# Deuxième partie

## Travaux et résultats

## Chapitre 6

# Fatigue à long-terme chez les survivants d'un lymphome hodgkinien

### 6.1 Introduction

Le nombre de patients traités chaque année étant limité, une étude sur les causes de la fatigue cherchant à évaluer l'impact individuel des problèmes de santé nécessite de recruter des survivants sur une longue période. Pour des raisons logistiques, il n'est pas possible de réaliser une telle étude longitudinale. D'autre part, les résultats, quoique plus fiables qu'avec n'importe quelle autre méthode, ne seraient pas connus avant plusieurs dizaines d'années. Ce délai est évidemment bien trop long. Dans ces conditions, une étude transversale rétrospective apparaît comme la meilleure solution. Néanmoins, il ne serait pas raisonnable de demander à un survivant de se souvenir avec précision des traitements qui lui ont été administrés, les noms des molécules de chimiothérapie, le nombre de cycles de chimiothérapie, les dosages des chimiothérapies, l'intensité de la radiothérapie, les zones irradiées... A cela s'ajoutent les confusions des patients liées aux changements possibles de traitements au cours de la prise en charge, ceci pour des raisons de toxicité ou d'absence de réponse du cancer au traitement. Par ailleurs, il ne serait pas satisfaisant de récupérer l'historique des traitements des patients en utilisant leurs dossiers médicaux. Les dossiers médicaux ont pour but une gestion administrative des patients et leur suivi par les médecins. La structuration des informations n'est pas adaptée à la recherche clinique. De plus, celle-ci est propre aux logiciels utilisés dans l'établissement hospitalier. Dans le cas des essais cliniques, les techniciens d'études cliniques (TEC) sont chargés de remettre en forme les données présentes dans les dossiers médicaux, sous une forme adaptée à la recherche clinique. Par ailleurs, les données des dossiers médicaux ne sont pas destinées à être conservées indéfiniment. La durée légale de conservation minimale en France est, selon les soins pratiqués, comprise entre 20 ans et 30 ans après la dernière visite du patient [158].

Une alternative consiste à limiter la population étudiée à la cohorte des survivants des essais cliniques de l'EORTC et du GELA. Ces patients ont déjà fait l'objet, avec leur consen-

tement écrit, d'un recueil de leurs données cliniques (protocole de soins, type d'histologie...) au cours des essais. Un autre avantage est qu'à l'intérieur de chaque essai, il n'y a pas de déséquilibre entre les bras de traitement du fait de la randomisation.

## 6.2 Résumé de l'article

Entre 1964 et 2004, 6665 patients ont été inclus dans les essais cliniques de EORTC. Au moment de l'enquête de 2010, 2627 patients avaient été signalés comme décédés, n'avaient pas d'adresse postale connue ou avaient été traités dans un centre hospitalier qui n'a pas souhaité participer à l'étude. Sur les 4038 patients contactés, 2037 ont complété les questionnaires, soit un taux de participation d'environ 50 %. Neuf patients ont été écartés de l'analyse, car ils avaient récidivé moins de trois ans avant l'enquête et comme l'ont montré HEUTTE et al. [79], le niveau de fatigue ne se stabilise qu'après un délai de trois ans suivant le traitement.

Les différences entre les répondeurs et les non-répondeurs ont été estimées par un modèle logistique multi-variables. Il en ressort que les femmes ont plus participé que les hommes,  $P$ -value  $< 0.001$ . Les survivants ont d'autant plus participé qu'ils avaient été traités récemment ( $P$ -value  $< 0.001$ ). Les taux de participation n'étaient pas les mêmes selon les pays ; ce phénomène s'explique par les différences de suivi des patients entre les pays. Ainsi, les Néerlandais ont plus participé que les Français ( $P$ -value  $< 0.001$ ), les Belges ( $P$ -value  $< 0.001$ ) et les Slovènes ( $P$ -value=0.045). Sur les 2028 survivants analysés, 64 %, [intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %), 62 %–67 %] souffraient de fatigue chronique. Les niveaux de fatigue observés pour toutes les dimensions du MFI-20 étaient supérieurs à ceux observés chez la population générale allemande, seule référence permettant une stratification sur l'âge et le sexe [149].

SWETS [159] proposait une classification des modèles logistiques en fonction de leur aire sous la courbe de la fonction d'efficacité du récepteur soit « area under curve receiver operating characteristic » (AUCROC). Les modèles avec une AUCROC entre 0.5 et 0.7 étaient considérés comme ayant une faible précision. Les modèles avec une AUCROC entre 0.7 et 0.9 étaient considérés comme ayant une précision acceptable et ceux supérieurs à 0.9 comme ayant une précision assez élevée. A partir de critères empiriques cette classification a ensuite été modifiée. De nos jours, les modèles avec une AUCROC comprise entre 0.5 et moins de 0.6 sont considérés comme mauvais, entre 0.6 et moins de 0.7 comme ayant une faible précision, entre 0.7 et moins de 0.8 une précision acceptable, entre 0.8 et moins de 0.9 une bonne précision et supérieure à 0.9 une excellente précision. Ces derniers modèles sont considérés comme rares.

Pour ce travail, deux approches indépendantes ont été menées de front. Elles visaient toutes deux à évaluer les facteurs explicatifs de la fatigue à long terme. Dans la première approche, tous les survivants avec au moins un score du MFI-20 supérieur ou égal à 40 ont été considérés comme souffrant de fatigue chronique. Les facteurs explicatifs de survenue de la fatigue à long terme ont été évalués par des modèles logistiques. Dans la deuxième approche, la modélisation s'est portée sur les scores de fatigue du MFI-20 et du QLQ-C30. Les facteurs

explicatifs et leurs impacts sur les scores de fatigue des survivants ont été évalués par les modèles multi-linéaires. Cette approche possède l'avantage de ne pas nécessiter l'utilisation d'un seuil qui possède toujours un caractère arbitraire et peut jouer sur l'évaluation de l'impact des facteurs explicatifs.

La première approche a donné lieu à trois modélisations de la fatigue à long terme. Le modèle expliquant la fatigue à long terme avec les seules informations disponibles au moment du traitement a une AUCROC de 0.638. Il ne permet pas de prédictions acceptables. Le deuxième modèle, que l'on appellera modèle classique, prend en compte les informations disponibles au moment de l'évaluation de la fatigue. En particulier, les problèmes de santé ont été considérés globalement à l'aide d'une variable qualitative unique (survivants sans problème de santé, avec un problème de santé, avec deux problèmes de santé, avec trois problèmes de santé, avec quatre problèmes de santé ou plus). Ce modèle possède une précision acceptable avec une AUCROC de 0.730. Le troisième modèle prend également en compte les informations disponibles au moment de l'évaluation de la fatigue, mais considère les effets individuels des problèmes de santé sur la fatigue. Dans ce modèle, seules six problèmes de santé, apparues après le diagnostic du LH, sont ressorties comme ayant un impact sur la survenue de la fatigue à long terme : les seconds cancers (P-value = 0.006), l'insuffisance cardiaque (P-value < 0.001), les thromboses veineuses (P-value = 0.016), la bronchopneumopathie chronique obstructive (P-value = 0.008), la dépression (P-value < 0.001) et un antécédent dépressif (P-value = 0.010). Ce modèle possède une précision acceptable avec une AUCROC de 0.737. Il n'est pas possible d'affirmer que le troisième modèle possède une AUCROC supérieure à celui du deuxième modèle (P-value = 0.48, DELONG et al. [160]). Toutefois, il convient de remarquer que le modèle classique entraîne une interprétation qu'il est possible de considérer comme trompeuse. Dans le modèle classique, comme dans la littérature, on ne trouve pas de différence entre les survivants sans comorbidité et ceux avec une seule comorbidité [77, 86]. La grande majorité des problèmes de santé ne montrent pas d'effet sur la survenue de la fatigue comme l'a montré le troisième modèle. On assiste donc à un phénomène d'écrasement qui pourrait laisser penser que les patients souffrant d'un seul problème de santé ne sont jamais affectés par un excès de fatigue et que ceux qui souffrent de deux problèmes de santé sont tous affectés de manière peu importante. Si l'on restreint l'analyse globale des problèmes de santé aux six problèmes de santé identifiées dans le troisième modèle, la présence d'au moins un problème de santé entraîne presque toujours la présence de fatigue chronique chez les survivants. Les survivants présentant deux de ces problèmes de santé sont toujours fatigués. Quelle que soit la façon de prendre en considération les problèmes de santé, les femmes et les survivants avec un bas niveau d'études étaient plus fatigués. La fatigue augmente progressivement au cours du temps, du moins à partir de cinq ans de recul. La fatigue observée dans les trois ans qui suivent la randomisation est fortement prédictive de la fatigue à long terme. HEUTTE et al. avaient déjà fait ce constat entre la fatigue à la fin du traitement et la fatigue trois ans après la randomisation [79]. Aucun effet spécifique à un traitement n'a été observé, même avec un faible impact. Un effet limité de la rechute et de son traitement a été observé (P-value = 0.008).

La deuxième approche n'a donné lieu qu'à un seul modèle par dimension. Ceux-ci sont ba-

sés sur les informations disponibles au moment de l'évaluation du niveau de fatigue. Les effets des problèmes de santé ont été évalués individuellement. La recherche de modèles explicatifs de la fatigue mentale du MFI-20 n'a pas permis de mettre au jour des modèles suffisamment performants, la variance expliquée ne dépassant pas les 10 %. Après une dernière tentative visant à évaluer le maximum théorique de variance qu'il était possible d'expliquer, la modélisation a été abandonnée. La variance expliquée maximum, obtenue par ajustement sur toutes les variables disponibles, était de 11 %. À l'intérieur du QLQ-C30, nous nous focalisons sur deux dimensions pour résumer la fatigue : les « fonctions physiques » et la « fatigue ».

Dans le cadre de la fatigue physique et de la fatigue générale du MFI-20, le niveau de fatigue augmente en fonction du recul (P-value < 0.001). Contrairement à la réduction de l'activité et à la réduction de la motivation du MFI-20 et des fonctions physiques du QLQ-C30 où l'augmentation du niveau de fatigue est liée à l'âge (P-value < 0.001). Les femmes ont des niveaux de fatigue générale et physique supérieurs à ceux des hommes (P-value < 0.001) et des fonctions physiques amoindries (P-value < 0.001). Les réductions de l'activité et de la motivation ne sont pas impactées par le sexe. La dimension de fatigue du QLQ-C30 traduit une réalité différente. Les femmes ont des scores de fatigue élevés mais stables en fonction de l'âge et du recul. Les hommes au contraire ont des scores nettement inférieurs (P-value < 0.001), permettant de rattraper le score des femmes à mesure que leur âge augmente (P-value = 0.011). Les survivants avec un bas niveau d'études sont plus fatigués que les autres pour toutes les dimensions du MFI-20 (P-value < 0.001) et ont des fonctions physiques plus dégradées (P-value < 0.001). Quelle que soit la dimension, il n'existe pas d'effets, même réduits, liés au traitement ou à la rechute. La fatigue détectée dans les trois ans suivant la randomisation a un impact très important sur le niveau de fatigue quelle que soit la dimension (P-value < 0.001).

La liste des problèmes de santé ayant une influence sur les dimensions du MFI-20 est très cohérente. Les seconds cancers (P-value < 0.001), l'insuffisance cardiaque (P-value < 0.001), les bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) (P-value < 0.001), le diabète (P-value < 0.001), l'ostéoarthrite (P-value < 0.001), la dépression (P-value < 0.001) et les historiques de dépression (P-value < 0.001) affectent toutes les dimensions, à l'exception des seconds cancers et des BPCO qui n'affectent pas la réduction de la motivation.

La liste des problèmes de santé liés au score du QLQ-C30 est plus large et moins homogène entre les dimensions. Les seconds cancers (P-value < 0.001), l'insuffisance cardiaque (P-value < 0.001), les accidents vasculaires cérébraux (AVC) (P-value < 0.001) les thromboses veineuses (P-value < 0.020), les embolies pulmonaires (P-value < 0.001), les BPCO (P-value < 0.001), les polypneumopathies (P-value < 0.001), les fibroses des muscles du cou (P-value < 0.001), l'ostéoarthrite (P-value < 0.001), l'anxiété (P-value < 0.001), la dépression (P-value < 0.001) et les historiques de dépression (P-value < 0.001) influent sur la fatigue ou les fonctions physiques.

La dépression est le problèmes de santé la plus influente. Elle agit sur toutes les dimensions du MFI-20 et du QLQ-C30. Dans chaque dimension, elle est le problèmes de santé avec l'effet le plus négatif.

## 6.3 Article

## **Persistent fatigue in long term survivors of Hodgkin lymphoma: An EORTC-LYSA cross-sectional survey**

Raphaël Busson<sup>1</sup>, Marleen A.E. van der Kaaij<sup>2</sup>, Paul Meijnders<sup>3</sup>, Michele Spina<sup>5</sup>,  
Pieternella J. Lugtenburg<sup>9</sup>, Berthe M.P. Aleman<sup>10</sup>, Christophe Fermé<sup>12</sup>, Aspasia  
Stamatoullas<sup>14</sup>, LYSA, LYSA, LYSA, Jeanette K. Doorduijn<sup>9</sup>, LYSA, Wilma G.J.M.  
Smit<sup>19</sup>, LYSA, Judith M. Roesink<sup>21</sup>, Francisca Ong<sup>22</sup>, LYSA, John M.M. Raemaekers<sup>24</sup>,  
Hanneke C. Kluin-Nelemans<sup>2</sup>, Michel Henry-Amar<sup>4</sup>

for the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma  
Group and the Lymphoma Study Association

<sup>1</sup>École Doctorale MIIS, University of Caen-Basse Normandie, Caen, France;

<sup>2</sup>Department of Hematology, University Medical Centre Groningen, University of  
Groningen, Groningen, the Netherlands; <sup>3</sup>Department of Radiotherapy, ZNA

Middelheim, University of Antwerp, Antwerp, Belgium; <sup>4</sup>Centre de Traitement des  
Données du Cancéropôle Nord-Ouest, Centre François Baclesse, Caen, France;

<sup>5</sup>Division of Medical Oncology A, National Cancer Institute, Aviano (PN), Italy;

<sup>6</sup>Department of Radiotherapy, Champalimaud Cancer Center, Lisbon, Portugal;

<sup>7</sup>European Organization for Research and Treatment of Cancer, Brussels, Belgium;

<sup>8</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University Medical Centre Groningen,

University of Groningen, Groningen, the Netherlands; <sup>9</sup>Department of Hematology,

Erasmus MC University Medical Center, Rotterdam, the Netherlands; <sup>10</sup>Department of

Radiotherapy, The Netherlands Cancer Institute, Amsterdam, the Netherlands;

Busson et al: Long-term HRQL and fatigue after HL

<sup>11</sup>Department of Radiotherapy, Leiden University Medical Center, Leiden, the Netherlands; <sup>12</sup>Department of Medicine, Institut de Cancerologie Gustave Roussy, Villejuif, France; <sup>13</sup>Department of Oncology, UZ Gasthuisberg, Leuven, Belgium; <sup>14</sup>Department of Hematology, Centre Henri Becquerel, Rouen, France; <sup>15</sup>Department of Hematology, Centre François Baclesse, Caen, France; <sup>16</sup>Department of Hematology, Hôpital Saint Louis, Paris, France; <sup>17</sup>Department of Hematology, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France; <sup>18</sup>Department of Hematology, Centre Léon Bérard, Lyon, France; <sup>19</sup>Radiotherapeutic Institute Friesland, Leeuwarden, the Netherlands; <sup>20</sup>Department of Hematology, CHU de Nancy Hôpital Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy, France; <sup>21</sup>Department of Radiation Oncology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands; <sup>22</sup>Department of Radiotherapy, Medisch Spectrum Twente, Enschede, The Netherlands; <sup>23</sup>Department of Hematology, Centre Hospitalier Universitaire Mont-Godinne, Yvoir, Belgium; <sup>24</sup>Department of Hematology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands

Corresponding author: Michel Henry-Amar, MD, PhD, Centre François Baclesse, 3 Avenue du Général Harris, 14076 Caen cedex 05, France ; Tel. (33) 231 455 093; Fax (33) 231 455 097; E-mail: [m.henry.amar@baclesse.fr](mailto:m.henry.amar@baclesse.fr)

### Acknowledgments

Raphaël Busson is recipient of a fellowship from the French National League Against Cancer. The authors thank the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) for permission to use data from EORTC studies H1-H9. This work was supported by a research grant from the Lance Armstrong Foundation and

Busson et al: Long-term HRQL and fatigue after HL

by a grant from the René Vogels Stichting. We are grateful to the EORTC Charitable Trust for its support in collecting data and to all survivors who participated in the survey.

The contents of this publication and methods used are solely the responsibility of the authors and do not necessarily represent the official views of the EORTC Headquarters.

### **Corresponding author**

Michel Henry-Amar, MD, PhD, Centre François Baclesse, 3 Avenue du Général Harris, 14076 Caen cedex 05, France

Phone. 33 231 455 093; Fax 33 231 455 097; E-mail: [m.henry.amar@baclesse.fr](mailto:m.henry.amar@baclesse.fr)

### **Running head:**

Long-term HRQL and fatigue after HL

### **Disclaimers:**

The authors report no conflict of interest.

Abstract: 247 words (max 275)

Manuscript: 2991 words in the main text (max 3000); 3 figures including a flow chart; 4 tables

Supplemental material: 1 annex including one list and two tables

**European participating centers** (ordered by country and decreasing number of participants):

**The Netherlands** (n=958) Erasmus Medical Center, Rotterdam (n=215) (P.J. Lugtenburg); The Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam (n=129) (B.M.P. Aleman, J.W. Baars); Leiden University Medical Center, Leiden (n=106) (E.M. Noordijk); Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen (n=56) (J.M.M. Raemaekers, R.W.M. van der Maazen); Erasmus Medical Center location Daniël den Hoed, Rotterdam (n=42) (J.K. Doorduijn); Radiotherapeutic Institute Friesland, Leeuwarden (n=37) (W.G.J.M. Smit); University Medical Center Utrecht, Utrecht (n=35) (J.M. Roesink, J.H.A. Tersteeg); Medisch Spectrum Twente, Enschede (n=34) (F. Ong); Catharina Hospital, Eindhoven (n=27) (M.L.M. Lybeert); Haga Hospital location Leyweg, the Hague (n=22) (P.W. Wijermans); Amphia Hospital, Breda (n=18) (G.J. Goverde); Jeroen Bosch Hospital, 's Hertogenbosch (n=18) (H.A.M. Sinnige); Isala Klinieken, Zwolle (n=16) (E.C. Dompeling); Reinier de Graaf Group of Hospitals, Delft (n=15) (E.F.M. Posthuma); University Medical Center Groningen, Groningen (n=15) (J.C. Kluin-Nelemans, G.W. van Imhoff); Atrium Medical Center, Heerlen (n=13) (G.K.S. Jie); Meander Medical Center, Amersfoort (n=12) (S. Wittebol); Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam (n=12) (O.C. Leeksma); Elkerliek Hospital, Helmond (n=12) (E.M.G. Jacobs); University Medical Center Maastricht, Maastricht (n=11) (H.C. Schouten); Orbis Medical Center, Sittard-Geleen (n=11) (F. Peters); VieCuri Medical Center, Venlo (n=11) (A. Koster); Máxima Medical Center, Veldhoven (n=10) (L.W. Tick); Atrium Medical Center, Brunssum (n=9) (P. Voogt); Spaarne Hospital, Hoofddorp (n=9) (A. Beeker); Tergooi Hospital, Blaricum (n=7) (W. Deenik); St. Antonius Hospital,

Nieuwegein (n=7) (O. de Weerd); Groene Hart Hospital, Gouda (n=7) (B.C. Tanis); Academical Medical Center, Amsterdam (n=6) (M.J. Kersten); Deaconess Hospital, Leiden (n=5) (E.V. Planken); Haga Hospital location Red Cross Hospital, The Hague (n=5) (W.A. van Deijk); Medical Center Alkmaar, Alkmaar (n=4) (H. Visser); Martini Hospital, Groningen (n=4) (R.S. de Jong); Medical Center Haaglanden location Antoniushove, Leidschendam (n=3) (F. Heyning); Máxima Medical Center, Eindhoven (n=2) (M.R. Nijziel); St. Anna Hospital, Geldrop (n=2) (R.E.H. Smeets); Medical Center Haaglanden, location Westeinde, The Hague (n=2) (H.K. de Jager-Nowak); St. Jans Gasthuis, Weert (n=1) (P.J. den Haan); Bronovo Hospital, The Hague (n=1) (L.Th. Vlasveld); Rijnland Hospital, Leiderdorp (n=1) (F.H.M. Cluitmans); **France** (n=773) Institut Gustave Roussy, Villejuif (n=86) (C. Fermé, P. Carde); Centre Henri Becquerel, Rouen (n=78) (A. Stamatoullas); Centre François Baclesse, Caen (n=66) (C. Fruchart); Hôpital St. Louis, Paris (n=57) (P. Brice); Institut Bergonié, Bordeaux (n=51) (H. Eghbali); Hôpital Henri Mondor, Créteil (n=48) (I. Gaillard); Centre Léon Bérard, Lyon (n=38) (C. Sebban); Centre Hospitalier Universitaire de Nancy Hôpital Brabois, Vandoeuvre-lès-Nancy (n=35) (S. Bologna, P. Lederlin); Centre Hospitalier Lyon Sud, Pierre-Bénite (n=34) (B. Coiffier); Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille - Hôpital Claude Huriez, Lille (n=29) (F. Morschhauser); Centre Hospitalier de Chambéry, Chambéry (n=22) (M. Blanc); Centre Hospitalier Universitaire de Clémenceau, Caen (n=21) (O. Reman); Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Dijon (n=21) (O. Casasnovas); Centre Hospitalier Universitaire de Limoges - Hôpital Dupuytren, Limoges (n=19) (M.P. Gourin-Chaury); Hôpital Necker, Paris (n=18) (R. Delarue); Centre Antoine Lacassagne, Nice (n=15) (A. Thyss); Centre Hospitalier d'Annecy, Prigny (n=13) (B. Corront); Hôpital Notre Dame de Bon Secours, Metz (n=10) (B. Christian); Hôpital Foch, Suresnes (n=10) (Dr. Glaisner); Hôtel-Dieu de

Busson et al: Long-term HRQL and fatigue after HL

Paris, Paris (n=9) (J.P. Marie); Centre Hospitalier Henri Duffaut, Avignon (n=8) (G. Lepeu); Centre Hospitalier de Fleyriat, Bourg-en-Bresse (n=8) (H. Orfeuvre); Hôpital Pasteur, Colmar (n=8) (B. Audhuy); Centre Hospitalier de la Côte Basque, Bayonne (n=7) (F. Bauduer); CRLC Val d'Aurelle – Montpellier, Montpellier (n=7) (M. Fabbro); Centre Hospitalier Universitaire de Hôpital l'Archet, Nice (n=7) (N. Mounier); Centre Hospitalier Sud Francilien Hôpital Gilles de Corbeil, Corbeil-Essonnes (n=6) (A. Devidas, Dr. Joly); Hôpital Bicêtre, Le Kremlin Bicêtre (n=5) (G. Tertian); Hôpital Haut-Lévêque - Centre François Magendie, Pessac (n=5) (K. Bouabdallah); Hôpital d'Instruction des Armées Percy, Clamart (n=3) (B. Souleau); Institut Daniel Hollard, Grenoble (n=3) (D. Assouline); Centre Hospitalier de Meaux, Meaux (n=3) (W. Abarah); Centre Hospitalier William Morey, Chalon sur Saône (n=2) (B. Salles); Centre d'Oncologie et de Radiothérapie de Chaumont-le-Bois, Chaumont (n=2) (G. Dupont); Centre Hospitalier de Lens, Lens (n=2) (P. Morel); Centre Hospitalier Intercommunal le Raincy, Montfermeil (n=2) (M. Lenoble); Centre Hospitalier E. Muller, Mulhouse (n=2) (J.C. Eisenmann); Institut Jean Godinot, Reims (n=2) (H. Cure); Centre Hospitalier du Pays d'Aix, Aix-en-Provence (n=1) (S. Cailleres); ONCODOC Centre de Radiothérapie, Béziers (n=1) (E. Hummelsberger); Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine, Bordeaux (n=1) (O. Fitoussi); Hôpital Louis Pasteur, Chartres (n=1) (Dr Miclea); Hôpital Antoine-Béclère, Clamart (n=1) (F. Boue); Hôpital Lapeyronie, Montpellier (n=1) (P. Quittet); Centre Hospitalier François Mitterrand, Pau (n=1) (Dr. Merlet); Polyclinique de Courlancy, Reims (n=1) (Dr. Colin); **Belgium** (n=152) University Hospital Gasthuisberg, Leuven (n=85) (J. Thomas); AZ St.-Jan AV, Brugge (n=24) (A. Van Hoof); Institut Jules Bordet, Bruxelles (n=18) (D. Bron); Universitair Ziekenhuis Antwerpen, Edegem (n=8) (W.A. Schroyens); ZNA Middelheim, Antwerpen (n=7) (R. De Bock, P. Meijnders); Cliniques Universitaires St.

Busson et al: Long-term HRQL and fatigue after HL

Luc, Bruxelles (n=6) (A. Ferrant); Hôpital Universitaire Brugmann, Bruxelles (n=1) (A. Efira); Centre Hospitalier Notre Dame et Reine Fabiola, Charleroi (n=1) (M. André); Hôpital Saint-Joseph, Gilly (n=1) (P. Mineur); Centre Hospitalier Tivoli, La Louvière (n=1) (C. Springael); **Italy** (n=91) National Cancer Institute, Aviano (n=91) (M. Spina, E. Ravaioli); Slovakia (n=30); Slovenia (n=28); **Switzerland** (n=6) Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne (n=6) (N. Ketterer, M. Ozsahin).

## Abstract

**Purpose:** To analyze the predictors of fatigue in long-term Hodgkin lymphoma (HL) survivors.

**Patients and Methods:** Self-administrated questionnaires were mailed in 2009-2010 to individuals who participated in clinical trials of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group and the Lymphoma Study Association (LYSA) from 1964 to 2004. The EORTC QLQ-C30, the MFI-20 and a Life Situation Questionnaire (LSQ) were used. Long-term fatigue was assessed by MFI-20 scores  $\geq 40$ . Multiple linear regression models were used.

**Results:** 2037 individuals returned the questionnaires. With a median follow-up of eight years, the fatigue level is higher than in the general population, with 53%, 48%, 37%, and 34% of individuals expressing high scores of long-term general-, physical-, mental fatigue and reduced activity, respectively. Factors linked to long-term fatigue assessed by MFI-20 were: female gender, low educational level, obesity, post-treatment fatigue, history of second cancer, and health disorders of which depression ( $p < 0.001$ ), severe osteoarthritis ( $p < 0.001$ ), heart failure ( $p < 0.001$ ), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) ( $p < 0.001$ ) and diabetes ( $p < 0.005$ ) had a major impact. With the QLQ-C30 fatigue assessment, results were heterogeneous. Never the type of up-front treatment had an impact.

**Conclusion:** Long-term fatigue after treatment remains a major concern in HL survivors. While initial treatment does not influence the level of fatigue, other

Busson et al: Long-term HRQL and fatigue after HL

demographic and social characteristics and health disorders do. The occurrence of early chronic fatigue following treatment gives a strong indication of the level of long-term fatigue. These results raise the question of prevention early during the survivorship management of these patients.

## Introduction

Hodgkin lymphoma (HL) survival rates have dramatically improved from 30%-50% in the 60s to 80%-90% nowadays.<sup>1</sup> In Europe, the prevalent cases would equal 260,000.<sup>2</sup> Studies on prevalence of health disorders in cancer survivors were initiated in the 80s and that of health-related quality of life (HRQL) in the 90s. Fatigue after treatment is common with a prevalence of 35% whatever the cancer type;<sup>3</sup> long-term fatigue is reported by 65%-76% of HL survivors treated in the 90s<sup>4,5</sup> compared to 10% in the general population.<sup>6</sup> The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group had managed trials in HL since 1964 covering a large range of treatment modalities. A cross-sectional survey was settled in cooperation with the Lymphoma Study Association (LYSA) to evaluate reinsertion, health disorders, HRQL and long-term fatigue in HL survivors and to analyze the impact of treatments on their health status. The present report focuses on long-term HRQL and fatigue and its risk factors.

## Methods

From 1964 to 2004, the EORTC and the LYSA have conducted seven trials in early stages HL and two trials in advanced stages in which 6,665 patients were enrolled (Supplemental material, Table S1). In 2009-2010, a cross-sectional survey using self-administrated questionnaires was made.

## Questionnaires

The EORTC Quality of Life Questionnaire-Core30 (QLQ-C30, version 3) is cross-culturally validated in different languages; it measures different aspects of HRQL of patients with cancer. Of them, five functional scales (physical, role, cognitive, social, and emotional), three symptom scales (nausea, pain, fatigue), and a global health scale were estimated. All scales range in score from 0 to 100. A high score on a functional scale represents a high level of functioning; a high score for a symptom scale indicates a high level of symptoms.<sup>7,8</sup> Differences between HL and general population data were categorized in trivial, small, medium, and large by dimensions or symptoms according to Cocks.<sup>9</sup>

The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) was used to address the topic of cancer-related fatigue.<sup>10</sup> It covers five dimensions of fatigue: general fatigue, physical fatigue, mental fatigue, reduced motivation, and reduced activity. Each dimension scale ranges from 0–100. A high score indicates a high level of fatigue. For a given individual, the highest score was selected to create a sixth score called  $MFI_{max}$ . Two cut-off points of the distribution of the MFI-20 general fatigue dimension score in a random sample of the German general population were used to define three fatigue levels: no fatigue (<75<sup>th</sup> percentile), moderate fatigue (75<sup>th</sup> to 89<sup>th</sup> percentile), severe fatigue (90<sup>th</sup> to 100<sup>th</sup> percentile).<sup>11</sup> Using linear transformation to fit our data, moderate fatigue corresponded to a score between 40 and 59, and severe fatigue to a score  $\geq 60$ . In the present study, a score  $\geq 40$  for a given dimension defined fatigue. An individual who expressed at least one score  $\geq 40$  ( $MFI_{max}$ ) was counted as being fatigued. In contrast, an individual who expressed all scores  $< 20$  ( $MFI_{max} < 20$ ) was counted as having no fatigue.

The Life Situation Questionnaire (LSQ) addresses issues not available in other validated questionnaires including: socio-demographic data, marital status and highest level of education;<sup>12</sup> parenthood data; education, work and insurance; health situation including height, weight, and detailed information on post-treatment health disorders and current treatments; and social situation.<sup>13,14</sup> Self-reported health disorders occurring after the end of lymphoma treatment were grouped as follows: second cancer, cardiovascular-, pulmonary-, digestive-, musculoskeletal disorders, and miscellaneous (neuropathy, oral disorders, anxiety, depression, suicide).

#### **Socio-demographic and Clinical Data**

Age at survey was calculated between the date of birth and the date the questionnaires were completed. Follow-up time was calculated between the date of randomization or the date of first treatment and the date the questionnaires were completed. Immediate post-treatment fatigue corresponded to fatigue lasting for three years after treatment end.<sup>4</sup> History of relapse included patients who experienced a relapse except those who relapsed three years or less before the survey (N=5, Figure 1).

Baseline patient characteristics and treatments administrated were obtained from the clinical databases (Supplemental material, Table S1).

#### **Statistical analysis**

To study whether characteristics of participants and non-participants were similar (response bias), demographic data, treatment protocols, medical history, acute treatment toxicity, relapse and follow-up duration were analyzed using a multivariable

logistic model. The differences on population by gender and countries were compared with Wilcoxon test and Kruskal-Wallis test. The distributions of the fatigue and HRQL scores were compared to those of a random sample of two European general populations adjusted on the distribution of age and sex in these populations.<sup>15-</sup>

<sup>17</sup> Comparisons were made using t-test.

To identify factors influencing fatigue ( $MFI_{max}$ ), three logistic models were performed. The first model aimed to identify characteristics present at baseline that predict fatigue. The second model used all characteristics available and the number of self-reported health disorders (none, 1, 2, 3,  $\leq 4$ ). In the third model, the impact of detailed health disorders was analyzed. One predictive model for eight dimensions of the QLQ-C30 questionnaire and four dimensions of the MFI-20 questionnaire was performed using [multivariate linear](#) models. A backward elimination procedure was used to remove non-significant correlation with exclusion criterion  $P > .05$  on 20-fold cross-validation. Health disorders analyzed are listed in supplemental material (List L1). In all models, treatment allocated was systematically introduced as explanatory variables. Gender, age, education level, B-symptoms and obesity (Body Mass Index,  $BMI > 30$ ) were systematically re-tested because of previous reports demonstrating their link with fatigue or HRQL.<sup>4,18</sup> The adjusted mean squared error was used to estimate the global performance of the models; for logistic models the Area Under Curve (AUC) was used.

In [multivariate linear](#) models, the intercept represents the baseline score. It corresponds to the score predicted for a highly educated Dutch male aged 20, whose post-treatment follow-up time is 0, and with no health disorders. For a different

patient profile, the score predicted is obtained by adding the coefficients of the variable modalities to the intercept.

Data were collected at the EORTC Head Quarter (Brussels, Belgium) and analyzed at the *Centre de Traitement des Données du Cancéropôle Nord-Ouest*, Centre François Baclesse (Caen, France). Analyses were performed with SAS software (version 9.3; SAS Institute, Cary, NC).

## Results

Of the 6,665 patients enrolled in the trials, 1,291 had died, 507 were lost to follow-up and 829 could not be contacted (nonparticipating centers). Of the remaining 4,038 patients for whom a postal address was available, 2,037 (50.4%) completed the questionnaires (participants, Figure 1). Five survivors who relapsed less than three years before the survey were excluded. Baseline, clinical and treatment characteristics are given in Table 1. The distributions of these characteristics were similar between participants and non-participants; however, according to trial (i.e. time of care and treatment administered) the distribution slightly differed between groups with more participants among patients enrolled in 1988 and beyond (53.2% versus 40.5%).

Response bias was analyzed using a multivariable logistic model. Three factors explained the differences between participants and non-participants. Women more often participated than men with odds ratio (OR) of 1.3 (95% confidence interval (95%CI), 1.15 to 1.47;  $P < .001$ ). A 10-year time increase since randomization was associated with a decrease in response rate (OR=0.6; 95%CI, 0.6 to 0.7;  $P < 0.001$ ).

Dutch survivors more often participated than French (OR=0.5; 95%CI, 0.4 to 0.6;  $P<0.001$ ), Belgians (OR=0.4; 95%CI, 0.3 to 0.5;  $P<0.001$ ) or Slovenians (OR=0.6; 95%CI, 0.4 to 1.0;  $P<0.045$ ) while no significant differences were observed for Slovaks and Italians.

Among participants, the distributions of education level and obesity did not differ by gender. Women reported more health disorders (1 health disorder, 20%;  $\chi^2$ , 44%) than men (21% and 37%;  $P<0.001$ , Wilcoxon test). No differences were noticed for obesity and health disorders between countries. Belgians displayed highest education level (high 49%, middle 31%, low 20%) followed by French (41%, 33%, 26%), Dutch (33%, 30%, 37%) and Italians (18%, 50%, 32%) ( $P<0.001$ ; Kruskal-Wallis test).

### Prevalence of long-term fatigue

Fatigue assessment was available in 2,028 participants. Overall, 64% (95% CI, 62% to 67%) of them expressed long-term fatigue ( $MFI_{max} \geq 40$ ) while 15% reported no fatigue ( $MFI_{max} < 20$ ). Women were more often fatigued than men, 68% versus 60% ( $P=0.001$ ). The proportion of individuals with long-term fatigue also correlated with obesity: 78% in those with BMI  $\geq 30$  versus 63% ( $P<0.001$ ).

### Comparisons with general population data

Comparisons with general population data were made using German and Dutch population data.<sup>14-16</sup> After adjustment on gender and age distributions of the German healthy population, HL survivors expressed statistically significant higher mean scores than the general population<sup>15</sup> in all MFI-20 dimensions: 45.3 versus 29.3 for

general fatigue, 39.5 versus 27.3 for physical fatigue, 31.5 versus 23.4 for mental fatigue, 32.8 versus 27.3 for reduced activity, and 27.9 versus 24.6 for reduced motivation (All tests  $P < 0.001$ ; Figure 2). Unlike with the MFI-20, few differences were observed for the QLQ-C30 dimensions and symptoms scores, most differences being trivial or small.<sup>16</sup> After adjustment on gender and age distributions of the Dutch healthy population, HL survivors expressed lower scores than the Dutch in all QLQ-C30 dimensions and higher scores for symptoms.<sup>17</sup> Large clinical differences concerned global quality of life and dyspnea; medium clinical differences concerned cognitive function, fatigue, and insomnia (all tests,  $P < 0.001$ ). In HL survivors, the mean emotional functioning score was 15.2 points lower than that of the Dutch healthy population (Data not shown,  $P < 0.001$ ).

### Predictive models for long-term fatigue

Factors influencing the risk of long-term fatigue (with  $MFI_{max}$  as explained variable) were analyzed using three logistic models based on baseline data (including treatment) available at diagnosis (model A) or on baseline and follow-up data, i.e. data collected through the survey (models B and C). In model A, female gender, a low education level and B-symptoms were predictive for increased risk of long-term fatigue (Table 2). In this model, a 10-year increase in age above 20 multiplied the OR by 1.3. When adding post-treatment and follow-up data in the model, fatigue after treatment, a history of relapse, obesity and two or more health disorders were associated with an increased risk, substituting for B-symptoms (model B). In this model, fatigue risk increased with the number of health disorders. Health disorders that correlated with an increased risk were: history of second cancer, heart failure,

venous thrombosis, COPD and depression (model C). In model C, ORs associated with all other characteristics remained unchanged comparing with model B.

#### **Results for MFI-20 assessment scales**

Results of multivariate linear models applied to four of the five MFI-20 dimensions of fatigue are provided in Table 3. For mental fatigue no models fitted either because of the low proportion of survivors expressing a high level of mental fatigue or because no characteristics correlated. For individuals with different characteristics, the physical fatigue score could be calculated by adding significant terms. Changes according to various profiles are illustrated in Figure 3. In the calculation of predicted MFI-20 scores, post-treatment fatigue and obesity at survivorship assessment always added to the scores. Having at least one health disorder also increased the scores; corresponding  $\beta$  coefficient values were of similar magnitude for all selected health disorders but actual depression ( $\beta > 16$  versus  $\beta \sim 10$ ), whatever the dimension. Similar findings applied to cancer history (except for reduced motivation).

#### **Results for QLQ-C30 assessment scales**

Results of multivariate linear models applied to eight of the 15 QLQ-C30 dimensions or symptoms scores are provided in Table 4. The results provided can be read like those in Table 3. Post-treatment fatigue added to all scores but one. History of second cancer added to scores of global health, role functioning and fatigue. Presence of at least one health disorder also increased the scores. Few health disorders affected a broad spectrum of quality of life dimensions.

## Discussion

The survey shows that, using the MFI-20 questionnaire, the prevalence of long-term fatigue in HL survivors is high; it would be two-times higher (i.e. 53% using the general fatigue dimension) than that observed in the German general population.<sup>12</sup> Data from general healthy population are very scarce and instruments used differ between studies. Prevalence of chronic fatigue generally ranges between 6% and 15%,<sup>20-23</sup> but may be as high as 30% as reported in a sample of the Dutch population using the shortened fatigue questionnaire (SFQ).<sup>20</sup> In 4-year survivors of testicular and cervical cancer, chronic fatigue is noticed in 17.1% and 30% of cases, respectively;<sup>20,22</sup> it is 23% in 10-year survivors of cervical cancer,<sup>23</sup> much lower than the 52% of the 8-year survivors of HL.<sup>4</sup>

Our fatigue results fit well with those of the German Hodgkin Study Group who report a medium clinical difference in 5-year HL survivors compared to general population data.<sup>24</sup>

Using the Danish healthy population, Watt et al. have developed a model similar to ours to explain fatigue levels measured with the MFI-20 instrument.<sup>25</sup> Their model does not include obesity and uses few health disorders. Limiting our model to fit that of Watt, our baseline predicted scores for HL survivors aged 20 (intercept) are similar to those of the Danish population for general fatigue, reduced activity and reduced motivation. While the model of Watt tends to predict decreasing general and physical fatigue with increasing age (i.e. time), our model predicts significant increase with time for these two dimensions and for reduced activity. These results suggest that

neither HL nor its treatment influence long-term general fatigue, reduced activity and reduced motivation impairment.

Few published studies focus on factors that influence the frequency or the level of chronic fatigue in HL survivors and the instruments used to assess fatigue differ between studies. Significant association with treatment modality is never reported, a figure confirmed in the present study.<sup>4,24,26-28</sup> Among socio-demographic data, an increase in fatigue level is shown in HL survivors in relation with age and gender,<sup>4,27</sup> and education level and household income.<sup>26</sup> After adjustment on age, gender and education level, the prevalence of chronic fatigue is three-fold higher among the Norwegian HL survivors compared to the general healthy population, 30% versus 11%.<sup>29</sup> Although higher level of fatigue is reported associated with history of relapse,<sup>27</sup> late complications,<sup>5</sup> and cardiac diseases,<sup>26</sup> these characteristics as well as health disorders are not systematically considered in most studies. Attention should be paid to health disorders since 55.5% of individuals in the general population expressing chronic fatigue have concomitant (chronic) disease(s).<sup>21</sup>

Watt et al. have developed a model to predict the level of fatigue (MFI-20) in the Danish general population in which socio-demographic data, educational level, somatic diseases and depression were considered.<sup>25</sup> At age 20, highly educated HL survivors display a level of fatigue similar to that of the Danish general population for both males and females, except for physical fatigue (+6 points for HL survivors). However, fatigue development differs between the two populations. In the Danish population, gender influences reduction of activity and motivation with men reporting greater reduction than women a figure not reported by HL survivors. Ageing (or time since the disease) has opposed influence on general fatigue with improvement in

Danish population and impairment in HL survivors. Depression greatly influences the level of fatigue in both populations. The differences observed, with higher scores among the Danish, might depend on the accuracy of the diagnosis of depression: use of a specific instrument for the Danish, self-reporting for HL survivors. However, cancer survivors very often have learnt to cope with the disease a phenomenon that might limit the impact of depression.

The level of fatigue is not influenced by the treatment administered suggesting that reduction of treatment burden has no impact on long-term fatigue.<sup>4,24</sup> However, it is difficult to separate between fatigue related to treatment-related toxicities and ageing-related health disorders. Health disorders can result in a significant decrease in life expectancy in cancer survivors.<sup>30</sup> In HL survivors, the fatigue level (FACIT-F scores) was linked to health disorders such as heart disease.<sup>26</sup> However, because HL survivors have been treated over a 40-year period, a mortality bias could not be excluded, i.e. the level of fatigue of survivors who have been treated long time ago with aggressive treatments might be underestimated.

Data collection through a LSQ instrument linked to clinical trial databases gives us the opportunity to quantify the impact of detailed health disorders on long-term fatigue adjusted for socio-demographic characteristics and educational level in contrast to other studies.<sup>21,25,26</sup> Our findings, however, should be used with caution for several reasons: only 45% of survivors at last follow-up participated in the survey and selection bias cannot be excluded; in the absence of healthy controls it is impossible to estimate the increase in fatigue level in HL survivors separating between that related to the disease and its treatment to that related to health disorders. The models developed are also likely to overestimate scores for individuals with more

than four health disorders because no information on health disorders is available for those who have died of other causes than a relapse. Finally, the models only predict long-term fatigue beyond five years after treatment.

### **Conclusion**

Although limited to individuals treated within controlled clinical trials, the present study can be viewed as a real life picture of health status of adults cured of HL. Attention should be paid to health disorders that can develop long after the disease and its treatment. In particular, the persistence of chronic fatigue symptoms remains a major concern in individuals who survived HL. While initial treatment does not influence the level of fatigue, other demographic and social characteristics and health disorders do. The occurrence of fatigue symptoms early after treatment completion is a strong indicator of long-term fatigue. Altogether, these results raise the question of prevention early during the survivorship management of these patients.

## References

1. Favier O, Heutte N, Stamatoullas-Bastard A, *et al.* Survival after Hodgkin lymphoma: causes of death and excess mortality in patients treated in 8 consecutive trials. *Cancer* 2009; **115**: 1680–91.
2. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. World Health Organization <http://globocan.iarc.fr/Pages/online.aspx> (accessed Nov 6, 2017).
3. Bower JE, Bak K, Berger A, *et al.* Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: An american society of clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 1840–50.
4. Heutte N, Flechtner HH, Mounier N, *et al.* Quality of life after successful treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma: 10-year follow-up of the EORTC-GELA H8 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; **10**: 1160–70.
5. Miltényi Z, Magyarai F, Simon Z, Illés Á. Quality of life and fatigue in Hodgkin's lymphoma patients. *Tumori* 2010; **96**: 594–600.
6. Loge JH, Ekeberg O, Kaasa S. Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *J Psychosom Res* 1998; **45**: 53–65.
7. 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**: 365–76.
8. Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). 2001.

9. Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol* 2011; **29**: 89–96.
10. 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**: 315–25.
11. Kuhnt S, Ernst J, Singer S, et al. Fatigue in cancer survivors--prevalence and correlates. *Onkologie* 2009; **32**: 312–7.
12. Classifying education programmes: Manual for ISCED-97 Implementation in OECD Countries, 1999 Edition. Paris, France: Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), 1999.
13. Flechtner H, Ruffer JU, Henry-Amar M, et al. Quality of life assessment in Hodgkin's disease: a new comprehensive approach. First experiences from the EORTC/GELA and GHSG trials. EORTC Lymphoma Cooperative Group. Groupe D'Etude des Lymphomes de L'Adulte and German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol* 1998; **9 Suppl 5**: S147-154.
14. van der Kaaij MAE, Heutte N, Meijnders P, et al. Parenthood in survivors of Hodgkin lymphoma: An EORTC-GELA general population case-control study. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 3854–63.
15. Schwarz R, Krauss O, Hinz A. Fatigue in the general population. *Onkologie* 2003; **26**: 140–4.
16. Waldmann A, Schubert D, Katalinic A. Normative data of the EORTC QLQ-C30 for the German population: a population-based survey. *PLoS ONE* 2013; **8**: e74149.

17. van de Poll-Franse LV, Mols F, Gundy CM, *et al.* Normative data for the EORTC QLQ-C30 and EORTC-sexuality items in the general Dutch population. *Eur J Cancer* 2011; **47**: 667–75.
18. Impellizzeri FM, Agosti F, De Col A, Sartorio A. Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale in obese patients. *Health Qual Life Outcomes* 2013; **11**: 32.
19. Martin A, Chalder T, Rief W, Braehler E. The relationship between chronic fatigue and somatization syndrome: a general population survey. *J Psychosom Res* 2007; **63**: 147–56.
20. Vistad I, Fosså SD, Kristensen GB, Dahl AA. Chronic fatigue and its correlates in long-term survivors of cervical cancer treated with radiotherapy. *BJOG* 2007; **114**: 1150–8.
21. van't Leven M, Zielhuis GA, van der Meer JW, Verbeek AL, Bleijenberg G. Fatigue and chronic fatigue syndrome-like complaints in the general population. *Eur J Public Health* 2010; **20**: 251–7.
22. Orre IJ, Fosså SD, Murison R, *et al.* Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer. *J Psychosom Res* 2008; **64**: 363–71.
23. Steen R, Dahl AA, Hess SL, Kiserud CE. A study of chronic fatigue in Norwegian cervical cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2017; published online May 25. DOI:10.1016/j.ygyno.2017.05.028.
24. Kreissl S, Mueller H, Goergen H, *et al.* Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol* 2016; **17**: 1453–62.

25. Watt T, Groenvold M, Bjorner JB, Noerholm V, Rasmussen NA, Bech P. Fatigue in the Danish general population. Influence of sociodemographic factors and disease. *J Epidemiol Community Health* 2000; **54**: 827–33.
26. Ng AK, Li S, Recklitis C, et al. A comparison between long-term survivors of Hodgkin's disease and their siblings on fatigue level and factors predicting for increased fatigue. *Ann Oncol* 2005; **16**: 1949–55.
27. Ruffer JU, Flechtner H, Tralls P, et al. Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Eur J Cancer* 2003; **39**: 2179–86.
28. Hjermstad MJ, Fosså SD, Oldervoll L, Holte H, Jacobsen AB, Loge JH. Fatigue in long-term Hodgkin's Disease survivors: a follow-up study. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 6587–95.
29. Hjermstad MJ, Oldervoll L, Fosså SD, Holte H, Jacobsen AB, Loge JH. Quality of life in long-term Hodgkin's disease survivors with chronic fatigue. *Eur J Cancer* 2006; **42**: 327–33.
30. Deleuran T, Thomsen RW, Nørgaard M, Jacobsen JB, Rasmussen TR, Søgaard M. Comorbidity and survival of Danish lung cancer patients from 2000-2011: a population-based cohort study. *Clin Epidemiol* 2013; **5**: 31–8.

### Figure legends

Figure 1: Study flow chart indicating cases selected for analyses.

Figure 2: MFI-20: scale scores comparisons between HL and data issued from the German general population data stratified for gender and age.<sup>16</sup>

\*\*\* denotes  $P < 0.001$

GFF denotes general fatigue; PFF denotes physical fatigue; MFF denotes mental fatigue; RAF denotes reduced activity; RMF denotes reduced motivation.

Figure 3: Changes in mean MFI-20 general fatigue (GFF, Fig. 3A) and reduced motivation (RMF, Fig. 3B) scale scores (with 95% confidence interval) by various profiles.

Mean scores are derived from data listed in Table 3. Baseline profile corresponds to intercept (i.e. male aged 20 and high education level, no follow-up and without any adverse risk factor). In profile 1, in addition to baseline characteristics, individuals are aged 50 years with 20 years of follow-up; in profile 2, individuals are females aged 50 years, with 20 years of follow-up; in profile 3, individuals are females aged 50 years, with low education level and 20 years of follow-up; in profile 4, individuals are females aged 50 years, with low education level, 20 years of follow-up and history of second cancer; and in profile 5, individuals are females aged 50 years, with low education level, 20 years of follow-up and history of second cancer and heart failure.

Busson et al: Long-term HRQL and fatigue after HL

Taking general fatigue (GFF) as example, for an individual with profile 3, the predicted score was:  $(\text{Intercept} + \beta_{\text{gender}} + \beta_{\text{education}} + [\beta_{\text{time}} \times \text{Time}/10]) = 25.3 + 5.2 + 5.7 + (3.3 \times 20/10) = 42.8$  suggesting persistent general fatigue (Figure 3A, black plots). Having a history of depression would add 7.8 to the score (yellow plots) while living with actual depression would add 17.7 to the score (blue spots). In contrast, no factors increased the reduced motivation (RMF) score to exceed 40 whatever the profile (Figure 3B).

Figure 1

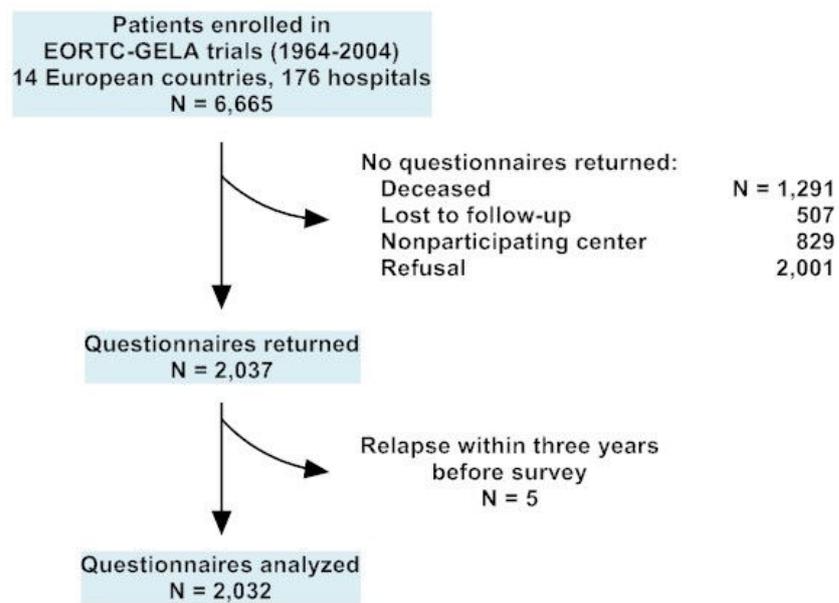


Figure 2

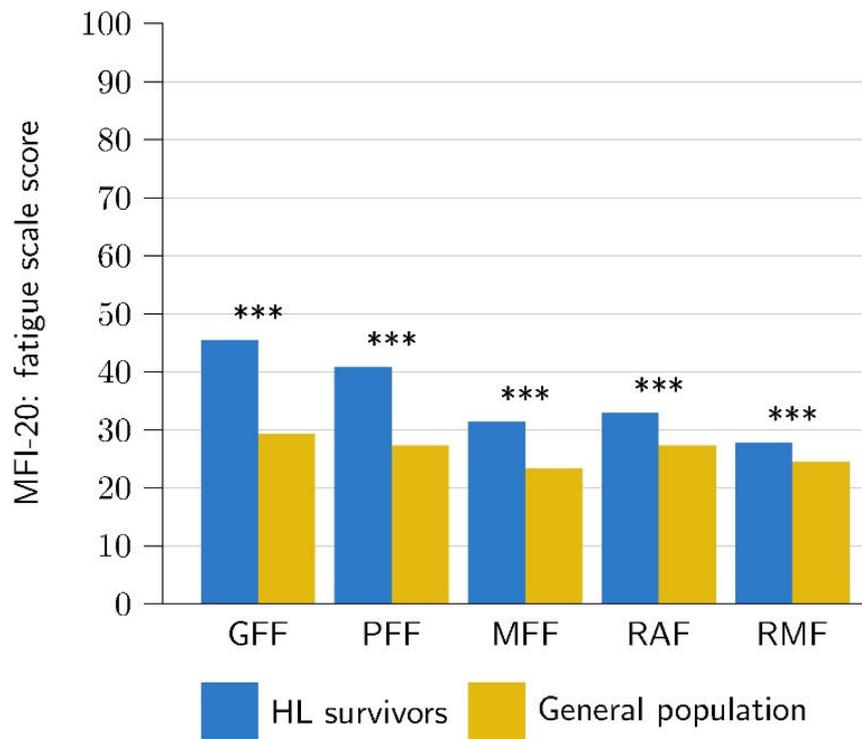


Figure 3

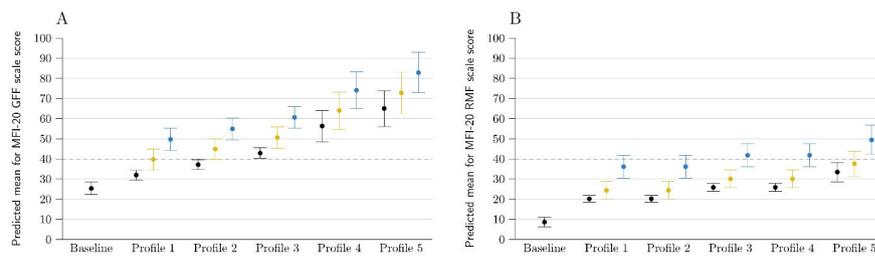


Table 1: Population Characteristics

	Participants		Non participants		Lost to Follow-up		Non participating Centers	
	No	%	No	%	No	%	No	%
Number of survivors	2,032		2,001		507		829	
Age at treatment start (years)								
Mean ( $\pm$ sd)	32 $\pm$ 11		32 $\pm$ 12		31 $\pm$ 11		33 $\pm$ 12	
Range	7 - 70		5 - 73		8 - 71		9 - 69	
Age at survey (years)								
Mean ( $\pm$ sd)	48 $\pm$ 12		50 $\pm$ 14		51 $\pm$ 13		47 $\pm$ 13	
Range	24 - 85		24 - 96		26 - 91		23 - 91	
Gender								
Male	998	49	1124	56	248	49	420	51
Female	1,034	51	877	44	259	51	409	49
Country								
The Netherlands	956	47	797	40	73	14	16	2
France	769	38	761	38	399	79	530	65
Belgium	152	8	291	14	29	6	91	11
Italy	91	5	93	5	0	0	18	2
Slovakia	30	1	18	1	1	<1	0	0
Slovenia	28	1	35	1	4	<1	0	0
Others	6	<1	6	1	1	<1	163	20
Education level								
High	737	37	N/A		N/A		N/A	
Middle	647	33						
Low	605	30						
Unknown	43							

B-symptoms								
Yes	590	29	573	29	154	31	196	27
No	1412	71	1407	71	347	69	538	73
Clinical stage								
I	523	26	582	29	141	28	205	25
II	1,229	61	1145	58	295	58	552	68
III	155	7	158	8	35	7	34	4
IV	119	6	106	5	33	7	20	3
Unspecified	6							
Patients entered in trials (alive / enrolled)								
H1 (1964-1971, 121 / 288)	40	33 <sup>1</sup>	53	44	20	16	8	7
H2 (1972-1976, 146 / 300)	41	28	67	46	28	19	10	7
H5 (1977-1982, 316 / 494)	90	28	173	55	53	17	0	0
H3B4 (1981-1986, 110 / 207)	33	30	42	38	30	27	5	5
H6 (1982-1988, 462 / 578)	164	36	204	44	59	13	34	7
H7 (1988-1993, 692 / 833)	254	37	261	38	84	12	92	13
H3-4 (1989-2000, 563 / 739)	243	43	228	41	40	7	52	9
H8 (1993-1998, 1,409 / 1,577)	508	36	467	33	109	8	325	23
H9 (1998-2004, 1,556 / 1,649)	659	43	506	33	84	5	303	19
Assigned treatment								
Chemotherapy	197	10	200	10	63	13	120	15
Radiotherapy	393	18	474	24	134	27	46	6
Combined modality treatment	1,446	72	1282	66	294	60	612	79
Unspecified	35		45		16		51	
Irradiated areas								
Above diaphragm	1,337	67	1224	63	291	59	447	57
Below diaphragm	11	<1	16	1	8	2	1	<1
Both sides	452	23	516	26	129	26	151	19
Immediate <sup>2</sup> post-treatment persistent fatigue	319	16	N/A		N/A		N/A	
Years since treatment start								
Mean ( $\pm$ sd)	16 $\pm$ 8		18 $\pm$ 8		21 $\pm$ 9		14 $\pm$ 6	
History of HL relapse <sup>3</sup>								
Yes	160	8	221	11	51	10	51	6
No	1872	92	1780	89	456	90	769	94
History of second cancer	56	3	67	3	15	3	11	1

Living alone	273	13	N/A	N/A	N/A
Obesity <sup>4</sup> at time of survey (available in 1990 cases)	231	12	N/A	N/A	N/A
<b>Health disorders reported at time of survey</b>					
Cardiovascular					
Heart failure	122	6	N/A	N/A	N/A
Heart valvulopathy	176	9			
Peripheral artery disease	105	5			
Stroke	35	2			
Venous thrombosis	60	3			
Pulmonary					
Pulmonary embolism	46	2			
Pleuritis	54	3			
COPD <sup>5</sup>	75	4			
Digestive					
Esophagus stenosis/obstruction	102	5			
Diabetes	76	4			
Musculoskeletal					
Avascular necrosis of bone	25	3			
Muscular fibrosis					
Neck	62	3			
Others localizations	38	2			
Severe osteoarthritis	90	4			
Miscellaneous					
Polyneuropathy	110	5			
Complication related to tooth extraction	38	2			
Anxiety	184	9			
History of depression	147	7			
Suffering from depression	101	5			
Suicide attempt	30	1			
Number of health disorders at time of survey <sup>6</sup>					
0	784	39	N/A	N/A	N/A
1	425	21			
2	296	15			
3	203	10			
≥4	324	16			

Persistent fatigue using MFI-20 questionnaire:					
General fatigue (score $\geq 40$ )	1,079	53			
Physical fatigue (score $\geq 40$ )	963	48			
Reduced activity (score $\geq 40$ )	676	34			
Reduced motivation (score $\geq 40$ )	569	28			
Mental fatigue (score $\geq 40$ )	744	37			
MFI <sub>max</sub> (score $\geq 40$ )	1,307	64			

- 1 Proportion of participants among survivors by trial
- 2 Within three years after treatment end
- 3 Patients who relapsed within 3 years before survey were excluded from the analysis (Fig. 1)
- 4 Calculated as the ratio of weight (Kgs) by height (meter squared)
- 5 Chronic obstructive pulmonary disease
- 6 History of second cancer and list of health disorders tested in multivariate linear models are provided in the supplemental material (List L1).

	Model A AUC=0.638 <sup>1</sup>		Model B AUC=0.730 <sup>1</sup>		Model C AUC=0.737 <sup>1</sup>	
	OR	95 % CI	OR	95 % CI	OR	95 % CI
Age at time of survey Effect by 10-year increase	1.3	1.2 to 1.5	N/A		N/A	
Gender						
Male	1.0		1.0		1.0	
Female	1.6	1.3 to 2.0	1.3	1.0 to 1.6	1.3	1.0 to 1.6
Education level						
High	1.0		1.0		1.0	
Middle	1.3	1.0 to 1.7	1.2	0.9 to 1.6	1.2	0.9 to 1.6
Low and unknown	1.5	1.2 to 2.0	1.8	1.3 to 2.3	1.8	1.3 to 2.3
B-symptoms						
Absence	1.0		1.0		1.0	
Presence	1.3	1.0 to 1.6	1.2	0.9 to 1.6	1.2	0.9 to 1.6
Immediate fatigue after end of initial treatment						
No	N/A		1.0		1.0	
Yes			5.1	3.4 to 7.5	5.6	3.8 to 8.2
History of HL relapse <sup>2</sup>						
Absence	N/A		1.0		1.0	
Presence			1.6	1.0 to 2.5	1.7	1.1 to 2.6
History of second cancer	N/A		N/A		2.9	1.3 to 6.3
Years since treatment start By 10-year increase	N/A		1.3	1.1 to 1.6	1.4	1.2 to 1.6
Obesity at time of survey						
No	N/A		1.0		1.0	
Yes			2.1	1.4 to 3.0	2.0	1.4 to 2.8
Number of health disorders at time of the survey <sup>3</sup>						
0	N/A		1.0		N/A	
1			1.2	0.9 to 1.6		
2			1.7	1.2 to 2.3		
3			2.2	1.5 to 3.3		
≥ 4			3.5	2.3 to 5.3		
Health disorders						
History of heart failure	N/A		N/A		3.2	1.6 to 6.4
Venous thrombosis					3.3	1.2 to 8.8
COPD <sup>4</sup>					3.1	1.3 to 7.0
History of depression					1.8	1.1 to 3.0
Actual depression					5.1	2.3 to 11.4

- 1 Area Under Curve on Receiver Operating Characteristic (ROC)
- 2 Patients who relapsed three years or less before the survey were excluded from the analyses (Fig. 1)
- 3 History of second cancer and list of health disorders tested are provided in supplemental data
- 4 Chronic obstructive pulmonary disease

Table 3: Explicative Model on MFI-20 Dimensions of Long-term Fatigue

	General fatigue (Adj R-Sq=25.7)		Physical fatigue (Adj R-Sq=28.4)		Reduced activity (Adj R-Sq=20.4)		Reduced motivation (Adj R-Sq=18.4)	
	Coef $\beta$	P-value	Coef $\beta$	P-value	Coef $\beta$	P-value	Coef $\beta$	P-value
Intercept <sup>1</sup>	25.3	<0.001	15.7	<0.001	13.4	<0.001	8.6	<0.001
Age at time of survey By 10-year increase	N/A	—	N/A	—	3.1	<0.001	3.9	<0.001
Gender								
Male	Ref	—	Ref	—	N/A		N/A	
Female	5.2	<0.001	3.3	0.005				
Education level								
High	Ref	—	Ref	—	Ref		Ref	—
Middle	2.1	0.118	2.7	0.046	1.8	0.163	2.4	0.042
Low and Unknown	5.7	<0.001	6.7	<0.001	5.8	<0.001	5.7	<0.001
Immediate fatigue after end of initial treatment	24.4	<0.001	22.8	<0.001	12.9	<0.001	9.0	<0.001
Years since randomization By 10-year increase	3.3	<0.001	5.6	<0.001	N/A	—	N/A	—
Living alone	N/A	—	N/A	—	7.3	<0.001	N/A	—
History of second cancer	13.4	<0.001	9.7	0.005	8.3	0.010	N/A	—
Obesity at time of survey	6.7	<0.001	9.4	<0.001	4.1	0.013	5.7	<0.001
Health disorders								
Heart failure	8.7	<0.001	12.7	<0.001	10.6	<0.001	7.5	<0.001
COPD <sup>2</sup>	11.9	<0.001	14.5	<0.001	9.4	0.001	N/A	—
Diabetes	9.1	0.003	11.0	<0.001	9.3	0.002	6.6	0.014
Severe osteoarthritis	8.1	0.004	13.1	<0.001	11.4	<0.001	11.6	<0.001
History of depression	7.8	<0.001	5.3	0.019	5.1	0.015	4.2	0.040
Suffering from depression	17.7	<0.001	19.4	<0.001	16.3	<0.001	16.0	<0.001

Suicide attempt	N/A	–	N/A	–	N/A	–	14.9	<0.001
-----------------	-----	---	-----	---	-----	---	------	--------

- 1 Baseline score (calculated for an individual aged 20 years)
- 2 Chronic obstructive pulmonary disease

Table 4: Results of Multivariable Linear Models Applied to the QLQ-C30 Dimensions and Symptoms

	Global health status/QoL (Adj R-Sq <sup>2</sup> =20.3)		Physical functioning (Adj R-Sq=34.4)		Role functioning (Adj R-Sq=21.8)		Emotional functioning (Adj R-Sq=19.3)		Cognitive functioning (Adj R-Sq=15.2)		Social functioning (Adj R-Sq=19.1)		Fatigue (Adj R-Sq=22.5)		Pain (Adj R-Sq=21.0)	
	Coef	β P-value	Coef	β P-value	Coef	β P-value	Coef	β P-value	Coef	β P-value	Coef	β P-value	Coef	β P-value	Coef	β P-value
Intercept <sup>2</sup>	82.6	<0.001	104.2	<0.001	98.1	<0.001	86.5	<0.001	90.4	<0.001	91.5	<0.001	13.5	<0.001	4.2	0.002
Age at time of survey																
By 10-year increase							N/A		N/A		N/A					
In Males	-1.3	<0.001	-3.4	<0.001	-2.0	<0.001							1.6	0.011	2.1	<0.001
In Females	-1.3	<0.001	-3.4	<0.001	-2.0	<0.001							N/A	—	2.1	<0.001
Gender																
Male	N/A		Ref	—	Ref	—	Ref	—	N/A		N/A		Ref	—	N/A	
Female			-4.2	<0.001	-3.3	<0.002	-4.7	<0.001					11.5	<0.001		
Country																
The Netherlands	N/A		N/A		N/A		Ref	—	N/A		N/A		N/A		N/A	
France							-8.1	<0.001								
Belgium							-3.8	0.048								
Italy							-5.1	0.033								
Slovakia							3.6	0.376								
Slovenia							-11.8	0.005								
Education level																
High	Ref	—	Ref	—	N/A		N/A		Ref	—	N/A		N/A		N/A	
Middle	0.1	0.946	-1.0	0.198					-2.3	0.037						
Low and unknown	-3.3	0.003	-4.5	<0.001					-6.3	<0.001						
Immediate fatigue after the end of initial treatment	-11.1	<0.001	-10.0	<0.001	-14.9	<0.001	N/A	—	-11.4	<0.001	-13.7	<0.001	21.4	<0.001	10.6	<0.001
History of second cancer	-5.3	0.041	N/A		-9.3	0.003	N/A		N/A		N/A		10.0	0.002	N/A	
Obesity at time of survey	-4.2	0.002	-2.9	0.005	N/A	—	N/A	—	N/A	—	N/A	—	N/A	—	4.6	0.005
<b>Health disorders</b>																
Cardiovascular																
Heart failure	-7.0	<0.001	-7.3	<0.001	N/A	—	N/A	—	N/A	—	N/A	—	N/A	—	N/A	—
Heart valvulopathy	N/A	—	N/A	—	-6.0	0.002	N/A	—	N/A	—	N/A	—	N/A	—	N/A	—

Peripheral artery disease	N/A —	N/A —	-9.8<0.001	N/A —	N/A —	N/A —	N/A —	N/A —
Stroke	-11.2<0.001	-10.2<0.001	N/A —	N/A —	-11.6 0.002	-14.9<0.001	11.5 0.006	N/A —
Veinous thrombosis	N/A —	N/A —	N/A —	-10.6<0.001	N/A —	-10.2<0.001	7.50.020	N/A —
Pulmonary								
Pulmonary embolism	-9.0 0.002	-10.4 <0.001	N/A —	N/A —	N/A —	N/A —	12.3<0.001	14.6<0.001
Pleurisy	-7.3 0.008	-8.8<0.001	-17.0<0.001	N/A —	N/A —	N/A —	11.2<0.001	10.8<0.001
COPD <sup>3</sup>	-7.2 0.002	-9.9<0.001	-7.8 0.005	N/A —	N/A —	-7.5 0.005	N/A —	N/A —
Digestive								
ESO <sup>4</sup>	N/A —	N/A —	N/A —	N/A —	-6.5 0.002	-6.5 0.005	N/A —	N/A —
Muskuloskeletal								
Avascular necrosis of bone	N/A —	N/A —	N/A —	N/A —	N/A —	N/A —	N/A —	16.8<0.001
Muscular fibrosis								
- Neck	N/A —	-7.6<0.001	N/A —	N/A —	N/A —	-10.7<0.001	N/A —	N/A —
- Other localizations	N/A —	N/A —	N/A —	N/A —	N/A —	N/A —	N/A —	14.9<0.001
Severe osteoarthritis	-10.1<0.001	-7.4<0.001	-8.6<0.001	-7.3 0.002	-7.5<0.001	-8.8<0.001	N/A —	21.3<0.001
Miscellaneous								
Polyneuropathy	N/A —	-5.3<0.001	-6.6 0.005	N/A —	N/A —	N/A —	N/A —	10.8<0.001
Complication after tooth extraction	N/A —	N/A —	N/A —	N/A —	N/A —	N/A —	N/A —	17.3<0.001
Anxiety	-5.1 0.003	N/A —	N/A —	-15.2<0.001	N/A —	-6.6<0.001	6.30.003	N/A —
History of depression	-3.1 0.077	-2.0 0.123	-8.0<0.001	-10.5	-6.5<0.001	-4.4 0.027	8.0<0.001	6.9<0.001
Actual depression	-14.9<0.001	-9.9<0.001	-20.5<0.001	<0.001	-14.5<0.001	-15.4<0.001	17.8<0.001	13.4<0.001
Suicide attempt	N/A —	N/A —	N/A —	-24.8	-22.2<0.001	N/A —	N/A —	N/A —
				<0.001				
				N/A —				

1 Adj R-Sq denotes adjusted R2 issued from the results of the multivariate linear model. The higher the value, the better the model fits the distribution of observed values.

2 Baseline score (calculated for an individual aged 20 years for a model including age as explanatory variable)

3 Chronic obstructive pulmonary disease

4 Esophagus stenosis / obstruction

## Chapitre 7

# Fatigue à long-terme chez les survivants d'un lymphome non-hodgkinien

### 7.1 Résumé de l'article

Le contexte général de l'étude est le même que celui des survivants d'un LH évoqué dans la section 6.1. Sur les 8113 patients traités pour un LNH dans les essais cliniques du LYSA entre 1993 et 2010, 5247 ont été traités en France. Huit cent quatre vingt six d'entre eux étaient décédés au moment de l'enquête, 787 n'ont pu être inclus dans l'enquête, car leurs centres hospitaliers n'ont pas souhaité participer à l'étude, 224 n'avaient plus d'adresse connue, cinq vivaient hors de l'Europe et 28 avaient des renseignements incomplets. Sur les 3317 survivants contactés, 1671 ont complété les questionnaires, soit un taux de participation d'environ 50 %.

Au total, 62 % (IC 95 % [0.60–0.64]) des survivants souffraient de fatigue chronique. L'augmentation de l'âge après 70 ans affecte toutes les dimensions de la fatigue du MFI-20 (P-value = 0.006). Avant 70 ans, seuls les scores de réduction de l'activité (P-value < 0.001) et, dans une moindre mesure, de réduction de la motivation (P-value = 0.004) augmentent en fonction de l'âge. Les femmes sont légèrement plus fatiguées que les hommes (P-value = 0.002). Les survivants ayant arrêté leurs études pendant leurs années de collège rapportent plus de fatigue mentale (P-value = 0.033) et de réduction de l'activité (P-value = 0.035) que les survivants avec un niveau universitaire. Un effet protecteur de la radiothérapie a été constaté sur la fatigue mentale (P-value = 0.009). L'utilisation du Rituximab (anti CD-20) n'entraîne ni de hausse ni de baisse des niveaux de fatigue, il en va de même pour les autogreffes de moelle osseuse. La liste des problèmes de santé mises en cause dans l'augmentation de la fatigue comprend 23 problèmes de santé qui se divisent en sept catégories : les problèmes buccaux, les maladies cardiovasculaires, les maladies pulmonaires, les infections sévères, les maladies musculo-squelettiques, les problèmes psychologiques et psychiatriques et les seconds cancers. Les problèmes buccaux (prothèse dentaire, agueusie, bouche très sèche depuis plus d'un an et complications suite à une extraction dentaire) touchent exclusivement la fatigue mentale

(P-value = 0.003). Étonnamment, aucune maladie cardiovasculaire n'affecte la fatigue physique ou la réduction de l'activité à l'exception de l'arythmie cardiaque qui a un effet négatif sur la réduction de l'activité (P-value < 0.001). Pour les autres dimensions, l'insuffisance cardiaque, les valvulopathies cardiaques, l'arythmie cardiaque, les thromboses veineuses et l'artériopathie périphérique entraînent une dégradation. La fatigue mentale est également affectée par les AVC. Les maladies pulmonaires (pleurésie, insuffisance respiratoire et BPCO) ne jouent aucun rôle sur le niveau de fatigue générale. Les infections sévères (zona, hépatite B, hépatite C et tuberculose) affectent respectivement la fatigue générale (P-value = 0.006) et la fatigue physique (P-value = 0.011). Les maladies musculo-squelettiques (nécrose osseuse au niveau articulaire, fibroses musculaires et ostéoarthrite sévère) augmentent le niveau de fatigue générale (P-value < 0.001), de fatigue physique (P-value < 0.001) et entraîne une réduction de l'activité (P-value = 0.008). Les problèmes psychologiques et psychiatriques sont constitués de l'anxiété et de la dépression. L'anxiété joue un rôle central dans l'augmentation de la fatigue, elle a un fort impact sur toutes les dimensions du MFI-20 (P-value < 0.001). La dépression a, quant à elle, un impact limité sur la fatigue générale (P-value = 0.035) et la fatigue physique (P-value = 0.008). Les seconds cancers n'affectent que la réduction de l'activité (P-value = 0.042).

## 7.2 Article soumis à Blood le 10 novembre 2017

## Long-term Fatigue in Survivors of Non Hodgkin Lymphoma: the Lymphoma Study Association SIMONAL study

**Running title:** Long-term fatigue after NHL

Nicolas Mounier MD,<sup>1</sup> Sabine Anthony PhD,<sup>2</sup> Raphaël Busson MSc,<sup>3,4</sup> Catherine Thieblemont MD,<sup>5</sup> Vincent Ribrag MD,<sup>6</sup> Hervé Tilly MD,<sup>7</sup> Corinne Haioun MD,<sup>8</sup> René-Olivier Casasnovas MD,<sup>9</sup> Franck Morschhauser MD,<sup>10</sup> Pierre Feugier MD,<sup>11</sup> Richard Delarue MD,<sup>12</sup> Loic Ysebaert MD,<sup>13</sup> Catherine Sebban MD,<sup>14</sup> Florence Broussais MD,<sup>15</sup> Gandhi Damaj MD,<sup>16</sup> Virginie Nerich PharmD,<sup>17</sup> Jean-Philippe Jais MD,<sup>18</sup> Lilian Laborde BSc,<sup>19</sup> Gilles Salles MD,<sup>20</sup> Michel Henry-Amar MD<sup>4</sup>

1. Service d'Onco-hématologie, CHU de Nice, Nice, France
2. Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation, CHU de Nice, Nice, France
3. École Doctorale MIIS, Université de Caen-Normandie, Caen, France

4. Centre de Traitement des Données du Cancéropôle Nord-Ouest, Centre François Baclesse, Caen, France
5. AP-HP CHU Saint-Louis, Paris, France
6. Gustave Roussy, Villejuif, France
7. Centre Henri Becquerel, Rouen, France
8. AP-HP CHU Henri Mondor, Créteil, France
9. CHU de Dijon, Hôpital Le Bocage, Dijon, France
10. CHU Lille, Hôpital Claude Huriez, Lille, France
11. CHU de Nancy Hôpital Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy, France
12. AP-HP Hôpital universitaire Necker Enfants Malades, Paris, France
13. Institut Universitaire du Cancer de Toulouse - Oncopôle, Toulouse, France
14. Centre Léon Bérard, Lyon, France
15. LYSA-RC, Lyon, France
16. CHU Côte de Nacre, Caen, France
17. Institut Régional Fédératif de Cancérologie, Besançon, France
18. Université Paris V René Descartes, Paris, France

Mounier et al. Long-term fatigue after NHL

19. Centre de Traitement des Données IPC-PACA, Institut Paoli-Calmettes,  
Marseille, France
20. Hospices Civils de Lyon, Hôpital Lyon-Sud, Pierre-Bénite, France

**Corresponding author:**

Dr Michel Henry-Amar, Centre de Traitement des Données du Cancéropôle Nord-Ouest, Centre François Baclesse, 3 Avenue Général Harris, 14076 Caen cedex 05, France

Phone: 33 231 455 093, Fax: 33 231 455 018

E-mail: [m.henry.amar@baclesse.unicancer.fr](mailto:m.henry.amar@baclesse.unicancer.fr)

Text pages:	18 (Title page, text, references, and figure legends)	
Tables:	2	
Figures:	3 colored figures including a flow chart	
Words (max 5000):	Title page:	421
	Abstract:	221 (max 250)
	Text:	2558
	References:	687
	Tables:	834
References:	25	
Supplemental material:	1 annex including 2 tables (S1, S2)	

**Condensed abstract:**

1. Up to two-third of long-term NHL survivors complain of a high fatigue level.
2. Age  $\geq$  70 years, obesity, a high level of post-treatment fatigue and health disorders influence long-term fatigue level while initial treatment does not.

**Previous presentations:**

Mounier et al. Long-term fatigue after NHL

This work was partly presented at the 52<sup>nd</sup> annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, June 4-7 2016, Chicago, IL, USA (J Clin Oncol 2016;suppl;abstr 7518) and at the 43<sup>rd</sup> annual meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, March 26-29 2017, Marseille, France.

## Abstract

**Background:** Long-term non-Hodgkin lymphomas (NHL) survivors must cope with treatment complications and late toxicities affecting their health-related quality of life. Little is known on the benefit risk ratio of new agents such as rituximab. Impact of treatment regimens and health disorders on long-term fatigue level was investigated in a cross-sectional study.

**Methods:** Two self-administered questionnaires, the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) and a Life Situation Questionnaire (LSQ), were mailed in 2015 to NHL survivors enrolled onto 12 successive randomized trials (1993-2010) conducted by the Lymphoma Study Association. Private addresses were obtained for 3,317 survivors of whom 1,671 (50%) returned the questionnaires. Abnormal fatigue was defined as MFI-20 scores  $\geq 40$ . Linear regression models were used to assess factors linked to increased fatigue level.

**Results:** There were 906 males and 765 females. Median age was 64 years (24 to 95). 811 patients received CHOP-like chemotherapy, 518 high-dose CHOP and 342 up-front autologous stem cell transplantation (ASCT). 829 patients received rituximab. 571 patients (34%) reported no late health disorders. Abnormal fatigue was reported by 1,036 survivors (62%). Increased fatigue level was associated

( $P < 0.001$ ) with increased age, obesity, presence of morbidities but not initial treatment nor rituximab.

**Conclusions:** The survey confirms a high proportion of fatigued long-term NHL survivors. It suggests that initial treatment and rituximab have no influence on the development of long-term fatigue.

## Introduction

During the last two decades, clinical outcome of non-Hodgkin lymphoma (NHL) has been dramatically improved due to the availability of new treatment options such as non-cytotoxic drugs that specifically target disease mechanisms.<sup>0,0</sup> Erreur ! Source du renvoi introuvable. The efficacy of rituximab and the lack of its cross-resistance with chemotherapy make it an attractive candidate for incorporation into existing chemotherapy regimens, including high dose intensification and autologous stem cell transplantation (ASCT).<sup>0,0</sup>

Lymphoma survivors have often to cope with late toxicities and long-term fatigue, a symptom that approximately 30% of cancer survivors of any type endure for varying periods of time after treatment.<sup>0</sup> With increasing remission rates and survival length, assessment of long-term health status has become a key issue in judging the patients' therapeutic benefit. As far as we know, no detailed assessments of long-term health disorders, fatigue and rehabilitation to normal life during the post-rituximab follow-up period have been performed yet.

The Lymphoma Study Association (LYSA) is an international network of more than 100 cooperating centers world pioneer in NHL treatment with novel agents or intensification strategies. Since the first trial initiation in 1987, almost 10,000 patients

have been enrolled in LYSA studies. This unique material offers the opportunity to assess long-term health disorders and fatigue up to 20 years after diagnosis in real life situation while controlling for histologic type, clinical characteristics and initial therapy.

In a cross-sectional study, we investigated the health status of survivors with a median follow-up of 11 years (range, 5 to 22) after initial treatment of their lymphoma. Special attention was paid to long-term fatigue and its correlations with initial treatment strategies and health disorders.

### **Methods**

From 1993 to 2010, 8,113 patients with newly diagnosed, histologically confirmed CD20+ Diffuse Large B-cell (DLBCL), follicular (FL) or T-cell lymphoma were enrolled onto 12 LYSA studies (supplemental material, Table S1). Socio-demographic, clinical and treatment characteristics and follow-up data were prospectively collected and stored in a secured database at the LYSA Academic Research Organisation, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite, France.

### *Population Study*

Of the 8,113 patients registered, 5,937 patients were alive at last examination of whom 4,361 were French survivors living in France in 2015; they formed the target

population (Fig. 1, flow chart diagram). Of these 4,361 survivors, 1,044 were excluded for various reasons: 224 had less than 5 years of follow-up, 5 had left France, 28 had incomplete administrative records; and 787 belonged to hospitals not willing to participate in the study. Overall, 3,317 long-term survivors according to Surbone and Tralongo definition were eligible for the survey.<sup>0</sup>

### *Questionnaires*

Two self-administered questionnaires were used. The non-validated Life Situation Questionnaire (LSQ) addresses issues not available in other validated questionnaires including the following sections: socio-demographic data including marital status and highest level of education;<sup>0</sup> parenthood data; education, work and insurance; health situation including height, weight, and detailed information on immediate post-treatment fatigue (within three years), post-treatment health disorders and current treatments; and social situation.<sup>0,0</sup> The weight (kg) to height (m)<sup>2</sup> ratio was used to calculate the body mass index (BMI) at time of survivorship assessment; BMI $\geq$ 30 defined obesity. The validated Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) was used to address the topic of cancer-related fatigue.<sup>0</sup> It covers five dimensions of fatigue: general fatigue, physical fatigue, mental fatigue, reduced motivation, and reduced activity. Each dimension scale ranges from 0–100. A high score indicates a high level

of fatigue. For a given individual, the highest of the five calculated scores was selected to create a sixth score called  $MFI_{max}$ . Fatigue levels were defined based on a study performed on a random sample of a European general population considering the distribution of the MFI-20 general fatigue dimension score (coded 4 to 20): mild fatigue, 75<sup>th</sup> to 89<sup>th</sup> percentile; intense fatigue, 90<sup>th</sup> to 100<sup>th</sup> percentile.<sup>0</sup> Using linear transformation to fit our data, a score between 40 and 59 corresponded to mild general fatigue; and a score  $\geq 60$  corresponded to intense general fatigue. In the present study, a score  $\geq 40$  for a given dimension was considered as abnormal, and an individual who expressed at least one score exceeding 40 ( $MFI_{max} \geq 40$ ) was counted as having abnormal level of fatigue. In contrast, an individual who expressed all scores below 20 was counted as having no fatigue.

### *Clinical Data*

Baseline patient characteristics and primary treatments administrated were obtained from the LYSA database. Chemotherapy was categorized into conventional or intensive.<sup>0</sup> Conventional chemotherapy was used in ten studies; intensive chemotherapy (mainly high-dose cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone [CHOP] or CHOP-like such as adriamycin, cyclophosphamide, vindesine, bleomycin, prednisone [ACVBP]) was used in eight studies of which six also

proposed ASCT (supplemental material, Table S1). Rituximab chemotherapy was given upfront in eight studies. Consolidation radiotherapy on residual masses was used only in LNH-93 study. For patients who progressed or had a relapse, no detailed information was computerized but the date the event occurred. Most of these patients received second line intensive chemotherapy and ASCT. Self-reported health disorders occurring at least six months after the end of lymphoma treatment were categorized as follows: second cancer, cardiovascular-, pulmonary-, digestive-, musculoskeletal disorders, severe infections, anxiety, depression, and miscellaneous.

### *Statistical Analyses*

To study whether characteristics of participants and non-participants were similar, demographic data, treatment protocols, medical history, acute treatment toxicity, relapse and follow-up duration were compared using appropriate statistical tests. Follow-up time was calculated from date of treatment initiation to date of survey participation. Health disorders were summarized in the nine classes listed above. Results correspond to the proportion of participants reporting at least one of these health disorders since their lymphoma treatment. The distributions of the fatigue scores were compared to those of a random sample of a European general population

adjusted on the distribution of age and sex in that population, the only available detailed data published.<sup>9</sup> Comparisons were made using t-test. Multivariate linear regression models were used to assess factors linked to an increased fatigue level at time of the survey. Explanatory variables tested were: age, gender, education level (elementary-, middle-, high-school, university), relationship with partner (no, yes), obesity (BMI $\geq$ 30 in 2015; no, yes), histologic type (DLBCL, T-cell, FL), treatment intensity (conventional-, intensive chemotherapy), radiation therapy (no, yes), targeted therapy (rituximab, others), ASCT (no, yes), acute grade 3-4 toxicity (no, yes), fatigue within three years after treatment (no, yes), and relapse (no, yes); other health disorders than NHL that developed after the treatment of the NHL was completed were also included in the models. A backward elimination procedure was used to remove non-significant correlation with exclusion criterion  $P > 0.05$  on 15-fold cross-validation. Treatment with rituximab (yes, no) was forced in all models. In multivariate linear models, the intercept represents the reference score. Here it corresponded to the predicted score for a male aged 20, with university education, having received no radiotherapy nor rituximab, who expressed no fatigue after treatment, and living alone at time of survivorship assessment, being not obese, and without any history of health disorders. For a different profile, the predicted score was obtained by adding the  $\beta$  coefficients of the characteristics to the intercept. Ninety-five

percent confidence intervals (95% CI) of predicted scores were calculated using the bootstrap method.<sup>0</sup> Statistical tests were two-sided with statistical significance defined as a  $P < 0.05$ . All analyses were performed with SAS software (version 9.3; SAS Institute, Cary, NC).

## **Results**

After approval by the ethical committee and French legal authorities, the two questionnaires were mailed in May 2015 to the 3,317 survivors eligible for the survey. After a reminder made six months later, a total of 1,671 (50.4%) survivors had participated. The logistic aspects of the study and the methodology used have been detailed previously.<sup>0</sup>

### *Comparison between participants and non-participants*

Participants and non-participants did not differ on demographic characteristics (Table 1). Patients enrolled in more recent trials (starting in 2000 and beyond) and those who benefited from intensive or maintenance therapy or were given targeted therapy better participated. These differences led to smaller follow-up in participants. They also more often developed grade 3-4 toxicity during initial treatment.

### *Participants' characteristics*

Of the 1,671 participants, the male to female ratio was 1.18. Histologic types were DLBCL in 1,176 (70%), FL in 472 (28%) and T-cell in 23 (2%) cases. At diagnosis, 1,321 (79%) participants were 60 years or younger. Mean age decreased with increasing educational level: it was 72.5 years (standard deviation, SD 7.9) for elementary school, 65.3 (SD 10.5) for middle school, 60.0 (SD 11.7) for high school, and 57.7 (SD 14.0) for university level. Conventional chemotherapy was administered in 811 (49%) participants, intensive chemotherapy in 518 (31%) and intensive chemotherapy plus ASCT in 342 (20%). Overall, 829 (50%) participants were given rituximab chemotherapy, 346 (21%) ASCT and 84 (5%) consolidation radiotherapy (Table 1). Overall, 292 (17%) cases reported immediate fatigue after treatment. Follow-up time was 5 to 9 years in 527 (32%) cases, 10 to 14 years in 570 (34%) cases, and 15 to 22 years in 574 (34%) cases.

### *Long-term fatigue*

At time of survivorship assessment, 1,036 (62%; 95% CI, 60% to 64%) participants expressed abnormal level of fatigue (at least one score above 40, MFI<sub>max</sub>) while 225 (14%) reported no fatigue (supplemental material, Table S2). Women were more often fatigued than men, 68% versus 61% ( $P=0.003$ ). The proportion of participants

expressing fatigue also correlated with obesity: it was 73% versus 62% in those with  $BMI \geq 30$  and  $BMI < 30$ , respectively ( $P < 0.001$ ). Fatigue was independent of histologic type, initial treatment intensity, radiation therapy, administration of rituximab or ASCT, and an experience of relapse. Compared with general population data, participants displayed significantly ( $P < 0.001$ ) higher level of fatigue for all dimensions except for reduced activity (Fig. 2).

Multivariate linear models were applied to the five dimensions of fatigue of the MFI-20 assessment tool and results of the final models are given in Table 2. In all models, rituximab was forced. Taken the reduced motivation dimension of fatigue as an example, characteristics that negatively influenced the predicted score were age at time of survivorship assessment, self-reported fatigue after treatment, obesity, and among health disorders cardiovascular disorders or peripheral artery diseases and anxiety. In contrast, being in relationship positively influenced the level of reduced motivation. For this dimension of fatigue, the reference group consisted of participants aged 20, living alone, with no fatigue after treatment,  $BMI < 30$  and no health disorders; the corresponding reference score was 17.0 (equaling the intercept). For participants with different characteristics, the reduced motivation score can be constructed by adding significant terms. Changes according to various

profiles are illustrated in Figure 3. Having at least one health disorder increased all scores.

Among socio-demographic characteristics, age influenced all dimensions, female gender only influenced general fatigue, education level moderately influenced reduced activity and mental fatigue, and living with somebody positively influenced motivation and mental fatigue and reduced activity. Treatment intensity (including ASCT) as well as rituximab had no impact on any fatigue dimensions. In contrast, self-reported fatigue after treatment and obesity increased fatigue level of all dimensions (except mental fatigue for obesity). Finally, cancer history had limited impact on reduced activity only. Whatever the fatigue dimension, significant  $\beta$  coefficient values of any health disorders range from 2.8 to 13.4.

### **Discussion**

The present study is the first reporting on long-term fatigue in a large sample of French NHL survivors taking into account patients' characteristics and health disorders. Individuals, all enrolled in clinical studies from 1993 to 2010, were asked to report on their health using self-administered questionnaires. Data collected by LYSA investigators on demographic, clinical and treatment characteristics (chemotherapy regimens, radiation therapy, ASCT, rituximab, maintenance therapy, toxicity and

early relapse) were used to assess the potential role of treatment on long-term fatigue with no clinical update made at time of survivorship assessment.

The study confirms the feeling shared by most hematologists that NHL survivors' have health status altered with time with three-quarters of the study population reporting symptomatic fatigue. The cause of fatigue lasting long after cancer treatment is completed is unclear and probably multifactorial.<sup>15,16</sup> Recommendations for fatigue screening are available from American Society of Clinical Oncology (ASCO) and the National Comprehensive Cancer Network (NCCN).<sup>0,17</sup> Both recommend a quantitative or semiquantitative assessment such as a numeric rating scale (score 0 to 10) allowing for example subgrouping into no fatigue (score 0), mild fatigue (score 1 to 3), moderate fatigue (score 4 to 6), and severe fatigue (score 7 to 10). Fatigue being rarely an isolated symptom, multisymptom assessment tools are also recommended such as the MFI-20 questionnaire.<sup>0</sup> Studies reporting on fatigue in the general population are limited and only one of these used the MFI-20 questionnaire.<sup>0,18-20</sup> In our study, the limits above which NHL survivors were considered fatigued correspond to the 75<sup>th</sup> percentile of the distribution of any MFI-20 dimensions observed in a European general population.<sup>0</sup> Using the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core questionnaire (EORTC-QLQ-C30), the median fatigue score in the Dutch general

population is between 11 and 20 on a 0-100 scale with 13% of individuals having scores above 40.<sup>19</sup> Other authors have reported a significant ( $P<0.01$ ) 60% increase of mean fatigue score in adolescent and young adult lymphoma survivors (mean follow-up of 4.2-year; mean age 34.7 years at the time of survivorship assessment) compared to general population.<sup>21</sup> Although not strictly comparable, the 60% or more of adult NHL survivors having MFI<sub>max</sub> score above 40 suggest that long-term fatigue represents a serious complication in this population. Most published studies have focused on health-related quality of life using instruments that occasionally include item(s) on fatigue. Of these, only one studied chronic fatigue and its relation with hormonal dysfunction as a result of treatment.<sup>22</sup> In a series of 98 Norwegian NHL survivors treated with radiotherapy to the head-and-neck region (median age 61.3 years; median follow-up 16.4 years), the authors found 29% of survivors expressing chronic fatigue based on the fatigue questionnaire (FQ) assessment, independently of gender, age and treatment. In multivariate analysis, chronic fatigue depended on anxiety-depression score (HADS instrument,  $P<0.001$ ) and on hormonal dysfunction ( $P=0.02$ ) a figure in agreement with our results. Similarly, in the present study, no relationships were found between initial treatment type and long-term level of fatigue as previously reported in Hodgkin lymphoma in two longitudinal studies.<sup>23,24</sup>

Our study has certain limitations that could partially be overcome. It is a cross-sectional study with no direct comparisons with French general population data. However, fatigue level could be compared with data obtained from European general population data with standardization on age and gender. Second, the participants represent 50.3% of the target population, a figure lower than those observed in studies performed in Dutch or Nordic general population surveys,<sup>18,19</sup> but similar to that of the EORTC survey in Hodgkin lymphoma survivors.<sup>0</sup> Third, the collected health data had no medical confirmation and a memory bias cannot be excluded although it probably concerns only health disorders not requiring permanent medication and those with no major impact on personal daily life.<sup>25</sup>

In conclusion, our study can be considered as a real life picture of NHL survivors' health status that can be used in decision making. It confirms that fatigue represents a major concern in long-term survivors of NHL. Our results suggest that long-term fatigue is independent of disease characteristics (including histologic type), initial treatment as well as treatment administered for a relapse while fatigue persisting or developing early after treatment completion, obesity and comorbidities play a role in its development. However, before various tertiary prevention interventions to manage or prevent the development of persistent fatigue are undertaken, one should question its biologic origin.

## Acknowledgements

This study was supported by a grant from the French drug regulatory agency (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments [ANSM], AAP-2012-20). The study was approved by the French legal authorities (Comité Consultatif pour le Traitement de l'Information dans le domaine de la Recherche en Santé [CCTIRS] and the Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés [CNIL], n° DR-204-252). Raphaël Busson is recipient of a fellowship from the French National League Against Cancer. The authors greatly acknowledge Pierre Hebel and Vanina Oliveri from the Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation, CHU de Nice, for their involvement in logistic and administration of the survey, Frederick Christy and Pauline Pontois from the Centre de Traitement des Données IPC-PACA, Institut Paoli-Calmettes, Marseille, for data entry, and Gilles Girault, scientific librarian at Centre François Baclesse, for his valuable help in publication retrieving.

## Participating centers (ordered by decreasing number of cases):

CHU Lyon-Sud, Pierre-Bénite; Hôpital Saint Louis, Paris; Centre Henri Becquerel, Rouen; Gustave Roussy, Villejuif; CHU Brabois, Nancy; Centre Alexis Vautrin,

Nancy; Hôpital Henri Mondor, Créteil; CHU de Dijon, Dijon; Centre G-F Leclerc, Dijon; CHU Purpan, Toulouse; Hôpital Huriez, Lille; Centre Léon Bérard, Lyon; Hôpital Necker, Paris; Centre Francois Baclesse, Caen; Hôpital Civile, Strasbourg; Institut Paoli Calmette, Marseille; CH Métropole Savoie, Chambéry; CH Annecy-Genevois, Annecy; Hôpital Universitaire Dupuytren, Limoges; Hôpital Mercy, Metz; Centre René Huguenin, Saint-Cloud; Centre Hospitalier, Valence; CH Dr Schaffner, Lens; CHU Côte de Nacre, Caen; CH René-Dubos, Pontoise; Centre Antoine Lacassagne, Nice; CHU Robert Debré, Paris; Hôpital Hôtel Dieu, Paris; CH William Morey, Chalon sur Saône; CHU Emile Muller, Mulhouse; Centre Francois Magendie, Libourne; Polyclinique Nord Aquitaine, Bordeaux; Centre Hospitalier, Meaux; Hôpital Cochin, Paris; Hôpital Huriez, Nice; CH Fleyriat, Bourg en Bresse; Hôpital Edouard Herriot, Lyon; CHU Estaing, Clermont-Ferrand; Centre Hospitalier, Montluçon; Hôpital André Mignot, Versailles; Hôpital Foch, Suresnes; Hôpital Gui de Chauliac, Montpellier; Hôpital Saint-Eloi, Montpellier; Hôpital Universitaire Carémeau, Nîmes; Hôpital d'Instruction des Armées Percy, Clamart; Centre Val d'Aurelle-Paul Lamarque, Montpellier; Clinique Victor Hugo, Le Mans; Hôpital de Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre; Hôpital Saint-Antoine, Paris; CHU Pontchaillou, Rennes; CH Départemental, La Roche-sur-Yon; Hôpital Antoine Bécère, Clamart; Institut du Cancer Courlancy, Reims; Institut Daniel Hollard, Grenoble; Institut Bergonié,

Bordeaux; CHU Bretonneau, Tours; Hôpital Nord, Amiens; CHU Hôtel Dieu, Nantes; Centre Hospitalier, Dunkerque; CHU, Angers; Hôpital Nord, Saint-Etienne; Institut de Cancérologie de la Loire Lucien Neuwirth, Saint-Priest-en-Jarez; Hôpital Victor Provo, Roubaix; CH du Dr Duchenne, Boulogne sur Mer; Centre René Gauducheau, Herblain; Centre Hospitalier, Antibes; CH du Pays d'Aix, Aix-en-Provence; CHU Jean Minjot, Besançon; Centre Hospitalier, Perpignan; CHU Michallon, Grenoble; Institut Jean Godinot, Reims; Centre Hospitalier, Troyes; Hôpital Haut Lévêque, Bordeaux; Hôpital de la Conception, Marseille; Centre Hospitalier, Draguignan; Centre Hospitalier, Le Mans; Clinique Médicale Plein Ciel, Mougins; Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris; CH Compiègne-Noyon, Compiègne; Centre Hospitalier Intercommunal de Fréjus-Saint Raphaël, Fréjus; Centre Hospitalier, Abbeville; Centre Hospitalier, Martigues; Centre Hospitalier Intercommunal Sainte Musse, Toulon; Hôpital Sud, Amiens.

### **Authorship Contributions**

Conception and design:	Nicolas Mounier, Sabine Anthony, Virginie Nerich, Jean-Philippe Jais, Michel Henry-Amar
Collection and assembly of data:	Sabine Anthony, Lilian Laborde

Data analysis and interpretation: Nicolas Mounier, Sabine Anthony, Raphaël Busson, Virginie Nerich, Jean-Philippe Jais, Michel Henry-Amar

Manuscript writing: All authors

Final approval of manuscript: All authors

**Disclosure of Conflicts of Interest**

The authors report no conflicts of interest.

## References

- 1 Younes A, Ansell S, Fowler N, et al. The landscape of new drugs in lymphoma. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;**14**:335–346.
- 2 Fitoussi O, Belhadj K, Mounier N, et al. Survival impact of rituximab combined with ACVBP and upfront consolidation autotransplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma for GELA. *Haematologica* 2011;**96**:1136–1143.
- 3 Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2017;**18**:1076–1088.
- 4 Bower JE, Bak K, Berger A, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: An american society of clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol.* 2014;**32**:1840–1850.
- 5 Surbone A, Tralongo P. Categorization of cancer survivors: why we need it. *J Clin Oncol.* 2016;**34**:3372–3374.

- 6 Classifying education programmes: Manual for ISCED-97 Implementation in OECD Countries, 1999 Edition. Paris, France: Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), 1999.
- 7 Flechtner H, Rüffer JU, Henry-Amar M, et al. Quality of life assessment in Hodgkin's disease: a new comprehensive approach. First experiences from the EORTC/GELA and GHSG trials. EORTC Lymphoma Cooperative Group. Groupe D'Etude des Lymphomes de L'Adulte and German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol.* 1998;**9 Suppl 5**:S147-154.
- 8 van der Kaaij MAE, Heutte N, Meijnders P, et al. Parenthood in survivors of Hodgkin lymphoma: An EORTC-GELA general population case-control study. *J Clin Oncol.* 2012;**30**:3854–3863.
- 9 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**:315–325.
- 10 Kuhnt S, Ernst J, Singer S, et al. Fatigue in cancer survivors--prevalence and correlates. *Onkologie* 2009;**32**:312–317.
- 11 NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Non-hodgkin's lymphomas. Version 4. 2014. <https://www.nccn.org/about/nhl.pdf> (accessed Dec. 7, 2017).

- 12 Schwarz R, Krauss O, Hinz A. Fatigue in the general population. *Onkologie* 2003;**26**:140–144.
- 13 Efron B, Tibshirani RJ. An Introduction to the Bootstrap, 1st ed. New York, NY: CRC Press, 1994.
- 14 Anthony S, Hebel P, Garrel A, et al. Conduct of epidemiologic studies in French cancer survivors: Methods, difficulties encountered and solutions provided. Lessons learned from the SIMONAL study on long-term toxicities after non-Hodgkin lymphoma treatment. *Bull Cancer (Paris)* 2017;**104**:221–231.
- 15 Barsevick A, Frost M, Zwinderman A, Hall P, Halyard M. I'm so tired: Biological and benetic mechanisms of cancer-related fatigue. *Qual Life Res.* 2010;**19**:1419–1427.
- 16 Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;**11**:597–609.
- 17 NCCN Clinical practice guidelines in oncology. Cancer-related fatigue. Version 2. 2017. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/fatigue.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf) (accessed Dec 7, 2017).
- 18 Loge JH, Ekeberg O, Kaasa S. Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *J Psychosom Res.* 1998;**45**:53–65.

- 19 van de Poll-Franse LV, Mols F, Gundy CM, et al. Normative data for the EORTC QLQ-C30 and EORTC-sexuality items in the general Dutch population. *Eur J Cancer* 2011;**47**:667–675.
- 20 Waldmann A, Schubert D, Katalinic A. Normative data of the EORTC QLQ-C30 for the German population: a population-based survey. *PLoS ONE* 2013;**8**:e74149.
- 21 Husson O, Prins JB, Kaal SEJ, et al. Adolescent and young adult (AYA) lymphoma survivors report lower health-related quality of life compared to a normative population: results from the PROFILES registry. *Acta Oncol.* 2017;**56**:288–294.
- 22 Seland M, Holte H, Bjørø T, et al. Chronic fatigue is prevalent and associated with hormonal dysfunction in long-term non-Hodgkin lymphoma survivors treated with radiotherapy to the head and neck region. *Leuk Lymphoma* 2015;**56**:3306–3314.
- 23 Heutte N, Flechtner HH, Mounier N, et al. Quality of life after successful treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma: 10-year follow-up of the EORTC-GELA H8 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;**10**:1160–1170.
- 24 Kreissl S, Mueller H, Goergen H, et al. Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol.* 2016;**17**:1453–1462.

Mounier et al. Long-term fatigue after NHL

25 Ye F, Moon DH, Carpenter WR, et al. Comparison of patient report and medical records of comorbidities: Results from a population-based cohort of patients with prostate cancer. *JAMA Oncol.* 2017;**3**:1035-1042.

**Table 1:** SIMONAL study: demographic and upfront treatment characteristics by status (participant vs non-participant)

	Non- participants N = 1,646		Participants N = 1,671		P-value
	N	%	N	%	
Median age (range), years					
Actual age	64	(25-101)	64	(24-95)	0.02
Age at randomization	51	(16-87)	51	(16-87)	0.34
Gender					0.31
Male	863	49	906	51	
Female	783	51	765	49	
Histologic type					<0.001
Diffuse large B-cell	1295	52	1176	48	
Follicular	323	41	472	59	
T-cell	28	55	23	45	
Protocol <sup>a</sup>					<0.001
LNH 93 (1993-2002)	621	61	390	39	
GELF 94 (1994-2001)	78	46	93	54	
LNH 98 (1999-2002)	250	52	234	48	
FL2000 (2000-2002)	69	40	103	60	
LNH 01 (2001-2005)	25	57	19	43	
LNH 03 (2003-2009)	339	43	441	57	
PRIMA (2004-2007)	159	38	265	63	

Mounier et al. Long-term fatigue after NHL

RCHOP-Velcade (2005-2006)	17	61	11	39	
RAIL (2005-2008)	4	57	3	43	
LNH 05 (2006-2007)	10	48	11	52	
ZBEAM2 (2007-2008)	17	36	30	64	
LNH 07 (2007-2010)	57	45	71	55	
Chemotherapy intensity <sup>b</sup>					0.01
Conventional chemotherapy	773	49	811	51	
Intensive chemotherapy	584	53	518	47	
Intensive chemotherapy + ASCT <sup>c</sup>	289	46	342	54	

Rituximab					<0.001
No	1,023	55	842	45	
Yes	623	43	829	57	
Other targeted therapy					0.01
No	1,491	50	1,468	50	
Yes	155	43	203	57	
Stem cell transplantation					0.01
No	1,364	51	1,325	49	
Yes	282	45	346	55	
Radiotherapy					0.001
No	1,514	49	1,587	51	
Yes	132	61	84	39	
Maintenance therapy <sup>d</sup>					<0.001
No	1,581	51	1,548	49	
Yes	65	35	123	65	
Medical history <sup>e</sup>					<.001
No	856	53	768	47	
Yes	790	47	903	53	
Upfront grade 3-4 treatment-related toxicity					<0.001
No	1,043	53	942	47	
Yes	603	45	729	55	

Relapse					0.07
No	1,395	50	1,377	50	
Yes	251	46	294	54	
Median follow-up duration, years (range)	15	(2-22)	11	(5-22)	<0.001

- <sup>a</sup> See supplemental material, Table S1
- <sup>b</sup> According to reference 11
- <sup>c</sup> ASCT denotes autologous stem cell transplantation
- <sup>d</sup> All patients who had maintenance therapy also had rituximab
- <sup>e</sup> Health disorders other than NHL

**Table 2:** SIMONAL study: multiple linear regression model on MFI-20 components of long-term fatigue

	General fatigue (Adj R-Sq=22.9)		Physical fatigue (Adj R-Sq=24.9)		Reduced activity (Adj R-Sq=17.3)		Reduced motivation (Adj R-Sq=15.3)		Mental fatigue (Adj R-Sq=12.2)	
	Coef $\beta$	P-value	Coef $\beta$	P-value	Coef $\beta$	P-value	Coef $\beta$	P-value	Coef $\beta$	P-value
Intercept <sup>1</sup>	31.8	<0.001	23.8	<0.001	10.5	<0.001	17.0	<0.001	23.6	<0.001
<b>Age at time of survey</b> (by 10-yr increase)										
20-69 years	N/A	—	N/A	—	4.4	<0.001	1.7	0.004	N/A	—
≥ 70 years	10.9	<0.001	13.4	<0.001	4.4	<0.001	11.6	<0.001	4.2	0.006
GenderMale	Ref	—	N/A	—	N/A	—	N/A	—	N/A	—
Female	1.9	.002								
<b>Education level</b>	N/A	—	N/A	—			N/A	—		
University					Ref	—			Ref	—
High school					0.9	0.511			1.2	0.435
Middle school					3.9	0.020			3.8	0.033
Elementary school					-0.2	0.942			2.6	0.169
Treatment with radiotherapy	N/A	—	N/A	—	N/A	—	N/A	—	-7.5	0.009
Treatment with rituximab	-0.5	0.684	0.8	0.524	0.3	0.822	-0.4	0.710	-1.1	0.393

Immediate fatigue after treatment <sup>2</sup>	15.8	<0.001	16.6	<0.001	10.3	<0.001	8.3	<0.001	10.9	<0.001
Be in a relationship	N/A	—	N/A	—	-3.5	0.006	-4.6	<0.001	-3.7	<0.008
History of second cancer	N/A	—	N/A	—	4.3	0.041	N/A	—	N/A	—
Obesity at time of survey BMI <sup>3</sup> ≥ 30	6.6	<0.001	7.6	<0.001	5.1	<0.001	5.0	<0.001	N/A	—
<b>Presence of health problems</b>										
Oral disorders	N/A	—	N/A	—	N/A	—	N/A	—	4.5	0.003 £
Cardiovascular disorders	4.7	0.002 †	N/A	—	N/A	—	2.8	0.047 †	4.4	0.004 ‡
Peripheral artery diseases	11.9	0.014	N/A	—	N/A	—	13.4	0.002	N/A	—
Cardiac arrhythmia	N/A	—	N/A	—	8.0	<0.001	N/A	—	N/A	—
Pulmonary disorders	9.4	<0.001 §	10.1	<0.001 §	8.8	<0.001 §	N/A	—	N/A	—
Severe infections	5.0	0.006 ¶	4.7	0.011 ¶	N/A	—	N/A	—	N/A	—
Musculoskeletal disorders	9.6	<0.001 ♦	12.5	<0.001 ♦	6.1	0.003 ♦	N/A	—	N/A	—
Anxiety	11.7	<0.001	10.4	<0.001	7.7	<0.001	12.2	<0.001	12.6	<0.001
Depression	4.8	0.035	6.3	0.008	N/A	—	N/A	—	N/A	—

Adj R-Sq denotes adjusted R<sup>2</sup> issued from the results of the multivariate linear model. The higher the value, the better the model fits the distribution of observed values.

- 1 Baseline score for a 20-year aged individual with no risk factors
- 2 Fatigue reported within three years after the beginning of up-front treatment

- 3 BMI denotes body mass index, defined as weight (kg) / height(m)<sup>2</sup>
- £ Oral disorders include: dental prosthesis, ageusia, very dry mouth, and tooth extraction-related complication
- † Cardiovascular disorders include: heart failure, heart valvulopathies, cardiac arrhythmia, and thrombosis
- ‡ Cardiovascular disorders include: heart failure, heart valvulopathies, cardiac arrhythmia, stroke, thrombosis, and peripheral artery diseases
- § Pulmonary disorders include: pleuritis, and impaired pulmonary function
- \$ Pulmonary disorders include: pleuritis, impaired pulmonary function, and chronic obstructive pulmonary disease
- ¶ Severe infections include: herpes zoster, hepatitis B, hepatitis C, and tuberculosis
- ◆ Musculoskeletal disorders include: avascular necrosis of bone, muscular fibrosis, and severe osteoarthritis

### Figure legends

Figure 1: SIMONAL study: Flow chart.

Information on vital status was obtained from the French epidemiological center on the medical causes of death, CépiDC-INSERM (Available at: <http://www.cepidc.inserm.fr/>)

Figure 2: SIMONAL study: comparison of MFI-20 scale scores with a European general population data stratified for gender and age [Reference 11].

\*\*\* denotes  $P < .001$

GFF denotes general fatigue; PFF denotes physical fatigue; MFF denotes mental fatigue; RAF denotes reduced activity; RMF denotes reduced motivation

Figure 3: SIMONAL study: changes in mean general fatigue (GFF, Fig. 3A) and reduced motivation (RMF, Fig. 3B) scale scores (with 95% confidence interval) by various profiles.

Baseline profile corresponds to individuals aged 20, living alone, with no fatigue after treatment, BMI < 30 at time of survivorship assessment and

no health disorders. In profile 1, in addition to baseline characteristics, individuals are aged 70 years; in profile 2, individuals are aged 70 years and present with BMI $\geq$ 30; in profile 3, individuals are aged 70 years, present with BMI $\geq$ 30 and cardiovascular disorders; and in profile 4, individuals are aged 70 years, present with BMI $\geq$ 30, cardiovascular disorders and anxiety.

Mean scores are derived from data listed in Table 2. For example RMF, for an individual aged 75, living alone, with BMI $\geq$ 30 and no health disorders (profile 2 and age 75), the predicted score equals (Intercept +  $\beta_{\text{age}<70} * (\text{min}(\text{age}, 70) - 20) / 10 + \beta_{\text{age}\geq 70} * (\text{max}(\text{age}, 70) - 70) / 10 + \beta_{\text{BMI}} = 17.0 + (1.7 \times 5) + (11.6 \times 0.5) + 5.0 = 36.3$ .

Figure 1:

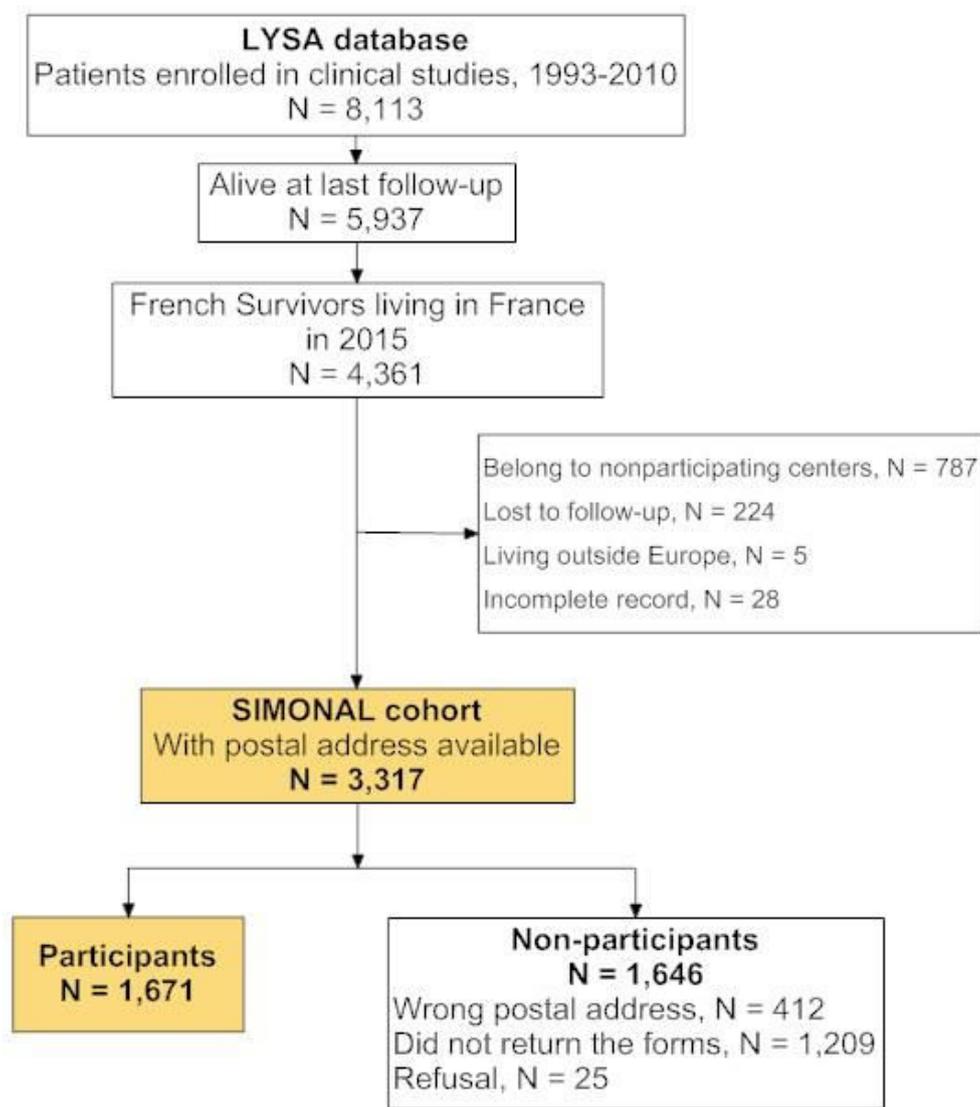


Figure 2:

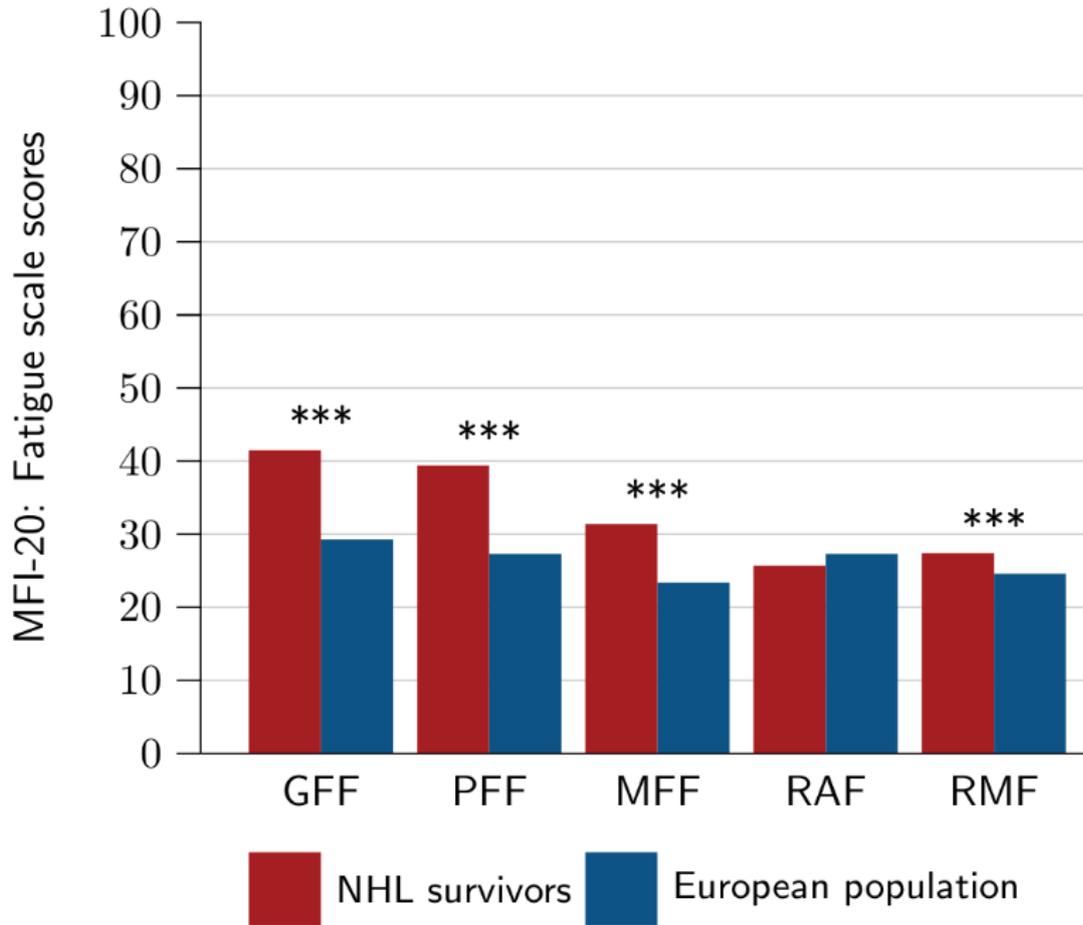
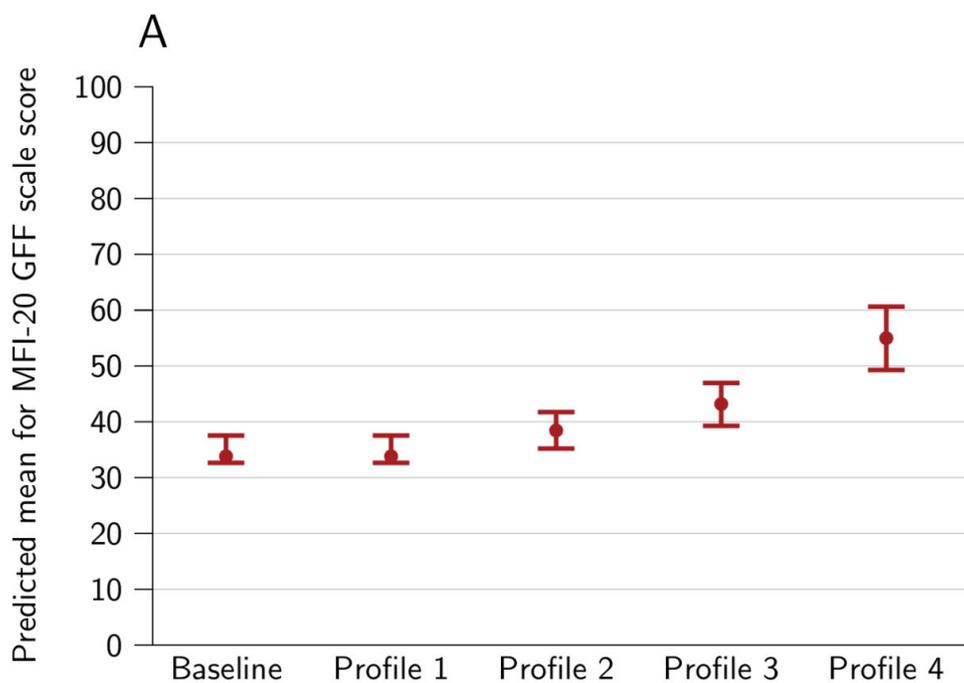
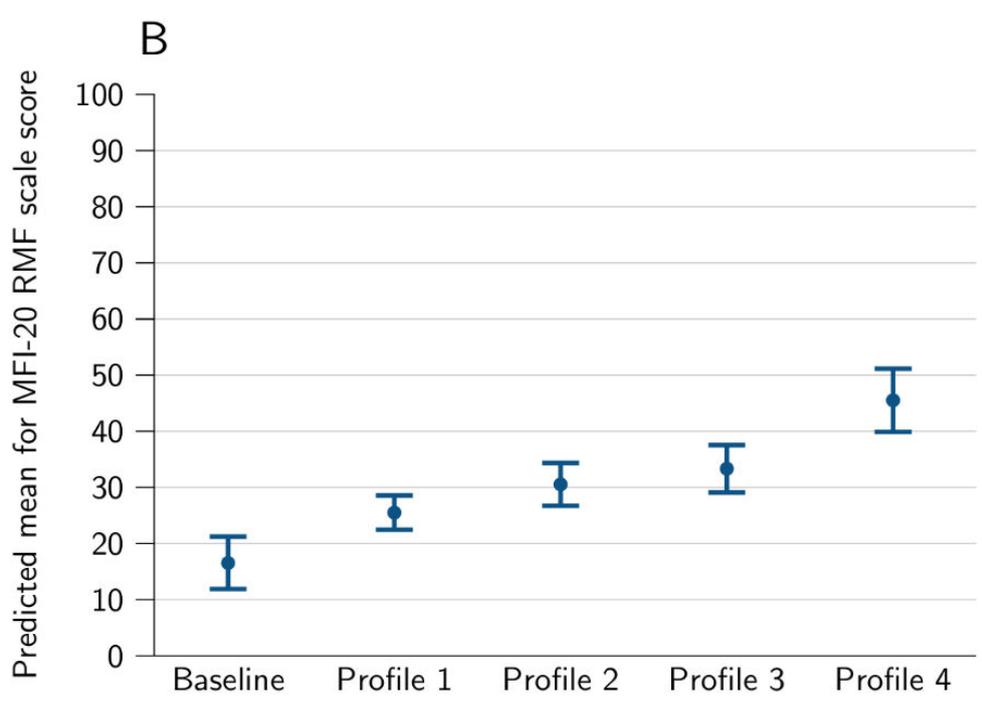


Figure 3:





## Chapitre 8

# Comparaison des niveaux de fatigue entre les survivants d'un lymphome hodgkinien et d'un lymphome non-hodgkinien

### 8.1 Résumé de l'article

Les répondeurs de l'enquête de 2010, réalisée auprès des survivants d'un LH, ont été appariés avec les répondeurs de l'enquête de 2015, réalisée auprès des survivants d'un LNH, à raison d'un survivant d'un LH pour un survivant d'un LNH. L'appariement a été réalisé sans remise sur un score de propension avec un caliper de 20 % de l'écart type du score de propension [161]. Le score de propension était calculé par un modèle logistique comme étant la probabilité d'être un survivant d'un LH en fonction de l'âge au moment de l'enquête, du sexe, du niveau d'éducation et de l'obésité, définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 [162]. Le recul ne fait pas partie des critères d'ajustement du score de propension. L'âge moyen au moment du diagnostic était respectivement de 32 ans chez les survivants d'un LH et de 50 ans chez les survivants d'un LNH. L'ajustement du score de propension simultanément sur l'âge et le recul aurait engendré un biais majeur. Les deux échantillons n'auraient été ni représentatifs des survivants d'un LH, ni des survivants d'un LNH. En revanche, pour éviter d'autres biais, toutes les analyses ultérieures seront ajustées sur le recul.

Sur les 2032 survivants d'un LH et les 1671 survivants d'un LNH, 1828 ont pu être appariés, soit 914 par groupe ce qui représente 55 % des survivants d'un LNH. Au vu des analyses post-appariement, les analyses suivantes ont été ajustées sur l'âge, le sexe, le recul et le fait de vivre en couple afin de minimiser les risques de biais.

L'évolution de la fatigue est différente entre les survivants d'un LH et ceux d'un LNH. Les survivants d'un LNH ont tendance à avoir des niveaux de fatigue stable avant 70 ans. À l'inverse, les survivants d'un LH présentent des dégradations de leurs niveaux de fatigue avant 70 ans. Ces effets sont les résultantes de deux actions distinctes : l'accroissement de

l'âge d'une part et l'augmentation du recul d'autre part. Ces deux actions ont parfois des effets contraires sur les niveaux de fatigue. Chez les survivants d'un LH, le recul tend à aggraver la fatigue générale (P-value = 0.021), la fatigue physique (P-value < 0.001) et la réduction de l'activité (P-value = 0.015); il n'a pas d'impact significatif sur la réduction de la motivation (P-value = 0.17) et la fatigue mentale (P-value = 0.21). À l'inverse, pour les survivants d'un LNH, le niveau de réduction de l'activité s'améliore (P-value = 0.042) et pour les autres dimensions, l'impact n'est pas significatif.

L'augmentation de l'âge avant 70 ans entraîne chez les LH une aggravation de la fatigue générale (P-value = 0.016), de la fatigue physique (P-value < 0.001), de la réduction de l'activité (P-value < 0.001) et de la réduction de la motivation (P-value < 0.001). Chez les LNH, elle se traduit par une aggravation de la réduction de l'activité (P-value < 0.001) et de la réduction de la motivation (P-value = 0.002). Après 70 ans, la réduction de l'activité (P-value = 0.015) et la réduction de la motivation (P-value = 0.024) s'aggravent plus rapidement chez les LH qu'avant 70 ans. Chez les LNH, la dégradation est plus nette et touche la fatigue générale (P-value = 0.010), la fatigue physique (P-value = 0.003), la réduction de l'activité (P-value = 0.006) et la réduction de la motivation (P-value < 0.001).

Une partie des différences observées peut s'expliquer par les différences d'apparition des problèmes de santé entre ces deux groupes. En effet, les survivants d'un LH sont plus sujets à l'apparition de maladies cardiovasculaires (P-value < 0.001) et de maladies pulmonaires (P-value = 0.005) qui ont un fort impact sur la fatigue. Néanmoins, les survivants d'un LNH ont développé plus de seconds cancers (P-value = 0.013) et expriment plus d'anxiété (P-value < 0.001). Par ailleurs, les différences de niveaux de fatigue ne s'expliquent pas complètement par l'apparition des problèmes de santé. En particulier, les survivants d'un LH sans problème de santé sont plus fatigués pour toutes les dimensions, comparativement à la population générale danoise [157]. Les survivants d'un LNH sans problèmes de santé ont quant à eux plus de fatigue générale, de réduction de l'activité et de réduction de la motivation. Les survivants d'un LH sont particulièrement touchés. Ils présentent des niveaux de fatigue générale, de fatigue physique, de réduction de la motivation et de la fatigue mentale supérieurs à ceux des survivants d'un LNH.

Dans la population générale, l'âge n'a pas un impact aussi important que pour les survivants d'un LH, même pour les individus souffrant de maladies somatiques [157]. En l'absence de maladies somatiques, l'âge entraîne une amélioration de la fatigue générale et de la fatigue mentale, la fatigue physique stagne, la réduction de la motivation augmente et la réduction de l'activité diminue avant d'amorcer une hausse après 47 ans. Les maladies somatiques entraînent une dégradation progressive du niveau de fatigue en fonction de l'âge pour la fatigue générale, la fatigue physique et la réduction de l'activité.

Tous les résultats restent de même nature si l'on exclut les paires avec contenant au moins un survivant ayant récidivé et ayant eu un lymphome à cellules T.

## 8.2 Article soumis au Lancet oncology le 18 décembre 2017

**Comparison of fatigue level changes with time in long-term survivors of a Hodgkin or a non-Hodgkin lymphoma: a joint EORTC-LYSA study**

Raphaël Busson, MSc,<sup>1,2</sup> Marleen van der Kaaij, MD,<sup>3</sup> Nicolas Mounier, MD,<sup>4</sup> Berthe M.P. Aleman, MD,<sup>5</sup> Catherine Thieblemont, MD,<sup>6</sup> Aspasia Stamatoullas, MD,<sup>7</sup> Vincent Ribrag, MD,<sup>8</sup> Hervé Tilly, MD,<sup>7</sup> Corinne Haioun, MD,<sup>9</sup> René-Olivier Casasnovas, MD,<sup>10</sup> Hanneke C. Kluin-Nelemans, MD,<sup>3</sup> Michel Henry-Amar, MD<sup>2</sup>

1. École Doctorale MIIS, University of Caen-Normandie, 14032 Caen, France
2. Centre de Traitement des Données du Cancéropôle Nord-Ouest, Centre François Baclesse, 14076 Caen cedex 5, France
3. Department of Hematology, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, PO box 30.001, 9700 RB Groningen, the Netherlands
4. Service d'Onco-hématologie, Hôpital l'Archet 2, 151 Route Saint-Antoine de Ginestière, BP 3079; 06202 Nice cedex 3, France
5. Department of Radiotherapy, The Netherlands Cancer Institute, Plesmanlaan 121, 1066 CX Amsterdam, the Netherlands
6. Service d'Hématologie, AP-HP CHU Saint-Louis, 1 Avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris, France
7. Service d'Hématologie, Centre Henri Becquerel, Rue d'Amiens, 76000 Rouen, France
8. Service d'Hématologie, Gustave Roussy Cancer Campus, 114 Rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif cedex, France
9. Service d'Hématologie, AP-HP CHU Henri Mondor, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France
10. Service d'Hématologie, CHRU de Dijon Bourgogne, Hôpital Le Bocage, 2 Boulevard Maréchal de Lattre of Tassigny, 21000 Dijon, France

Busson et al: Fatigue impairment in lymphoma survivors

Corresponding author:

Dr Michel Henry-Amar, Centre de Traitement des Données du Cancéropôle Nord-Ouest, Centre François Baclesse, 3 Avenue Général Harris, 14076 Caen cedex 05, France

Phone: 33 231 455 093, Fax: 33 231 455 018

E-mail: [m.henry.amar@baclesse.unicancer.fr](mailto:m.henry.amar@baclesse.unicancer.fr)

**Short title: Fatigue impairment in lymphoma survivors**

**Abstract** (296 words)

**Background.** Persistent fatigue in lymphoma survivors remains unexplained. Largely reported in Hodgkin lymphoma, long-term fatigue is poorly documented in non-Hodgkin lymphoma. A study was conducted in two series of lymphoma survivors enrolled in European trials conducted from 1964 to 2010 by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Lymphoma Study Association.

**Methods.** Data were issued from two cross-sectional studies conducted in 2009-2010 (Hodgkin) and in 2015 (non-Hodgkin) using the same protocols and the same self-administered instruments: a Life Situation questionnaire and the Multidimensional Fatigue Inventory questionnaire. The propensity score was used to match cases on 1:1 ratio on age, gender, education level, being single, and obesity. Multivariate linear regression models were used to assess the influence of age and time since diagnosis and primary treatment on fatigue level changes.

**Findings.** Of the 3,703 lymphoma survivors who participated in the surveys, 914 matched pairs were made, i.e. 914 of 2,032 (45%) Hodgkin and 914 of 1,671 (54.7%) non-Hodgkin cases. At the time of survivorship assessment, Hodgkin survivors expressed higher levels of fatigue than non-Hodgkin survivors ( $p < 0.005$ ). Individuals who reported health disorders (48% and 45.2% in Hodgkin and non-Hodgkin, respectively) displayed higher levels of fatigue than those who did not ( $p < 0.001$ ). Five year after the diagnosis, fatigue levels were comparable in both groups. Hodgkin survivors showed increasing fatigue level with age with speeding-up after 70 years while in non-Hodgkin survivors mean fatigue level remained constant until age 70 and increased beyond.

Busson et al: Fatigue impairment in lymphoma survivors

**Interpretation.** Increase of fatigue levels in Hodgkin and non-Hodgkin survivors is unlikely to only depend on health disorders. Fatigue level being of the same magnitude or higher than that of the general population with health disorders, the potential role of biological factors are discussed.

**Funding.** Fellowship from the French National League against Cancer.

**Introduction** (main text 3,318 words)

Among disease-related symptoms cancer patients generally complain of, fatigue is probably the most frequently reported. Common during treatment, fatigue usually decreases with time to normal levels within few years after successful treatment.<sup>1-2</sup> In up to one-third of patients fatigue can persist 10 years or more but studies reporting on fatigue in long-term cancer survivors are limited.<sup>3,4</sup> Most of these studies concerned individuals who survived Hodgkin lymphoma (HL) and one focused on non-Hodgkin lymphoma (NHL).<sup>5-6</sup> Survival improvement in HL brought physicians' attention to persistent fatigue that was observed in a substantial proportion of survivors, including those who survived childhood HL, which might exceed 65%.<sup>1,7</sup> In two series of lymphoma survivors enrolled in the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Lymphoma Group and the Lymphoma Study Association (LYSA) clinical trials, the proportions of individuals who reported high level of long-term fatigue were 64% and 62% in HL and NHL survivors, respectively.<sup>1,8</sup> In these series, factors that were associated with increased fatigue level were age, female gender, low education level, being single, obesity, history of second cancer, presence of comorbidities, and time since diagnosis while primary treatment and treatment given at relapse had no impact. In NHL, the level of long-term fatigue did not correlate with histological type. We had the opportunity to compare fatigue level changes between long-term survivors of HL and NHL with focus on the effect of age and follow-up.

## **Materials and methods**

### **Study design**

In 2009-2010 the EORTC and the LYSA have designed a cross-sectional study to collect information on socio-demographic characteristics, health situation and fatigue of HL survivors enrolled in the nine clinical trials that were conducted from 1964 to 2004. Two self-administered questionnaires were used in addition to clinical data prospectively collected and stored in a unique secured database at Centre François Baclesse, Caen, France. In 2015 the LYSA repeated the cross-sectional study in NHL survivors enrolled in the 12 clinical studies that were conducted from 1993 to 2010. The same two self-administered questionnaires were used in addition to clinical data prospectively collected and stored in a unique secured database at the LYSA Academic Research Organisation, Centre Hospitalier Lyon-Sud, Pierre-Bénite, France. Survivors were eligible if they had no active lymphoma, had follow-up of 5 years or more, and were free from any cancer treatments since 4 years. Detailed descriptions of the cross-sectional studies were previously published.<sup>9,10</sup>

### **Questionnaires and data collection**

The Life Situation Questionnaire (LSQ) addresses issues not available in other validated questionnaires including: socio-demographic data, marital status and highest level of education;<sup>11</sup> parenthood data; education, work, and insurance; health situation including height, weight, and detailed information on post-treatment health disorders and current treatments; and social situation.<sup>9</sup> Self-reported health disorders that had occurred after the end of the lymphoma treatment were grouped as follows: cardiovascular-, pulmonary-, musculoskeletal disorders, severe infections, anxiety, depression, and history of second cancer. No attempt was a posteriori made to

assess these health disorders using data available in either medical records or computerized clinical data.

The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) was used to address the topic of fatigue.<sup>12</sup> The questionnaire consisted of 20 items, each item coded 1 to 5. From the 20 items, five scales were generated: general fatigue, physical fatigue, mental fatigue, reduced activity, and reduced motivation. Each scale was constructed by summation of its four items; the total obtained was transformed to a linear score ranging from 0 to 100. Zero indicated absence of fatigue and the higher the score, the higher the level of fatigue.

Baseline patient characteristics and treatments administered were obtained from the clinical databases. Age at survey was calculated between the date of birth and the date the questionnaires were completed. Follow-up time was calculated between the date of randomization or the date of first treatment and the date the questionnaires were completed. Weight (kg) to height (m<sup>2</sup>) ratio was used to calculate the body mass index (BMI) at the time of survivorship assessment; a BMI $\geq$ 30 defined obesity.

### **Population study**

Overall, 6,665 and 8,113 patients were enrolled in the HL and NHL clinical studies, respectively. Of these, 5,374 HL (80.6%) and 5,051 NHL (62.3%) patients were alive at the time the surveys started. A postal address was obtained for 4,038 HL and 3,317 NHL individuals. Of these 50% participated in the survey giving 2,032 HL and 1,671 NHL cases available for analysis (figure 1).

## Statistical analysis

The two target populations (2,032 HL and 1,671 NHL cases) differed for several socio-demographic characteristics (supplemental material, table S1). Besides a younger age, HL survivors were more often females (sex ratio 0.97 in HL vs 1.18 in NHL), had higher education level (69.6% with high school degree or above in HL vs 63.7% in NHL), were less often single (13.4% in HL vs 25.5 in NHL) or obese (11.4% in HL vs 16.2% in NHL) at the time of survivorship assessment. Since these characteristics were reported to be linked to long-term fatigue,<sup>1,2,9,13-14</sup> we used propensity score matching analysis to compare long-term fatigue levels of HL and NHL cases. The propensity score corresponds to the probability for a given case to having suffer a HL using age, gender, education level, being single, and obesity at the time of survivorship assessment. Follow-up time was not considered for the propensity score because it would end in pairs not representative of HL nor NHL characteristics. Primary treatments (including autologous stem-cell transplantation administered upfront in NHL patients) were not considered because i) they highly differed between the two lymphoma entities, and ii) they did not influenced long-term fatigue levels as previously shown.<sup>1,8</sup> Finally, salvage treatments delivered for a relapse were not considered as well for the same reason. A logistic regression was used to estimate the probabilities. A 1:1 ratio was used to match NHL to HL cases within 0.2 standard deviations of the logit of the estimated propensity score without replacement. This approach made available a cohort of matched cases based on the nearest propensity scores within a defined limit.<sup>15</sup>

Matched HL and NHL survivors were compared using Wilcoxon test, chi square test, and Student's test as appropriate. Follow-up time of HL survivors exceeding that of NHL survivors, the distributions of their characteristics were compared with

adjustment on follow-up time using linear regression models. A two-sided p-value  $<0.05$  was considered statistically significant.

Analysis of fatigue level changes in long-term survivors of HL and NHL was performed on matched cases. Multivariate linear regression models were used to assess the influence of age and time since diagnosis and treatment on changes of the five fatigue level scales, i.e. general fatigue, physical fatigue, mental fatigue, reduced activity, and reduced motivation. Variables included in the models were age at the time of survivorship assessment, follow-up time, gender, and being single at assessment. These last two characteristics were included in the models because their distributions differed between the two groups (being single,  $p < 0.001$ ) or the assumption for propensity score (p-value  $> 0.5$ ) was not met (gender; table 1). In the results, the intercept (reference score) is the estimation of the mean score for a male aged 20 years, living in couple, with follow-up equals zero. For age and follow-up the regression coefficient estimates the change in score associated with a 10-year increase. Cases aged  $\geq 70$  years were grouped because 70 years were found a crucial point in the evolution of fatigue in a previous study focusing on NHL.<sup>8</sup> They also represented only 10% of the population. For a given fatigue scale, values predicted for survivors treated at age 45 years were plotted according to age.

An attempt was made to compare fatigue level changes with time to general population data in which fatigue level was assessed by use of the MFI-20 instrument.<sup>16</sup> Data consisted of a sample of 1,082 individuals (50.3% women; age range, 20 to 79) with equal size aged strata for whom socio-demographic determinants were available such as: education level, being single, and presence of somatic diseases including cancer. Estimations of fatigue levels by age were made with adjustment on gender, education level and being single. Fatigue levels by age

were plotted for individuals without and with health disorders separately. No statistical tests were made. All analyses were performed with SAS software (version 9.3; SAS Institute, Cary, NC).

Authorizations were obtained from the EORTC Scientific and Ethical Committees, the ethical committee and legal authorities in France, and local ethical committees at each participating hospital in other European countries.

### **Role of the funding source**

The funder of the study supported the first author with a fellowship and had no role in the study design, data collection, data analysis, data interpretation, or reading of the report. The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication.

### **Results**

Of the 2,032 HL survivors and the 1,671 NHL survivors who completed the LSQ and the fatigue assessment questionnaires, 1,828 could be matched, i.e. 914 (45%) HL cases and 914 (54.7%) NHL cases (figure 1; supplemental material, table S1).

Amongst matched HL cases, 190 cases had radiation therapy alone, 85 were given chemotherapy alone, and 639 received combined therapy as part of their primary treatment. Amongst matched NHL cases (661 with diffuse large B-cell lymphoma, 240 with follicular lymphoma, and 13 with T-cell lymphoma), primary treatment consisted of conventional chemotherapy in 375 cases, intensive chemotherapy (mainly high-dose cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone [CHOP] or CHOP-like such as adriamycin, cyclophosphamide, vindesine, bleomycin, prednisone [ACVBP])<sup>8</sup> alone in 317, or combined with autologous stem cell transplantation in 222. Rituximab was administered to 446 cases.

Propensity score matching ended at two comparable subgroups of HL and NHL cases for age (in particular age distribution), gender, education level, and obesity (table 1). Despite matching, NHL cases were significantly ( $p < 0.001$ ) more often single than HL cases, and HL cases had longer follow-up than NHL cases ( $p < 0.001$ ). After adjustment on follow-up time, beside age at the time of survivorship assessment, the proportion of individuals being single remained significantly higher (adjusted  $p$ -value  $< 0.001$ ) amongst NHL cases. The number of health disorders reported by the participants at the time of survivorship assessment were similarly distributed in HL and NHL cases, i.e. 48.0% and 45.2%, respectively; those reporting three or more health disorders were 8.9% and 9.2%. When examining health disorders distributions by categories, however, HL cases reported twice as many cardiovascular ( $p < 0.001$ ) and pulmonary disorders ( $p < 0.001$ ) than NHL cases did. Conversely, NHL cases reported more anxiety ( $p < 0.001$ ) and history of second cancer ( $p = 0.004$ ) than HL cases. Adjusting on follow-up time did not change the results. Severe infections and musculoskeletal disorders were also more frequently reported by HL cases; these differences were no longer statistically significant after adjustment of follow-up time. At the time of survivorship assessment HL cases expressed statistically significant (adjusted  $p$ -value  $< 0.005$ ) higher levels of fatigue than NHL cases in all dimensions. Mean differences between HL and NHL cases varied from 4.8 for mental fatigue to 6.9 for physical fatigue. Levels of fatigue were also influenced by the presence of health disorders at the time the survivorship assessment was made. HL and NHL survivors reporting health disorders (any types) had significantly higher levels of fatigue than those who did not report health disorders ( $p < 0.001$ ) (table 2). In survivors who reported no health disorders, HL survivors displayed higher levels of fatigue ( $p < 0.05$ ) than NHL survivors in all MFI-20

dimensions except reduced activity. It was also true in all fatigue dimensions for survivors who reported health disorders.

The effects of age and time since treatment on the five dimensions of fatigue are shown in table 3. In HL, mean fatigue levels significantly increased from age 20 to 69 for all dimensions except mental fatigue. In individuals aged 70 or older, an increase in age increased the mean fatigue levels for reduced activity and reduced motivation only. Similarly, an increase in follow-up increased mean fatigue levels: a marked influence was noticed for physical fatigue; it was less important for general fatigue and reduced activity. In NHL, an increase in mean fatigue levels with increased age from 20 to 69 years was observed for reduced activity and reduced motivation only. In older cases, the effect of age was of the same magnitude in all dimensions but mental fatigue. However, in contrast to HL, follow-up did not influence fatigue or had a limited impact on reduced activity. The combined influence of age and follow-up on mean fatigue scores are illustrated in figure 2. The figures show the predicted mean fatigue scores 5 years and beyond the start of primary treatment for survivors treated at 45 years of age. Main differences between HL and NHL are seen before 70 years of age with fatigue increasing in HL and being stable or decreasing in NHL. For example, the effect of increasing age ( $\beta=2.9$ , table 3) on reduced activity was counterbalanced by follow-up ( $\beta=-3.6$ ) ending at a slight decrease of fatigue score with increasing age in NHL (figure 2C). Beyond 70 years of age, the two curves paralleled whatever the fatigue dimension. While at 45 years of age levels of fatigue were lower in HL compared to NHL for all dimensions except mental fatigue, they always exceeded that of NHL few years after treatment (figure 2). The same analyses were repeated on the subgroup of survivors who never relapsed of their disease, and who had a HL, a diffuse large B-cell lymphoma, or a follicular

lymphoma. Of the 914 matched pairs, 222 (24.3%) were excluded either because they experienced a relapse (76 HL and 154 NHL), or were of T-cells histological type (n=13). Overall, results remained unchanged.

Predicted mean fatigue scores by age were higher for both HL and NHL survivors compared with general population data.<sup>16</sup> Illustrations are given for survivors with similar characteristics (age, gender, education level, living alone or cohabiting) for physical fatigue (figure 3A) and reduced activity (figure 3B). For both scale scores, HL survivors (48% with health disorders) displayed changes with age parallel and higher than those of the general population with health disorders; in contrast plots for NHL survivors (45.2% with health disorders) were in between those of the general population with and without health disorders.

### **Discussion**

In the present paper, we report on fatigue changes with time in long-term survivors of lymphomas, an issue that is generally poorly documented concerning its quantitative aspect and particularly its relationships with comorbidities. While persistent fatigue in HL survivors has brought interest of researchers since 1996,<sup>17</sup> the first publication focusing on NHL survivors was published in 2015.<sup>6</sup> Above all, when comparisons are made between series of a given cancer localization or between cancer localizations, methodologies and instruments for fatigue assessments used often differ. We had the opportunity to develop two cross-sectional surveys with the aim to evaluate rehabilitation, health status, and long-term fatigue in survivors of lymphomas who participated in clinical protocols conducted by two European cooperative groups. In the two surveys, the same methodology and the same self-administered

questionnaires were used.<sup>9,10</sup> Such an approach has never been experimented previously in lymphomas.

With only lymphoma survivors involved in the survey, our study shows that long-term fatigue levels are significantly higher in HL survivors compared with NHL survivors in the five dimensions of the MFI-20 assessment tool. Change of fatigue level can be modelled according to time since lymphoma treatment. Before age 70 years, except for mental fatigue, fatigue levels constantly increase with time in HL survivors while they stay unchanged in NHL survivors in all dimensions. Beyond 70 years of age, fatigue levels show parallel increases in both HL and NHL survivors, with HL figures always above that of NHL in all dimensions except mental fatigue.

In a cross-sectional study conducted in the general population the MFI-20 questionnaire was used to assess the level of fatigue and a checklist was proposed to report health disorders supplemented by an open question about any other diseases.<sup>16</sup> In this sample, 39.7% of cases reported health disorders. Mean fatigue levels were higher (7 to 21 point difference depending of scale scores) in individuals with health disorders compared with those without health disorders. Comparisons with our data show that overall both HL and NHL survivors have mean fatigue levels of the same magnitude than general population cases with health disorders. HL survivors with or without health disorders always display higher levels of fatigue than general population cases with similar socio-demographic characteristics. In contrast, while NHL survivors with no health disorders have higher levels of general fatigue, reduced activity, and reduced motivation than the general population with no health disorders, NHL survivors who report health disorders have levels of fatigue comparable to that of the general population with health disorders except for reduced motivation and mental fatigue for which the levels are slightly increased. Using

multiple regression analysis on general population data, age, gender, low education level, living alone, and presence of health disorders (mostly depression) significantly increased the level of fatigue with various impact according to scale scores. These results were used to illustrate changes in fatigue levels according to age in HL, NHL, and general population with and without health disorders separately. The figures confirm that HL survivors suffer from long-term fatigue of similar magnitude if not higher than individuals with health disorders in the general population.

Our study confirms that a substantial proportion of long-term lymphoma survivors develop health disorders or complications that can favour the development or the persistence of fatigue. Although the numbers of individuals who complain of health disorders are rather similar amongst HL and NHL survivors, their types differ and we have shown that each of them have similar impact on the levels of fatigue.<sup>8</sup> Besides health disorders, other individual characteristics can play a role on the development of fatigue such as a low education level, being single, and obesity. In contrast, the fatigue level is independent of treatments (primary treatment or given at relapse) as previously reported.<sup>1,2,18</sup> It is also independent of NHL histological type treatments.<sup>6,13</sup>

It is unlikely that differences observed between HL and NHL survivors in changes of fatigue levels with age before 70 years can simply be explained by health disorders. Epstein-Barr virus (EBV) infection has long been described in classical HL and, in European countries, its prevalence ranges from 31% to 40%.<sup>19</sup> It is associated with increased cytokine levels;<sup>20</sup> and genome-level mutations responsible for cytokine production induce increased fatigue level in breast cancer survivors.<sup>21,22</sup> Recently, a study performed in fatigued patients with solid tumours showed that a high level of IL-1 and IL-1 Ra cytokines correlates with high levels of fatigue.<sup>23</sup> Variations in

neurotransmitter genes have also been associated with the development of chronic fatigue in breast cancer.<sup>24</sup> These results suggest that fatigue could have in part a genetic origin. On the other hand, a substantial proportion of newly diagnosed patients with HL display T-lymphocytopenia that can persist long after the disease is cured suggesting chronic immunologic impairment that can relate to genetic or environmental origin.<sup>25</sup> NHL survivors might also suffer from immunodeficiency as indirectly suggested by a history of infections prior to diagnosis.<sup>26</sup> However, no genetic studies focusing on immunodeficiency and fatigue in lymphoma patients, at diagnosis or long after the treatment was completed, have been conducted so far. HL patients can also present at diagnosis with lymphocyte telomeres length shorter than that of healthy individuals.<sup>27</sup> Since leukocyte telomeres length reduction was shown to be associated with fatigue level in nondisabled older adults,<sup>28</sup> one can question whether the association of multiple genetic mutations pre-existing the disease could concur to pre-treatment and/or long-term abnormal fatigue in lymphoma patients.

Persistent fatigue is a symptom commonly reported by cancer survivors. Although more frequent or important in HL survivors, it often interferes with patients' life. Since no medical explanation exists for why fatigue develops or persists in some patients, time has probably come to investigate its biologic origin. Conclusive results could then be used to select patients who would benefit from various tertiary prevention interventions to manage or prevent the development of persistent fatigue.<sup>29,30</sup>

## **Contributors**

RB and MHA designed the present analysis. MvdK, NM, HCKN, and MHA designed the study protocols. MvdK, BMPA, HCKN, and MHA designed the LSQ

questionnaire. RB and MHA analysed the data and wrote the first draft of the report. All authors contributed to data interpretation, reviewed the draft, and approved the final version.

### **Declaration of interests**

We declare no competing interests.

### **Acknowledgements**

The authors greatly acknowledge Gilles Girault, scientific librarian at Centre François Baclesse, for his valuable help in publication retrieving. The authors thank the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) for permission to use data from EORTC studies H1-H9, and the Lymphoma Study Association-Clinical Research (LYSA-RC) for permission to use the data from the LYSA studies. Raphaël Busson is recipient of a fellowship from the French National League against Cancer. The Hodgkin Lymphoma survey was supported by a research grant from the Lance Armstrong Foundation and by a grant from the René Vogels Stichting. We are grateful to the EORTC Charitable Trust for its support in collecting data and to all survivors who participated in the survey. The non-Hodgkin Lymphoma survey was supported by a grant from the French drug regulatory agency (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments [ANSM], AAP-2012-20).

## References

- 1 Heutte N, Flechtner HH, Mounier N, et al. Quality of life after successful treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma: 10-year follow-up of the EORTC-GELA H8 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; **10**: 1160–70.
- 2 Kreissl S, Mueller H, Goergen H, et al. Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin's lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol* 2016; **17**: 1453–62.
- 3 Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer* 2006; **106**: 751–8.
- 4 Servaes P, Gielissen MFM, Verhagen S, Bleijenberg G. The course of severe fatigue in disease-free breast cancer patients: a longitudinal study. *Psychooncology* 2007; **16**: 787–95.
- 5 Bower JE, Bak K, Berger A, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol* 2014; **32**: 1840–50.
- 6 Seland M, Holte H, Bjørø T, et al. Chronic fatigue is prevalent and associated with hormonal dysfunction in long-term non-Hodgkin lymphoma survivors treated with radiotherapy to the head and neck region. *Leuk Lymphoma* 2015; **56**: 3306–14.
- 7 Miltényi Z, Magyari F, Simon Z, Illés Á. Quality of life and fatigue in Hodgkin's lymphoma patients. *Tumori* 2010; **96**: 594–600.
- 8 Mounier N, Anthony S, Busson R, et al. Long term toxicity and fatigue after treatment for Non Hodgkin Lymphoma (NHL): an analysis of twelve collaborative Lymphoma Study Association (LYSA) trials, the SIMONAL

Busson et al: Fatigue impairment in lymphoma survivors

- study. ASCO Annual Meeting. June 3-7, 2016; Chicago, USA. *J Clin Oncol* 2016; **34**(Suppl; abstr 7518).
- 9 van der Kaaij MAE, Heutte N, Meijnders P, et al. Parenthood in survivors of Hodgkin lymphoma: an EORTC-GELA general population case-control study. *J Clin Oncol* 2012; **30**: 3854–63.
- 10 Anthony S, Hebel P, Garrel A, et al. Conduct of epidemiologic studies in French cancer survivors: methods, difficulties encountered and solutions provided. Lessons learned from the SIMONAL study on long-term toxicities after non-Hodgkin lymphoma treatment. *Bull Cancer* 2017; **104**: 221–31.
- 11 Classifying Education Programmes: Manual for ISCED-97 Implementation in OECD Countries, 1999 Edition. Paris, France: Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), 1999.
- 12 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**: 315–25.
- 13 Oerlemans S, Mols F, Issa DE, et al. A high level of fatigue among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma: results from the longitudinal population-based PROFILES registry in the south of the Netherlands. *Haematologica* 2013; **98**: 479–86.
- 14 Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O, Kaasa S. Hodgkin's disease survivors more fatigued than the general population. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 253–61.
- 15 Coca-Perrailon M. Local and global optimal propensity score matching. 2007. [www2.sas.com/proceedings/forum2007/185-2007.pdf](http://www2.sas.com/proceedings/forum2007/185-2007.pdf) (accessed Oct 30, 2017).

- 16 Watt T, Groenvold M, Bjorner JB, Noerholm V, Rasmussen NA, Bech P. Fatigue in the Danish general population. Influence of sociodemographic factors and disease. *J Epidemiol Community Health* 2000; **54**: 827–33.
- 17 Cull A, Hay C, Love SB, Mackie M, Smets E, Stewart M. What do cancer patients mean when they complain of concentration and memory problems? *Br J Cancer* 1996; **74**: 1674–9.
- 18 Hudson KE, Benecha HK, Houck KL, et al. Fatigue in long-term non-Hodgkin lymphoma survivors. Palliative Care in Oncology Symposium. October 9-10, 2015; Boston, USA. *J Clin Oncol* 2015; **33**(suppl 29S; abstr 239).
- 19 Lee J-H, Kim Y, Choi J-W, Kim Y-S. Prevalence and prognostic significance of Epstein-Barr virus infection in classical Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis. *Arch Med Res* 2014; **45**: 417–31.
- 20 Chang K-C, Chen PC-H, Chang Y, et al. Epstein–Barr virus latent membrane protein-1 up-regulates cytokines and correlates with older age and poorer prognosis in Hodgkin lymphoma. *Histopathology* 2017; **70**: 442–55.
- 21 Doong S-H, Dhruva A, Dunn LB, et al. Associations between cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression in patients prior to breast cancer surgery. *Biol Res Nurs* 2015; **17**: 237–47.
- 22 Kober KM, Smoot B, Paul SM, Cooper BA, Levine JD, Miaskowski C. Polymorphisms in cytokine genes are associated with higher levels of fatigue and lower levels of energy in women after breast cancer surgery. *J Pain Symptom Manage* 2016; **52**: 695–708.e4.
- 23 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.
- 24 Eshragh J, Dhruva A, Paul SM, et al. Associations between neurotransmitter genes and fatigue and energy levels in women after breast cancer surgery. *J Pain Symptom Manage* 2017; **53**: 67–84.e7.
- 25 Björkholm M, Holm G, Mellstedt H. Persisting lymphocyte deficiencies during remission in Hodgkin's disease. *Clin Exp Immunol* 1977; **28**: 389–93.
- 26 Anderson LA, Atman AA, McShane CM, Titmarsh GJ, Engels EA, Koshiol J. Common infection-related conditions and risk of lymphoid malignancies in older individuals. *Br J Cancer* 2014; **110**: 2796–803.
- 27 M'kacher R, Bennaceur-Griscelli A, Girinsky T, et al. Telomere shortening and associated chromosomal instability in peripheral blood lymphocytes of patients with hodgkin's lymphoma prior to any treatment are predictive of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; **68**: 465–71.
- 28 Bendix L, Thinggaard M, Kimura M, et al. Association of leukocyte telomere length with fatigue in nondisabled older adults. *J Aging Res* 2014; 2014: 403253.
- 29 Oldervoll LM, Kaasa S, Knobel H, Loge JH. Exercise reduces fatigue in chronic fatigued Hodgkins disease survivors—results from a pilot study. *Eur J Cancer* 2003; **39**: 57–63.
- 30 Gielissen MFM, Verhagen C a. HHVM, Bleijenberg G. Cognitive behaviour therapy for fatigued cancer survivors: long-term follow-up. *Br J Cancer* 2007; **97**: 612–8.

**Table 1:** Characteristics of 914 Hodgkin and 914 non-Hodgkin lymphoma survivors at the time of survivorship assessment matched on age, gender, education level, familial status and obesity using propensity score.

		Hodgkin lymphoma N=914		Non-Hodgkin lymphoma N=914		<i>P</i> -value	<i>P</i> -value adjusted on follow-up time
		N	(%)	N	(%)		
Age	Mean (sd)	55.1	(10.4)	55.4	(10.6)	.57	<.001
	Median (min - max)	56	(25 - 85)	56	(24 - 92)		
	20-29 years	11	(1.2)	6	(0.7)		
	30-39 years	74	(8.1)	75	(8.2)		
	40-49 years	169	(18.5)	180	(19.7)		
	50-49 years	317	(34.7)	298	(32.6)		
	60-69 years	254	(27.8)	247	(27.0)		
	70-79 years	76	(8.3)	76	(8.3)		
≥ 80 years	13	(1.4)	32	(3.5)			
Years since treatment start, mean (sd)		17.6	(8.6)	12.6	(4.5)	<.001	NA
Gender						.45	.21
	Male	490	(53.6)	473	(51.7)		
	Female	424	(46.4)	441	(48.3)		
Education level						.83	.78
	University	322	(35.2)	311	(34.0)		
	High school	279	(30.5)	290	(31.7)		
	College	208	(22.8)	210	(23.0)		
	Elementary school	105	(11.5)	103	(11.3)		
Familial status						<.001	<.001
	Living alone						
	Yes	122	(13.3)	250	(27.4)		
	No	792	(86.7)	664	(72.6)		
Body Mass Index (BMI)						.74	.48
	BMI ≥ 30	133	(14.6)	139	(15.2)		
	BMI < 30	782	(85.4)	775	(84.8)		
Self-reported health disorders <sup>ε</sup>						.32	.89
	Number						
	0	475	(52.0)	501	(54.8)		
	1	237	(25.9)	223	(24.4)		
	2	121	(13.2)	106	(11.6)		
	3	42	(4.6)	56	(6.1)		
	≥ 4	39	(4.3)	28	(3.1)		

Cardiovascular disorders					<.001	-.002
Yes	277	(30.3)	161	(17.6)		
No	637	(69.7)	753	(82.4)		
Pulmonary disorders					<.001	-.006
Yes	95	(10.4)	50	(5.5)		
No	819	(89.6)	864	(94.5)		
Severe infections					.034	-.46
Yes	140	(15.3)	108	(11.8)		
No	774	(84.7)	806	(88.2)		
Musculoskeletal disorders					.003	-.249
Yes	116	(12.7)	77	(8.4)		
No	798	(87.3)	837	(91.6)		
Anxiety					<.001	-.002
Yes	82	(9.4)	136	(14.9)		
No	832	(90.6)	778	(85.1)		
Depression					.606	-.47
Yes	108	(11.8)	100	(10.9)		
No	806	(88.2)	814	(89.1)		
History of second cancer					.004	-.005
Yes	30	(3.3)	57	(6.2)		
No	844	(96.7)	857	(93.8)		
<b>Fatigue assessment</b>						
MFI-20 scores, mean (sd <sup>§</sup> )						
General fatigue	47.1	(29.5)	40.9	(26.7)	<.001	<.001
Physical fatigue	42.0	(26.8)	35.1	(27.7)	<.001	<.001
Reduced activity	35.3	(26.8)	30.2	(22.7)	<.001	.003
Reduced motivation	30.6	(25.4)	24.9	(22.5)	<.001	<.001
Mental fatigue	31.8	(26.6)	27.0	(24.6)	<.001	<.001

£ Cardiovascular disorders: heart valve problem, heart rhythm disorder, heart failure, peripheral artery disease, stroke, thrombosis.

Pulmonary disorders: pleurisy, lung function deterioration, chronic obstructive pulmonary disease.

Severe infections: zona infection, herpes zoster, hepatitis B, hepatitis C, tuberculosis.

Musculoskeletal disorders: avascular necrosis of bone, muscular fibrosis, severe osteoarthritis.

\$ sd denotes standard deviation.

**Table 2:** Mean MFI-20 scale scores by presence of health disorders at fatigue assessment in 914 Hodgkin and 914 non-Hodgkin lymphoma survivors matched on age, gender, education level, familial status and obesity using propensity score.

	Lymphoma type	Presence of health disorders				<i>P-value</i>
		No		Yes		
		Mean	(sd)	Mean	(sd)	
<b>MFI-20 scores</b>						
General fatigue	Hodgkin	37.5	(27.4)	57.5	(28.2)	<.001
	non-Hodgkin	33.7	(24.5)	49.5	(26.7)	<.001
Physical fatigue	Hodgkin	31.2	(26.6)	53.8	(29.1)	<.001
	non-Hodgkin	26.8	(24.2)	45.1	(28.3)	<.001
Reduced activity	Hodgkin	27.9	(23.9)	43.4	(27.4)	<.001
	non-Hodgkin	26.3	(20.7)	35.0	(24.0)	<.001
Reduced motivation	Hodgkin	24.8	(23.3)	36.9	(26.1)	<.001
	non-Hodgkin	21.1	(20.1)	29.6	(24.6)	<.001
Mental fatigue	Hodgkin	26.6	(23.9)	37.7	(28.1)	<.001
	non-Hodgkin	21.7	(21.8)	33.5	(26.2)	<.001

sd denotes standard deviation

**Table 3:** Multiple linear regression model on long-term fatigue in matched 914 Hodgkin and 914 non-Hodgkin lymphomas using MFI-20 assessment

		Hodgkin lymphoma			Non-Hodgkin lymphoma		
		Coef $\beta$	sd $^{\$}$	<i>P-value</i> $^{\dagger}$	Coef $\beta$	sd $^{\$}$	<i>P-value</i> $^{\dagger}$
General fatigue	Reference score (intercept)	29.4	4.2	<.001	38.3	4.6	<.001
	Age at time of fatigue assessment per 10-year increase						
	20-69 years	2.4	1.0	.016	0.2	1.0	.86
	$\geq 70$ years	6.2	5.7	.28	9.7	3.7	.010
	Years since treatment start per 10-year increase	2.6	1.1	.021	-2.6	2.1	.16
Physical fatigue	Reference score (intercept)	17.1	3.6	<.001	36.0	4.7	<.001
	Age at time of fatigue assessment per 10-year increase						
	20-69 years	4.4	1.0	<.001	0.4	1.0	.71
	$\geq 70$ years	11.0	5.7	.056	12.0	3.9	.003
	Years since treatment start per 10-year increase	4.2	1.2	<.001	-4.0	2.1	.057
Reduced activity	Reference score (intercept)	19.2	3.7	<.001	30.1	4.0	<.001
	Age at time of fatigue assessment per 10-year increase						
	20-69 years	5.3	0.9	<.001	2.9	0.8	<.001
	$\geq 70$ years	11.1	5.0	.026	9.0	3.3	.006
	Years since treatment start per 10-year increase	2.4	1.0	.015	-3.6	1.8	.042
Reduced motivation	Reference score (intercept)	14.9	3.5	<.001	21.6	3.9	<.001
	Age at time of fatigue assessment per 10-year increase						
	20-69 years	5.1	0.8	<.001	2.5	0.8	.002
	$\geq 70$ years	10.8	4.8	.024	10.2	3.2	.001
	Years since treatment start per 10-year increase	1.3	0.9	.17	-1.5	1.7	.40

## Busson et al: Fatigue impairment in lymphoma survivors

Mental fatigue	Reference score (intercept)	32.4	3.9	<.001	30.9	4.2	<.001
	Age at time of fatigue assessment						
	per 10-year increase						
	20-69 years	1.4	0.9	.14	0.2	0.9	.79
	≥ 70 years	1.4	5.1	.78	5.7	3.4	.096
	Years since treatment start						
	per 10-year increase	-1.3	1.0	.21	-2.0	1.9	.30

\$ *sd denotes standard deviation*

† *adjusted for gender and familial status (living alone, no – yes)*

## Figure legends

**Figure 1:** Study profile.

**Figure 2:** MFI-20 assessment: Changes of mean fatigue scores in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas by age.

Predicted mean fatigue scores (dash lines) with 95% confidence intervals for survivor treated at 45 years of age. Curves start at age 50 because all survivors had at least 5 years of follow-up at the time of survivorship assessment. On the abscissa, age minus 45 is equivalent to follow-up.

General fatigue (2A), physical fatigue (2B), reduced activity (2C), reduced motivation (2D), mental fatigue (2E).

**Figure 3:** MFI-20 assessment: Changes of mean fatigue scores in Hodgkin lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, and general population with and without health disorders by age.

Predicted mean fatigue scores (dash lines) with 95% confidence intervals for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma survivors treated at 45 years of age. Predicted mean fatigue scores for general population with ( $\Delta$ ) and without (O) health disorders.<sup>16</sup>

Physical fatigue (3A), reduced activity (3B).

Figure 1

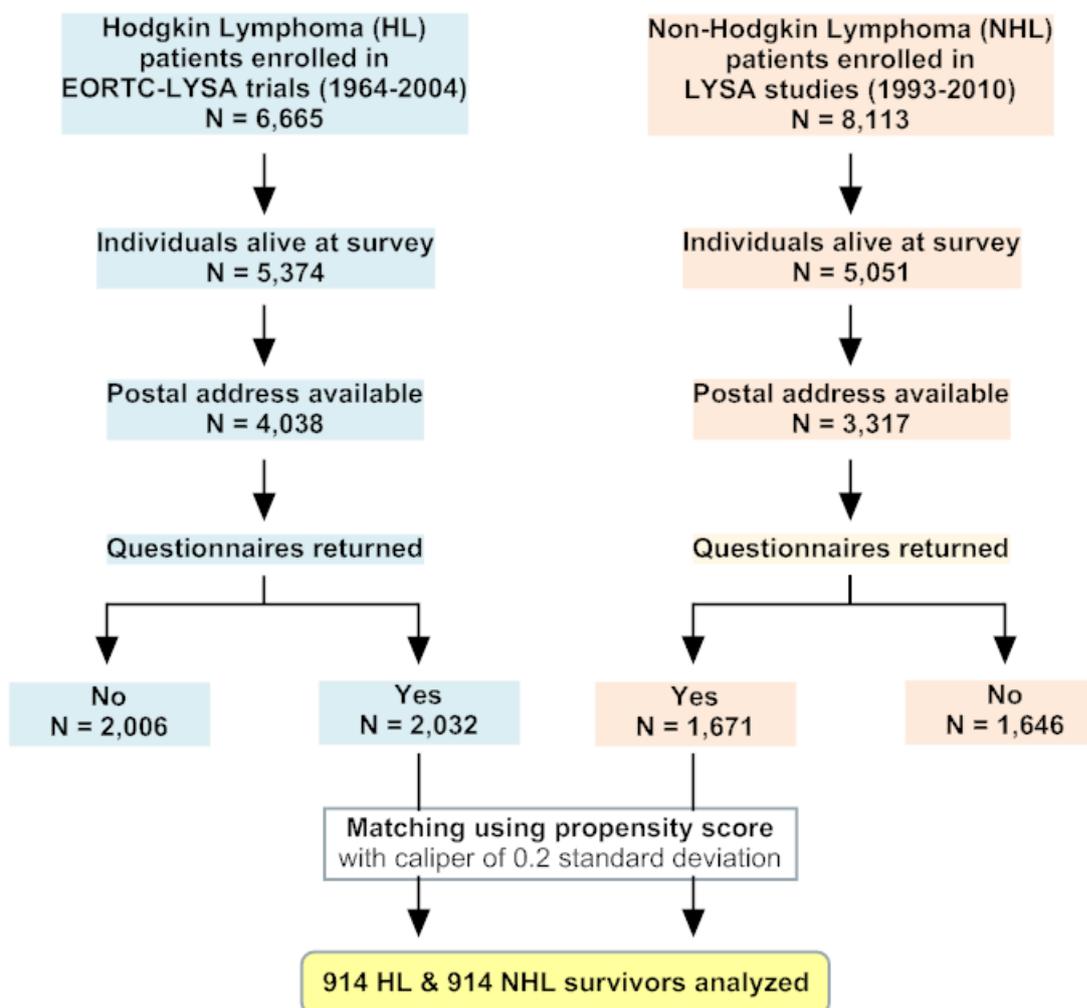


Figure 2

Figure 2A

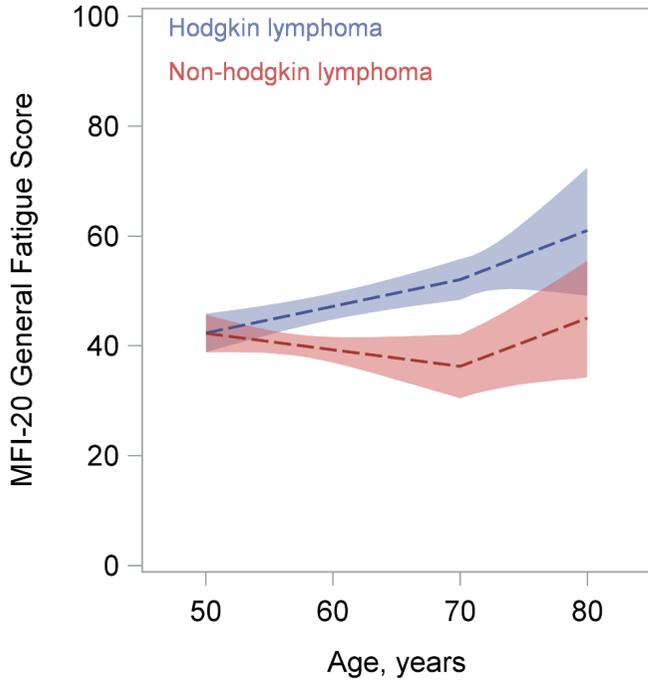


Figure 2B

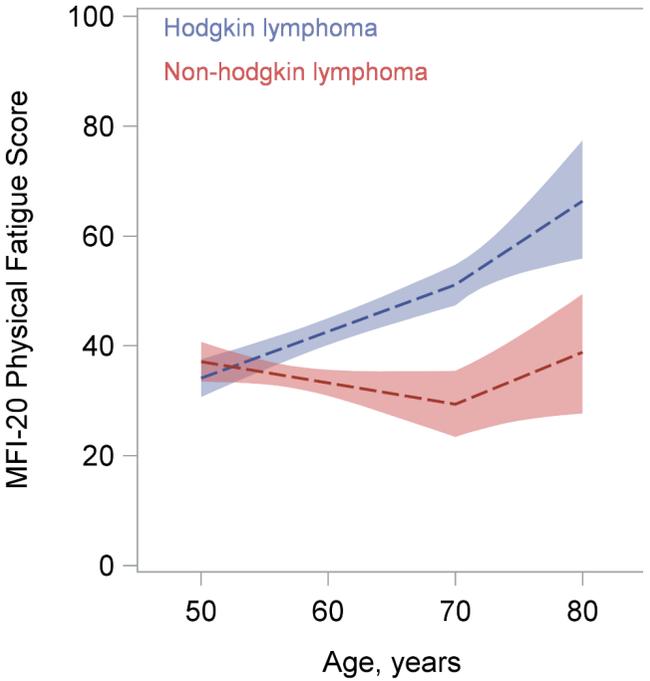


Figure 2C

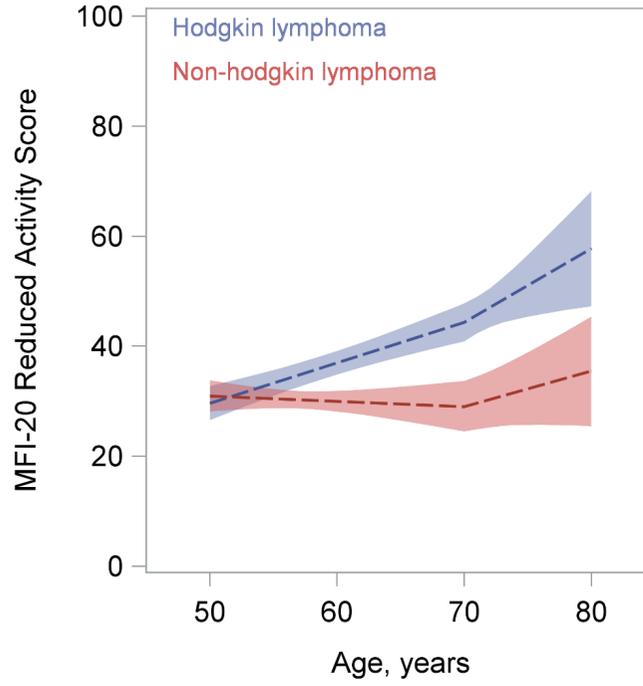


Figure 2D

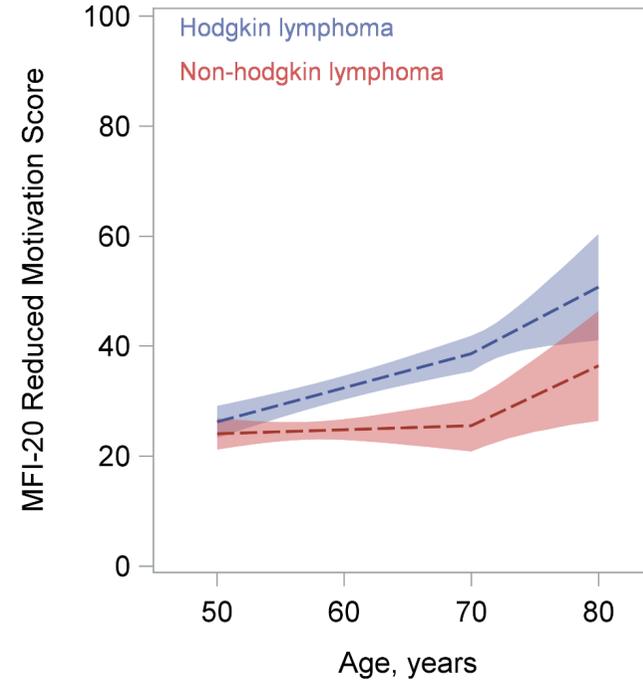


Figure 2E

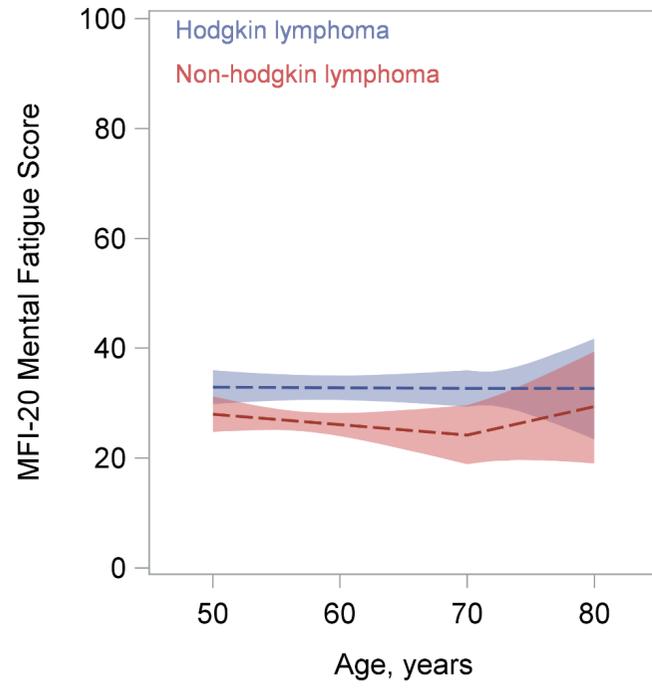


Figure 3

Figure 3A

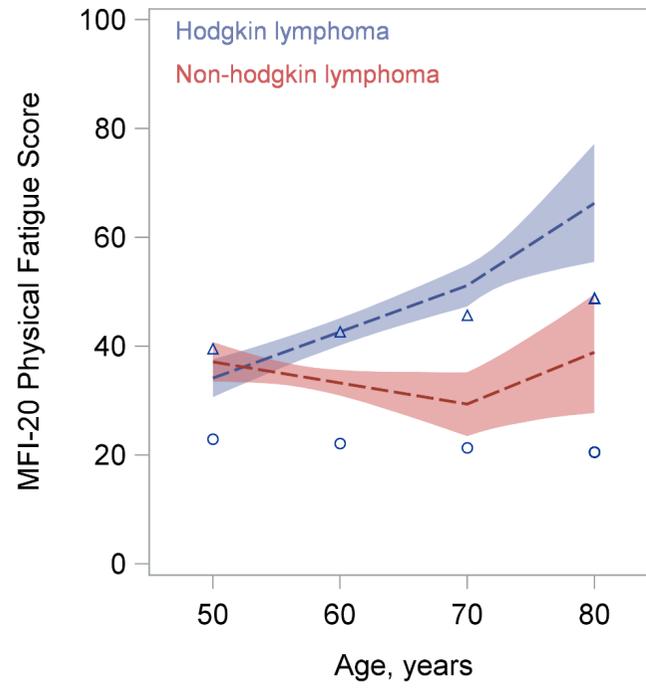
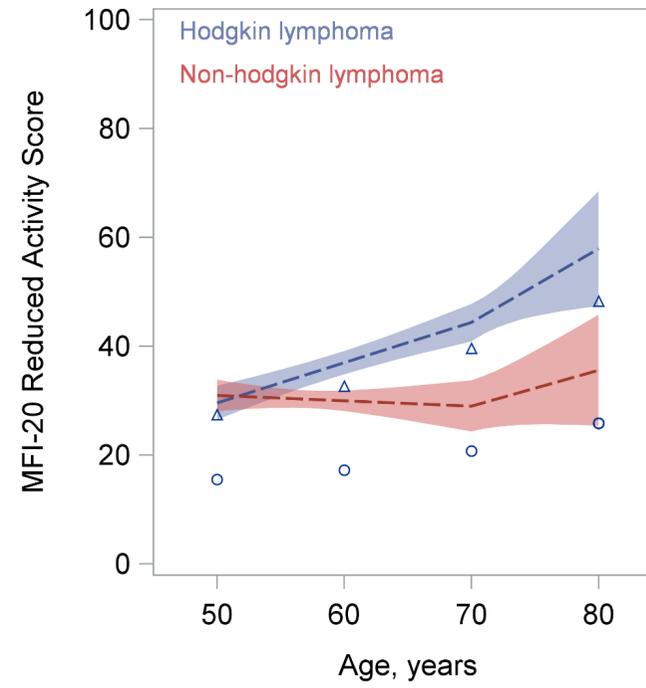


Figure 3B



## Chapitre 9

# Étude de faisabilité de la prise en compte de la fatigue concomitamment avec la survie : exemple du lymphome hodgkinien

Pour les pathologies dont les résultats thérapeutiques sont aujourd'hui très satisfaisants, il devient de plus en plus évident que la prise en compte du seul résultat clinique (rémission complète, guérison, survie) ne satisfait pas, ou plus, les attentes des malades. Ceux-ci veulent savoir si le traitement proposé les guérira et surtout à quel prix. L'attente des malades est variable d'un individu à l'autre. Elle dépend de l'âge, du sexe, de leur situation personnelle, sociale et/ou professionnelle et de ce fait, ne peut, d'un point de vue statistique, être résumée à une seule variable. Il est pourtant tentant de lier indicateur clinique (rémission complète, guérison, survie) et qualité de vie qui, comme cela a été précisé au Chapitre 5.5, est un concept large, multidimensionnel, et dont la mesure nécessite la participation active de la personne concernée.

Certains cancers à évolution très favorable se prêtent bien à ce type d'exercice. Le lymphome de Hodgkin en fait partie. Cependant, son incidence très faible et les délais importants nécessaires à la certitude de guérison font que le recours à des cohortes existantes de patients est indispensable. En outre, les gains espérés sont limités et nécessitent l'inclusion d'un nombre important de malades et une longue période de suivi. La cohorte EORTC-GELA, constituée de malades inclus dans des essais cliniques, adossée à une base de données importante dont les informations (bilan clinique, thérapeutique, évolution, suivi) sont enregistrées de manière prospective, offre une bonne opportunité de travail. L'âge moyen au diagnostic (33 ans) est un élément supplémentaire justifiant l'intérêt de lier qualité et espérance de survie. Enfin, des évaluations prospectives de qualité de vie et du niveau de fatigue ont été proposées aux malades qui ont participé aux essais H8 (1993-1998) et H9 (1998-2004).

Pour étudier l'intérêt de combiner qualité de vie et probabilité de survie, nous avons choisi de comparer deux approches statistiques. La première fait appel aux méthodes classiques d'analyse de la survie ; la seconde s'appuie sur des méthodes d'analyses basées sur les paires généralisées. Pour comparer ces deux approches, la puissance et la proportion d'erreurs

observées dans le choix du meilleur traitement ont été analysées au moyen de techniques de simulation.

Dans l'analyse décrite ici, nous avons limité notre approche à la combinaison de deux variables : le taux de survie et le niveau de fatigue évalué au moyen d'un auto-questionnaire, le MFI-20. Compte-tenu de la grande variabilité des niveaux de fatigue au cours des traitements, seul le niveau de fatigue à distance de la fin du traitement a fait l'objet d'un traitement statistique. HEUTTE et al. [79] ayant montré que le niveau de fatigue devenait quasiment stable deux ans après le traitement, un modèle prenant en compte trois temps d'évaluation de la fatigue a été construit. Une première évaluation est proposée avant le début du traitement et constitue le point de référence. Deux évaluations à deux et trois ans après le traitement sont ensuite proposées. Nous avons choisi de réaliser deux mesures pour limiter au maximum l'impact des non réponses, le taux de participation des patients à ce type d'enquête diminuant à mesure que l'on s'éloigne de la fin du traitement. L'objectif est de simuler l'apport de la mesure des niveaux de fatigue à deux et trois ans dans la comparaison de la survie de deux schémas thérapeutiques : un traitement de référence (noté groupe témoin) représenté par la survie observée dans l'essai H8 ; un traitement expérimental (noté groupe expérimental) pour lequel le gain espéré de survie serait tel que la survie observée est égale à la survie de la population générale de même structure d'âge. Dans la situation où les taux de survie ne différeraient pas entre les deux groupes, la décision reviendrait à prendre en compte un second paramètre, représenté ici par le niveau de fatigue. Tout autre paramètre est a priori susceptible d'être inclus dans ce type de modèle à condition qu'il soit mesurable.

Les critères de jugement de l'évaluation du bénéfice des traitements sur le niveau de fatigue sont décrits dans la TAB. 9.1. Un seuil de significativité de 10 points de différence entre les scores de fatigue a été utilisé comme préconisé par OSOBA et al. [163].

Comparaison de la paire	La paire est
$SF3_{(x,i)} - SFI_{(x,i)} - SF3_{(y,j)} + SFI_{(y,j)} < -10$	favorable au traitement X
$ SF3_{(x,i)} - SFI_{(x,i)} - SF3_{(y,j)} + SFI_{(y,j)}  < 10$	neutre
$SF3_{(x,i)} - SFI_{(x,i)} - SF3_{(y,j)} + SFI_{(y,j)} > 10$	défavorable au traitement X
Si $SF3_{(x,i)}$ est manquante	non-informative
Si $SF3_{(y,j)}$ est manquante	non-informative

TAB. 9.1: Critères de jugement d'une paire de patients

$SF3_{(x,i)}$  est le score de fatigue à 3 ans du  $i$ -ème patient à avoir reçu le traitement X.

$SF3_{(y,j)}$  est le score de fatigue à 3 ans, compris entre 0 et 100, du  $j$ -ème patient à avoir reçu le traitement Y.

$SFI_{(x,i)}$  est le score de fatigue avant le traitement du  $i$ -ème patient à avoir reçu le traitement X.

$SFI_{(y,j)}$  est le score de fatigue avant le traitement du  $j$ -ème patient à avoir reçu le traitement Y.

Comme nous ne disposons pas de données longitudinales du niveau de fatigue des survivants qui incluent une évaluation de ce niveau avant le traitement, nous utiliserons, non pas l'évolution du niveau de fatigue mais le niveau de fatigue lui-même évalué à deux et trois ans. Nous devons donc modifier nos critères de jugement. Les nouveaux critères de jugement sont décrits dans la TAB. 9.2.

Comparaison de la paire	La paire est
$SF3_{(x,i)} - SF3_{(y,j)} < -10$	favorable au traitement X
$ SF3_{(x,i)} - SF3_{(y,j)}  < 10$	neutre
$SF3_{(x,i)} - SF3_{(y,j)} > 10$	défavorable au traitement X
Si $SF3_{(x,i)}$ est manquante	non-informative
Si $SF3_{(y,j)}$ est manquante	non-informative

TAB. 9.2: Critères de jugement d'une paire de patients

$SF3_{(x,i)}$  est le score de fatigue à 3 ans du  $i$  patient à avoir reçu le traitement X.

$SF3_{(y,j)}$  est le score de fatigue à 3 ans du  $j$  patient à avoir reçu le traitement Y.

## 9.1 Simulation

### 9.1.1 Les variables temporelles

Dans l'ensemble des travaux suivants, les variables temporelles seront toujours exprimées en jours.

### 9.1.2 L'inclusion

Nous supposons que, pendant les trois ans, le nombre moyen d'inclusions dans l'essai est constant. Pour chaque patient, le délai entre la date du début de l'essai et la date de son inclusion suit une loi uniforme discrète de paramètres  $Ud(0, 1094)$ .

### 9.1.3 La survie

Dans un premier temps, nous avons abordé le problème de la manière la plus simple possible. Nous sommes partis des informations disponibles dans la littérature sur le taux de survie des patient inclus dans l'essai H8. Pour cet essai, la survie observée à 9 ans était égale à 90.1 %. Comme nous ne disposons que de cette information, nous supposerons que le risque de décès est constant en fonction de l'âge et du recul. C'est pourquoi, nous avons choisi une loi exponentielle pour modéliser le temps de survie des patients après traitement.

Le paramètre  $\lambda$  de la loi exponentielle peut être estimé à partir de la fonction de répartition et de la proportion de survivants à 9 ans.

$$1 - \exp(-\lambda \times 9 \times 365) = 1 - 0.901 \quad (9.1)$$

$$\exp(-\lambda \times 3285) = 0.901 \quad (9.2)$$

$$-\lambda \times 3285 = \log(0.901) \quad (9.3)$$

$$\lambda = -\frac{\log(0.901)}{3285} \quad (9.4)$$

$$\cong 3.1736 \times 10^{-5} \quad (9.5)$$

La FIG. 9.1 représente la courbe de survie induite par la modélisation suivant la loi  $\exp(\lambda)$ . La médiane de survie d'une telle loi est estimée à :

$$\frac{\log(2)}{\lambda} \simeq 21842 \quad (9.6)$$

soit environ 60 ans. Les patients étant diagnostiqués en moyenne à l'âge de 33 ans, cela signifie que la moitié des patients seront toujours en vie à l'âge de 90 ans. Cette hypothèse n'est pas réaliste, compte tenu de la pression de mortalité lié à l'âge de la population générale. Elle induit une minoration du nombre de décès et conduit à une perte de précision dans l'estimation de la puissance. La FIG. 9.2 représente la pression de mortalité des Français durant les années 2012–2014 en fonction de leur âge [164]. Si l'on fait l'hypothèse que les risques de décès ne changeront pas dans le futur et que ces risques sont comparables dans l'Union Européenne (UE), on peut interpréter cette courbe comme la courbe de survie des citoyens de l'UE. Il s'ensuit qu'un individu de la population générale âgé de 33 ans a une demi-vie comprise entre 85 et 86 ans. Cette illustration montre bien à quel point notre estimation n'est pas réaliste, puisque les patients simulés ont moins de risque de décéder que des sujets pris dans la population générale.

Pour corriger cela, il est nécessaire d'introduire un risque concurrent qui est le risque de mourir de n'importe quelle autre cause que d'un LH. Comme l'incidence du LH est très faible, nous pouvons supposer qu'il a un impact négligeable sur le risque de décès dans la population générale. De fait, nous considérerons que les probabilités de décéder dans la population générale sont les probabilités de décéder d'autres choses que d'un LH. Ce nouveau risque dépendra donc de l'âge des patients à leur inclusion. Les chiffres de l'INSEE sur la mortalité nous permettent de définir les probabilités de décéder durant l'année en cours en fonction de l'âge des individus. Nous avons modélisé les risques de décès pour disposer d'une estimation par jour pour coïncider avec notre échelle de temps. Pour les modéliser, nous ne tiendrons pas compte de la mortalité infantile et seuls les risques de décès après un an de vie seront utilisés. Cela simplifie grandement la modélisation et ne fausse pas les résultats puisque la mortalité infantile est hors de notre champ d'étude. La forme de la courbe, FIG. 9.2, sans la mortalité infantile est caractéristique d'une saturation exponentielle. Nous avons utilisé une loi de Weibull pour modéliser la survenue d'un décès. Cette loi est très utilisée pour modéliser des courbes de survie en raison de sa grande flexibilité. Elle engendre une fonction de survie définie sur  $[0; +\infty]$  par :

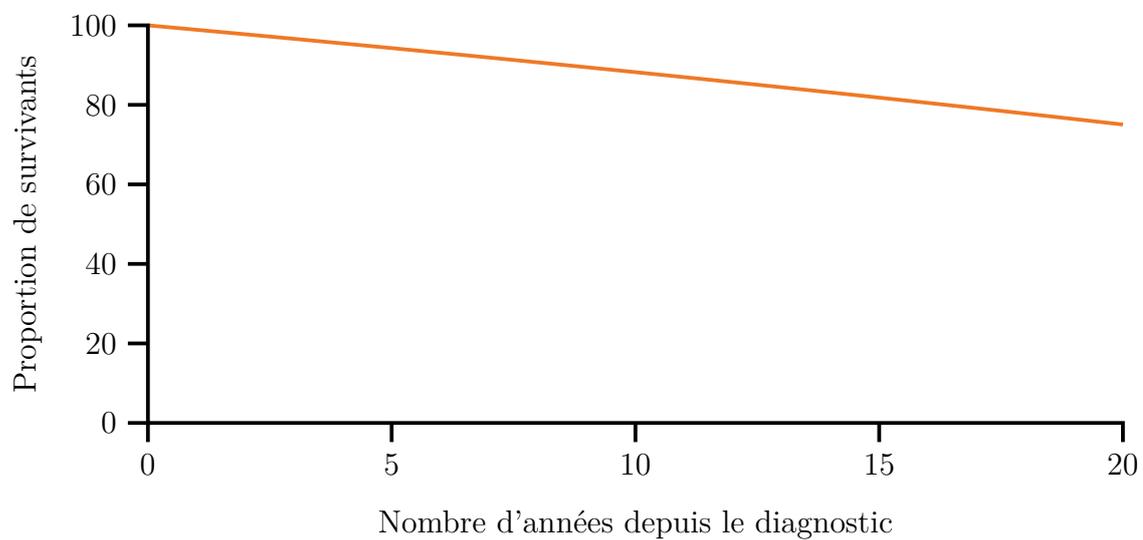


FIG. 9.1: Courbe de survie estimée suivant une loi  $\exp(3 \cdot 1736 \times 10^{-5})$

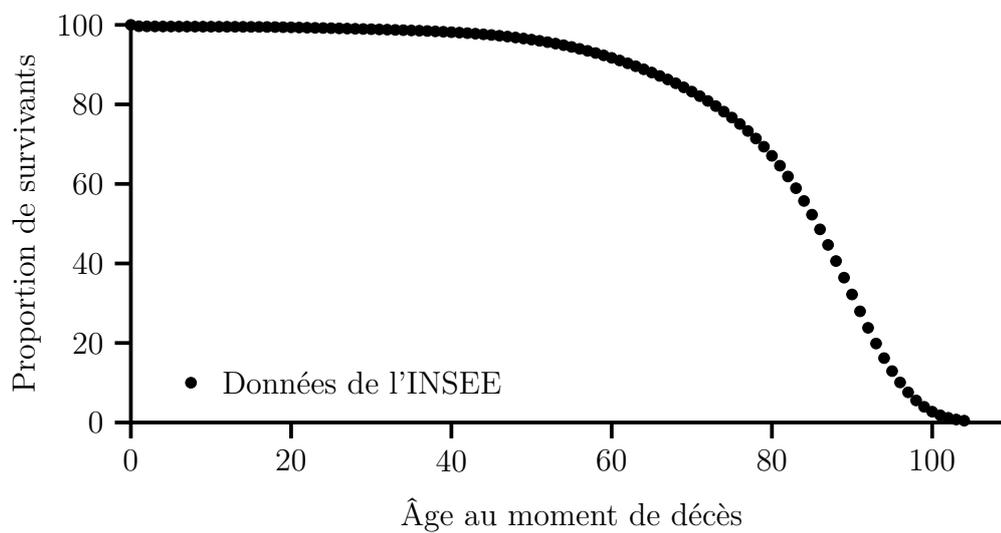


FIG. 9.2: Risque de décès dans la population française en 2012–2014

$$S(x) = \exp(-(\alpha x)^\beta) \quad (9.7)$$

On observe un décalage entre les estimations de la loi de Weibull et les observations après 30 ans, FIG. 9.3. Étant donné l'âge des patients à l'inclusion et la sous-estimation par le modèle du risque de décès entre 30 et 75 ans, il est nécessaire de modifier la loi de Weibull pour lui permettre de mieux approximer les observations. Pour ce faire, nous avons augmenté la flexibilité de la loi de Weibull en lui ajoutant un terme :

$$S(x) = \exp(-(\alpha_1 x)^{\beta_1} - (\alpha_2 x)^{\beta_2}) \quad (9.8)$$

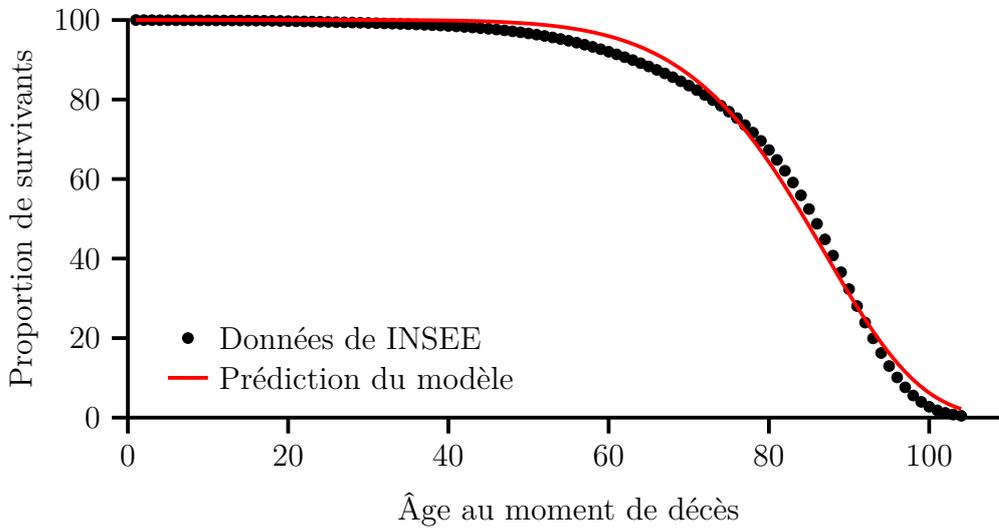


FIG. 9.3 : Modélisation par une loi de Weibull de la survie dans la population générale française âgée de plus d'un an

Le coût de cette augmentation de flexibilité entraîne une impossibilité d'estimer tous les paramètres en même temps, car les couples  $(\alpha_1, \beta_1)$  et  $(\alpha_2, \beta_2)$  entrent en conflit. Il est nécessaire de fixer  $\beta_2$  pour rendre le modèle estimable. Nous avons donc estimé tous les modèles où  $\beta_2$  était un nombre décimal avec un chiffre après la virgule compris entre 0, 1 et l'estimation de  $\beta$  pour le modèle de Weibull. Des résultats sont rapportés dans la TAB. 9.3.

Cette nouvelle modélisation ne présente pas d'écarts majeurs avec les observations, FIG. 9.4. Malheureusement la fonction retenue ne possède pas d'inverse explicite. Nous ne pouvons pas simuler les âges de décès induits par une autre cause que le LH à partir d'une loi uniforme. Nous avons donc recréé une loi de probabilité en discrétisant la loi précédente, ce qui nous a permis d'utiliser comme unité le jour. Cette nouvelle loi s'obtient par :

$$\mathbb{P}(Y = n) = F(n) - F(n - 1) \quad (9.9)$$

Où  $Y$  est la loi discrétisée et  $X$  est la loi précédente avec  $n \in [1 ; 103]$

$\beta_2$	Erreur type résiduelle
0.1	NA
0.2	NA
0.3	0.018620
0.4	0.018070
0.5	0.017540
0.6	0.017010
0.7	0.016490
0.8	0.015990
0.9	0.015490
1.0	0.015000
:	:
4.0	0.002886
4.1	0.002685
4.2	0.002545
4.3	0.002477
4.4	0.002488
4.5	0.002578
4.6	0.002742
4.7	0.002967
4.8	0.003243

TAB. 9.3: Qualité de l'ajustement des modèles de Weibull modifié en fonction de  $\beta_2$

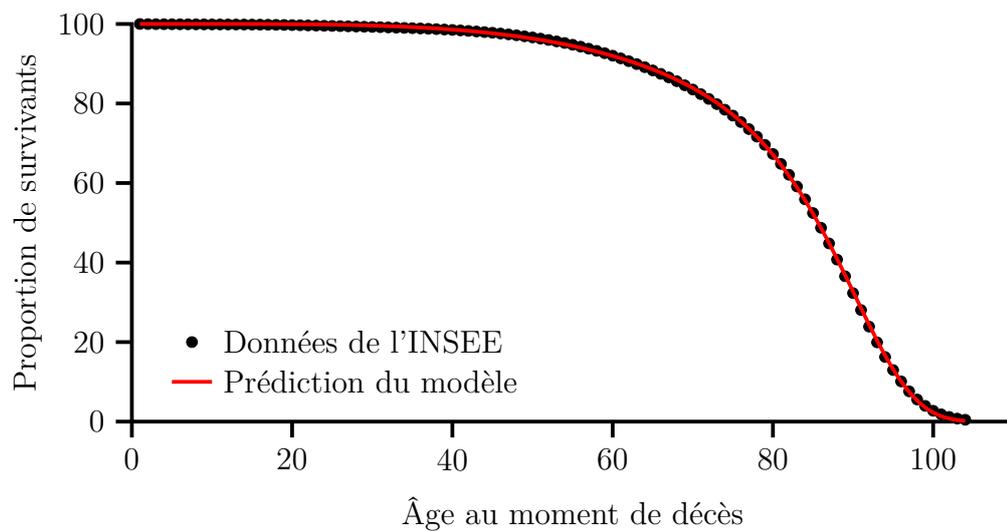


FIG. 9.4 : Modélisation par une loi de Weibull modifiée de la survie dans la population générale française âgée de plus d'un an

Ainsi, un individu diagnostiqué et par conséquent en vie à l'âge de  $n$  ans a une probabilité de décéder à l'âge de  $m > n$  ans donnée par :

$$\mathbb{P}(Y = m) = \frac{F(m) - F(m - 1)}{F(n)} \quad (9.10)$$

Le risque de mourir d'autres causes que d'un LH n'est pas constant en fonction de l'âge. Pour obtenir des intervalles de confiance plus justes lors des simulations, il est nécessaire de simuler l'âge des patients au moment du diagnostic. Pour ce faire, nous avons tiré au sort les âges au moment du diagnostic parmi les âges observés chez les individus de plus de 18 ans (population des essais cliniques du LH de l'EORTC). Dans un souci de cohérence, puisque la probabilité de décès d'une autre cause que d'un LH est modélisée par une loi discrète, la probabilité de décéder d'un LH sera modélisée par une loi binomiale négative  $\mathcal{B}n(\alpha, 1)$ . La loi  $\mathcal{B}n(\alpha, 1)$  est une loi exponentielle discrétisée. Le coefficient  $\alpha$  de la loi a été défini par simulation pour que le taux de survie à 9 ans soit de 90.1 %, en tenant compte de l'âge et de la mortalité liée à d'autres causes que le LH. La FIG. 9.5 représente la courbe de survie des patients du groupe témoin, une fois pris en compte le risque compétitif de décès lié à une autre cause que le LH.

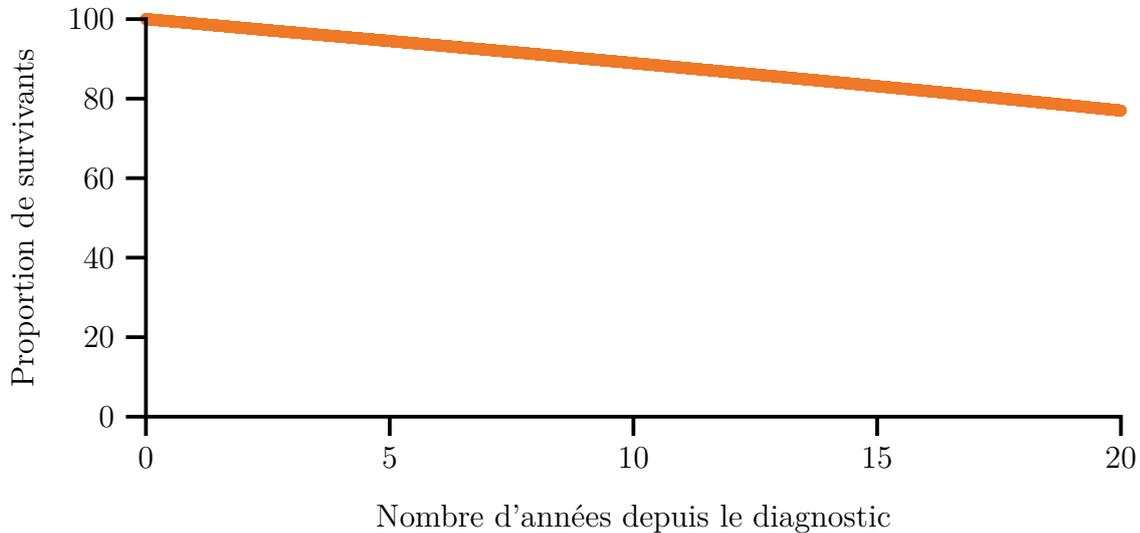


FIG. 9.5: Courbe de survie simulée pour les patients du groupe témoin

Le groupe recevant le traitement expérimental aura le même risque lié à une autre cause que celui du groupe témoin et a un risque de décès suivant une loi binomiale négative définie par  $\mathcal{B}n(\alpha - \text{différence}, 1)$ . La FIG. 9.6 représente le taux de survie à 9 ans chez les patients du groupe expérimental en fonction du coefficient de différence.

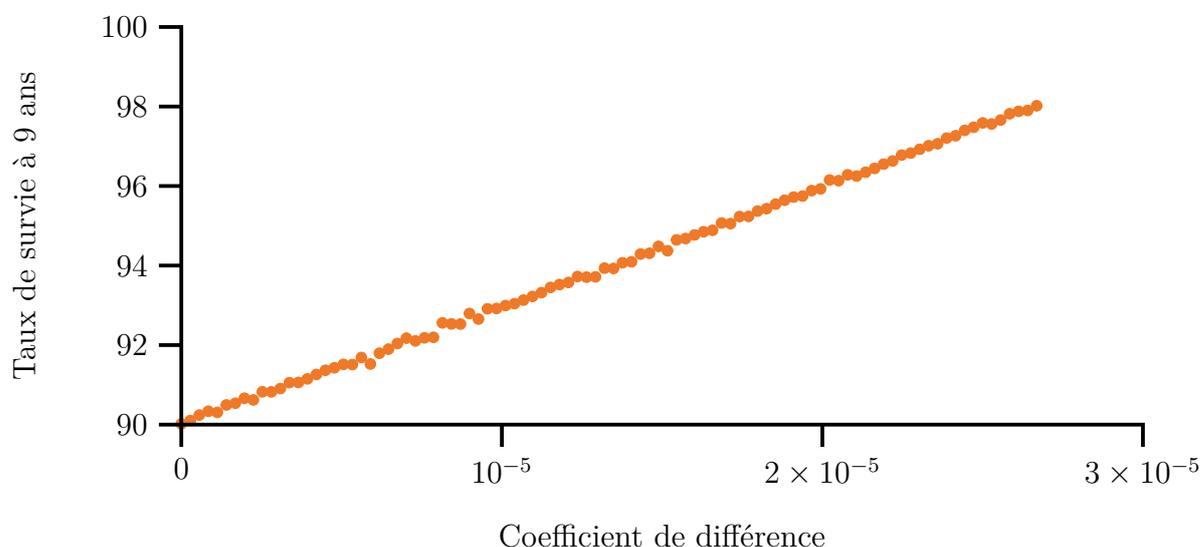


FIG. 9.6: Taux de survie à 9 ans en fonction du coefficient de différence

### 9.1.4 La qualité de vie

L'approche bayésienne s'avère particulièrement difficile à mettre en place pour simuler l'évolution du niveau de fatigue. Recréer pour un individu un parcours cohérent est complexe.

Pour simplifier les choses et apporter plus de réalisme, l'évolution des niveaux de fatigue a été simulée par une méthode de Bootstrap à partir des données disponibles de l'essai H8. Pour cela, seuls les patients possédant une évaluation de leur niveau de fatigue à trois ans étaient éligibles au tirage au sort. Les patients ont été répartis en cinq classes suivant les quintiles de leur niveau de fatigue à trois ans. La simulation de l'évolution du niveau de fatigue des patients du groupe contrôle s'est faite par l'attribution au hasard d'un parcours d'un des patients sélectionné de l'essai H8 avec équiprobabilité entre tous les patients. La simulation de l'évolution du niveau de fatigue des patients du groupe expérimental s'est faite par un tirage d'un parcours d'un des patients sélectionné de l'essai H8, avec des probabilités variant en fonction de la classe dans laquelle se situait le patient. Pour simuler une amélioration du niveau de fatigue avec le traitement expérimental, les patients du groupe expérimental auront plus de chance de se voir attribuer une évolution du niveau de fatigue d'un des patients d'une des classes les plus favorables de l'essai H8. La TAB. 9.4 représente l'ensemble des probabilités de se voir attribuer l'évolution du niveau de fatigue d'un des patients appartenant aux différentes classes pour le groupe expérimental en fonction d'une variable représentant la différence.

La FIG. 9.7 représente, en fonction de cette variable différence, la différence moyenne observée pour le niveau de fatigue à quatre ans, entre le groupe contrôle et le groupe du traitement expérimental.

La fatigue est mesurée à long terme, des années après le traitement. Sa mesure dépend

Classe	Probabilité
$<Q20\%$	$0.2 + 2 \times \text{différence}$
$Q20\% \leq \dots < Q40\%$	$0.2 + \text{différence}$
$Q40\% \leq \dots < Q60\%$	$0.2 - 0.5 \times \text{différence}$
$Q60\% \leq \dots < Q80\%$	$0.2 - \text{différence}$
$\geq Q80\%$	$0.2 - 1.5 \times \text{différence}$

TAB. 9.4 : Probabilité attribuée pour le groupe expérimental d'un individu d'une classe donnée

entièrement de la participation des patients. Celle-ci diminue à mesure que l'on s'éloigne du traitement. Il a été observé dans l'essai H8 une participation de 50 % à quatre ans. Étant donné que la fatigue revêtirait une plus grande importance dans le critère de jugement, on peut imaginer qu'il y ait plusieurs relances des patients. Dans ces conditions, le taux de réponse pourrait se situer entre 50 % et 80 %. Nous testerons les hypothèses d'un taux de participation de 50 %, 60 %, 70 % et 80 %.

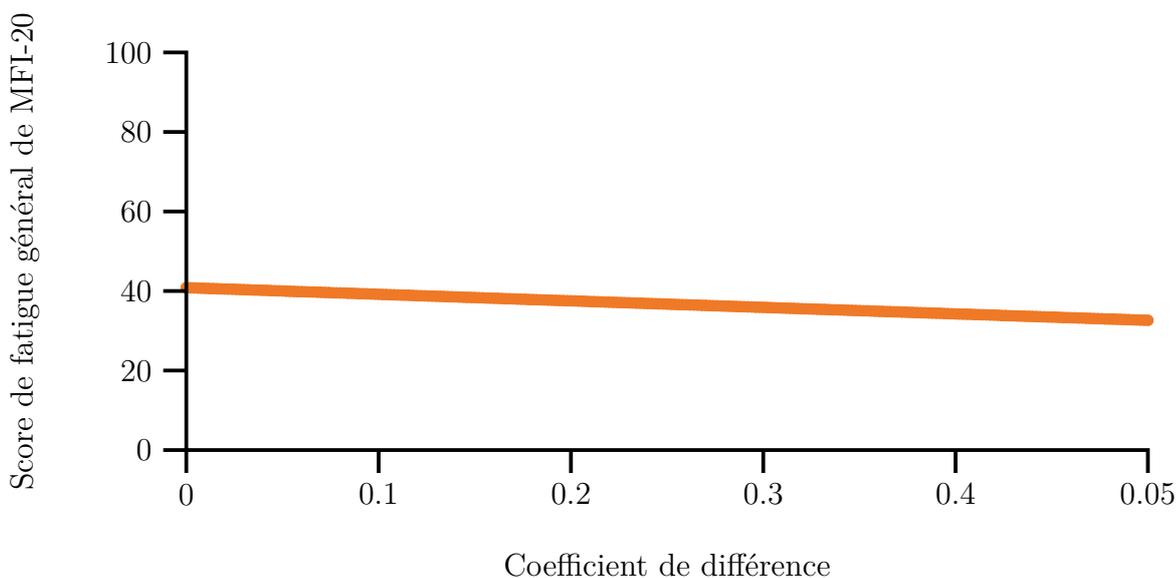


FIG. 9.7: Différents niveaux de fatigue en fonction de la variable différence

## 9.2 Allier la survie à la qualité de vie

Nous devons distinguer deux façons de penser radicalement différentes. La première consiste à dire que toute différence de survie, même minime, a un sens et que les niveaux

de fatigues n'ont aucune importance, dès lors que l'on observe une différence de survie entre les individus. De fait, l'étude de la fatigue ne se fera qu'entre les individus toujours en vie ou ceux morts le même jour. Cette approche à l'avantage de respecter le paradigme actuel, à savoir une priorité absolue de la survie sur la fatigue ou la qualité de vie.

La deuxième façon de penser est de considérer que certaines différences de survie sont négligeables, face à une différence significative du niveau de fatigue. Il est évident que le coût supporté par le patient d'une hausse du niveau de fatigue augmente en fonction de la durée d'exposition à cette hausse. Ainsi, le coût d'une hausse du niveau de fatigue pour un individu qui a survécu un an est plus faible que pour un individu qui a survécu 10 ans, car celui-ci a vécu plus longtemps avec un désagrément. Cette vision nécessite la création de seuil de différence de temps de survie et de différence de niveau de fatigue pour créer un critère composite.

Dans notre étude, nous examinerons le cas sans seuil de significativité et le cas avec un seuil arbitraire, pour la survie. Dans un premier temps, ce seuil fixera à 10 % de différence la différence de survie considérée comme significative. Dans un deuxième temps, ce seuil fixera à 10 % la différence de survie considérée comme significativement plus importante qu'un écart de 10 points de fatigue. Dans le deuxième cas, en l'absence d'une différence de fatigue de 10 points, les différences de survie seraient à nouveaux prises en compte sans tenir compte du seuil.

### 9.3 Analyse de survie seule

Dans un premier temps, nous comparerons les performances de quatre méthodes d'évaluation des différences de survie basées sur les paires généralisées à un test classique de Peto, sans tenir compte de la fatigue.

La première méthode, dite de Gehan [165], est la méthode la plus simple. On attribue une différence de survie dite significative, puis chaque individu d'un groupe est comparé à tous les individus de l'autre groupe. Si la différence de temps de survie entre deux individus est supérieure au seuil de significativité, la paire est classée comme favorable ou comme défavorable en fonction du signe de la différence. Sinon la paire est considérée comme neutre.

La deuxième méthode, dite de Peto [166], cherche à éliminer les paires dites non informatives. Pour ce faire, les paires sont classées respectivement comme favorables ou défavorables selon que la probabilité de l'individu qui a reçu le traitement expérimental à 50 % de chance de vivre significativement plus ou moins longtemps que l'individu du groupe contrôle. Cette probabilité est estimée à partir d'une courbe de Kaplan Meier calculée sur l'ensemble des individus du groupe contrôle et expérimental.

La troisième méthode, dite de Peron [167], est similaire à celle de Peto mais estime les probabilités de survie d'un individu en fonction de la courbe de Kaplan, calculée uniquement à partir des individus de son groupe.

Enfin, la quatrième méthode, dite de Efron [168], reprend le principe de la méthode de Peron, mais considère que les individus censurés sont décédés. Cette méthode a pour but de

limiter au maximum le nombre de paires non-informatives.

### 9.3.1 Peto classique contre Gehan

Le méthode de Gehan présente une puissance légèrement inférieure à celle d'un test de Peto classique avec une P-value de 0.0228 obtenue par un test utilisant les paires généralisées, stratifié sur la variable différence. La différence se fait uniquement au niveau d'un écart de survie médian, FIG. 9.8. Cette méthode peut être envisagée pour tester une différence de survie dans le cadre du LH.

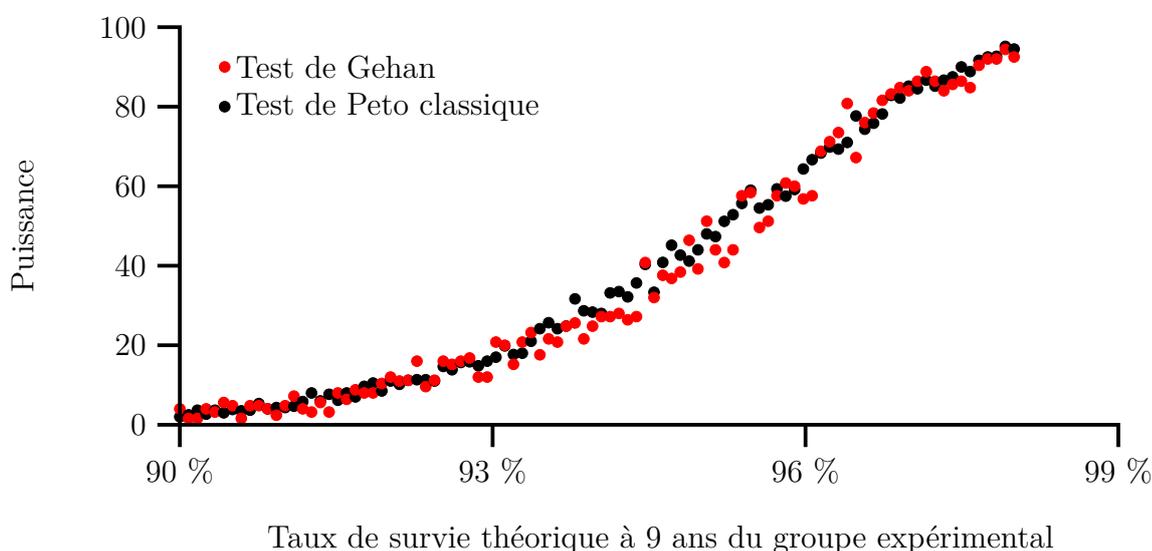


FIG. 9.8: Comparaison des puissances entre un test de Peto classique et un test de Gehan

### 9.3.2 Peto classique contre Peto

Avec une P-value de 0.72, la méthode de Peto ne présente pas de différence de puissance significative avec un test de Peto classique, FIG. 9.9. Cette méthode peut être envisagée pour tester une différence de survie dans le cadre du LH.

### 9.3.3 Peto classique contre Peron

Avec une P-value inférieure à 0.001, la méthode de Peron présente une perte de puissance progressive en fonction de la différence de survie par rapport à la méthode de Peto classique, FIG. 9.10. Il n'apparaît pas souhaitable d'envisager de tester une différence de survie dans le cadre du LH avec cette méthode.

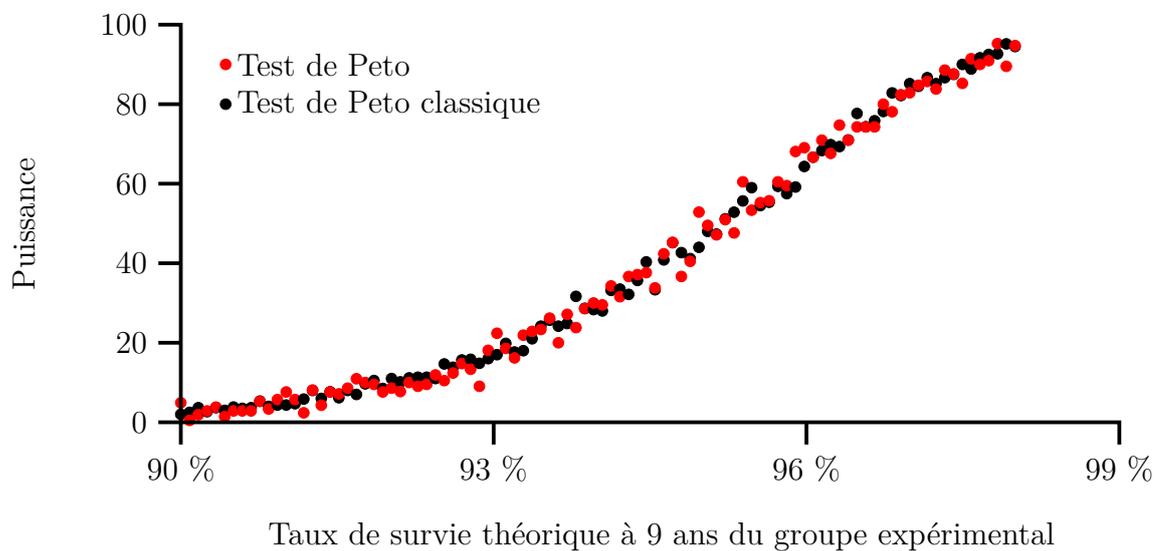


FIG. 9.9: Comparaison des puissances entre un test de Peto classique et un test de Peto

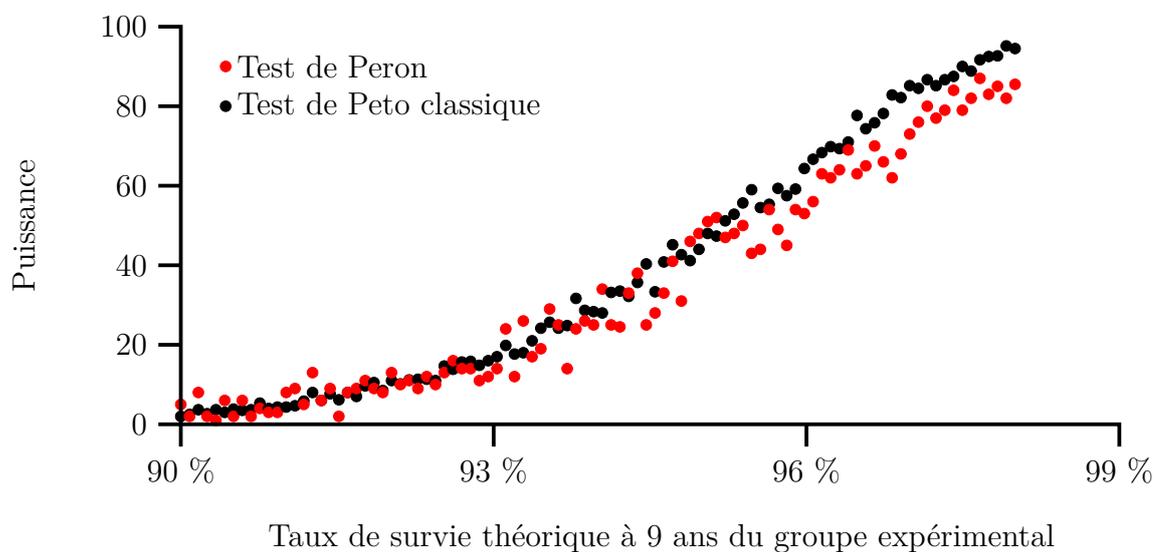


FIG. 9.10: Comparaison des puissances entre un test de Peto classique et un test de Peron

### 9.3.4 Peto classique contre Efron

Avec une P-value inférieure à 0.001, la méthode de Efron présente une perte de puissance très rapide en fonction de la différence de survie par rapport à la méthode de Peto classique, FIG. 9.11. Il n'apparaît pas souhaitable d'envisager de tester une différence de survie dans le cadre du LH avec cette méthode.

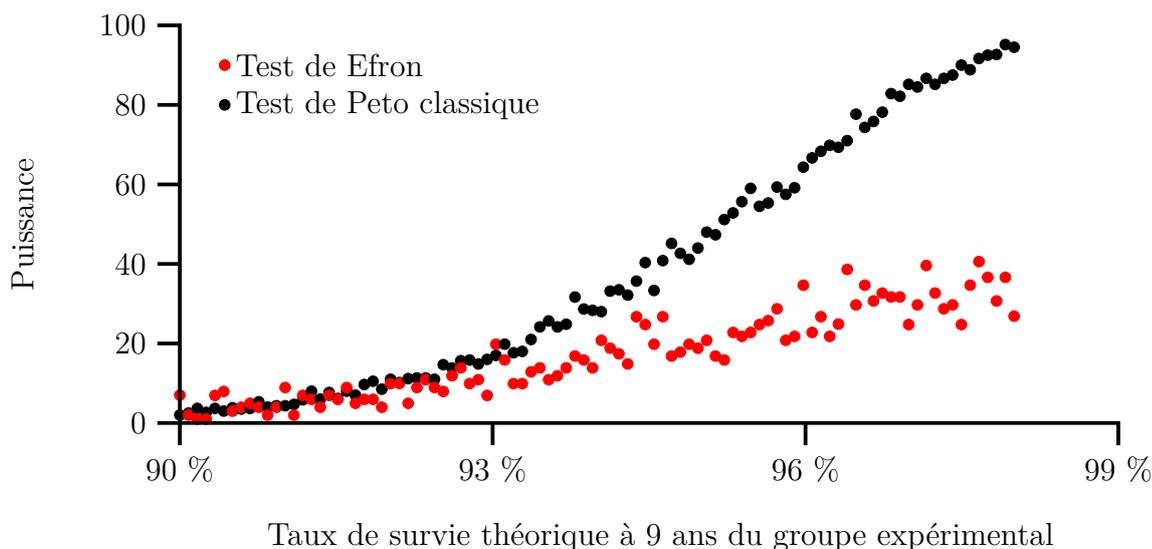


FIG. 9.11: Comparaison des puissances entre un test de Peto classique et un test de Efron

### 9.3.5 Conclusion

Dans l'ensemble des simulations suivantes, nous nous contenterons d'utiliser les méthodes de Gehan et de Peto pour les tests de survie, puisqu'elles ont montré de meilleurs niveaux de puissance pour l'ensemble des écarts de survie possible.

## 9.4 Calcul de la P-value

Le calcul de la P-value par une méthode Bootstrap est très chronophage. Pour réduire les temps de calcul et de ce fait pouvoir mener à bien l'ensemble de nos simulations, nous avons comparé deux méthodes alternatives utilisant des techniques de simulation. La première consiste à comparer la distribution des valeurs des tests, lorsque l'on tire au sort deux échantillons dont les individus appartiennent à la population témoin et les distributions des valeurs des tests observées en fonction des écarts de survie. Nous appellerons cette méthode : méthode à un seul tirage. La seconde consiste à comparer, en fonction des écarts de survie, les distributions des tests observées lorsque l'on tire au sort deux échantillons dont

les individus sont tirés à la fois parmi la population témoin et la population expérimentale, et les distributions des valeurs des tests observées. Nous appellerons cette méthode : méthode à tirages multiples.

### 9.4.1 Méthode à un seul tirage

Comme nous pouvons le voir sur les FIG. 9.12 et FIG. 9.13, la méthode à un seul tirage présente une minoration de la puissance à mesure que l'écart de survie augmente. Cette minoration se produit pour la méthode de Gehan et Peto avec respectivement une P-value  $<0.001$  et  $<0.001$ . Cette méthode bien que très rapide du point de vue calculatoire n'est pas utilisable comme approximation de la P-value. Elle ne sera donc pas utilisée dans le reste des travaux. En effet, il serait trop risqué d'envisager l'utilisation d'une fonction correctrice sans effectuer un grand nombre de calculs que l'on cherche à s'épargner, pour permettre son utilisation après l'ajout de la fatigue dans les critères de jugement.

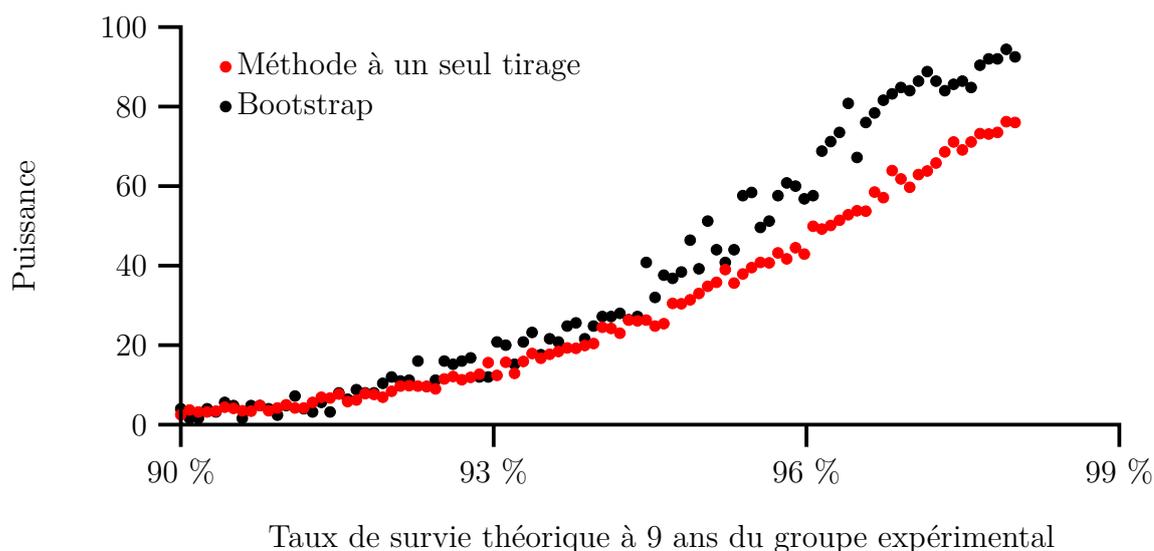


FIG. 9.12 : Comparaison des puissances de la méthode de Gehan avec un calcul par Bootstrap et par la méthode à un seul tirage

### 9.4.2 Méthode à tirages multiples

Comme nous pouvons le voir sur les FIG. 9.14 et FIG. 9.15, la méthode à tirages multiples ne présente pas de décalage avec la méthode par Bootstrap, avec respectivement une P-value à 0.9829 et 0.1136. Cette méthode sera utilisée dans tout le reste de d'étude pour calculer les P-value.

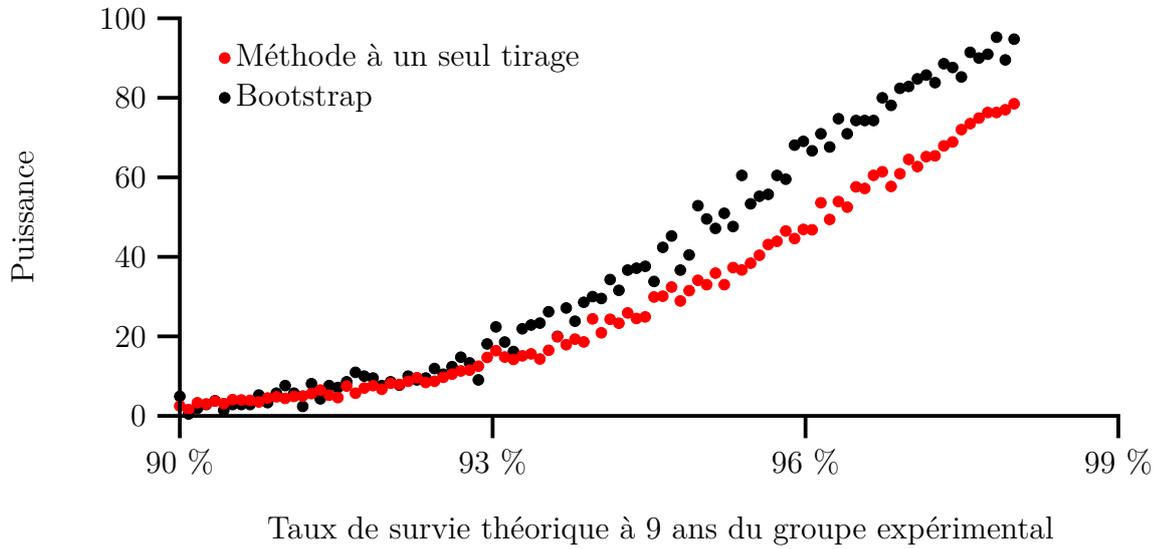


FIG. 9.13 : Comparaison des puissances de la méthode de Peto avec un calcul par Bootstrap et par la méthode à un seul tirage

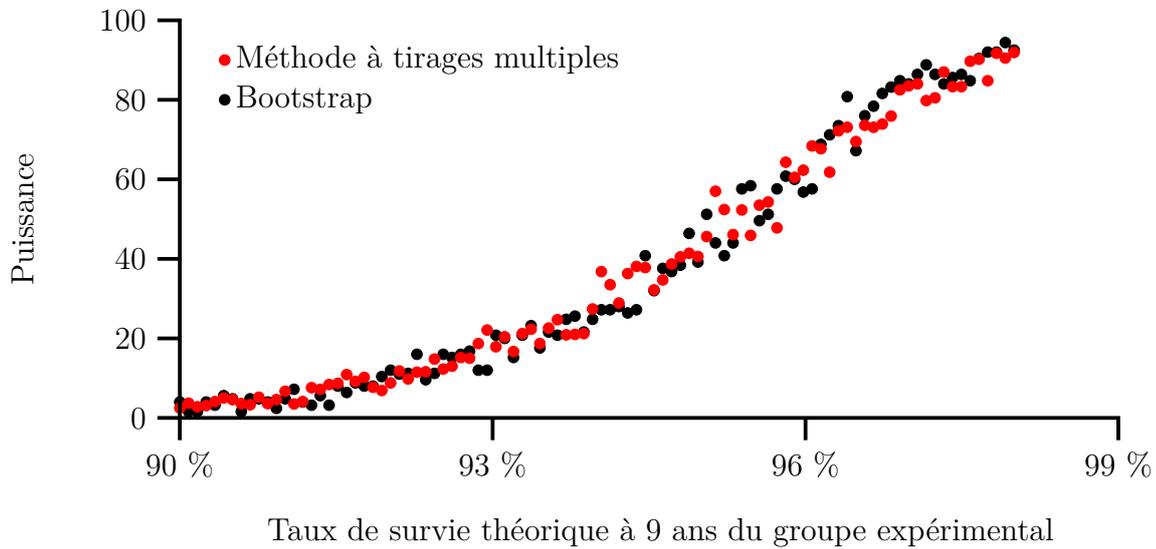


FIG. 9.14 : Comparaison des puissances de la méthode de Gehan avec un calcul par Bootstrap et par la méthode à tirages multiples

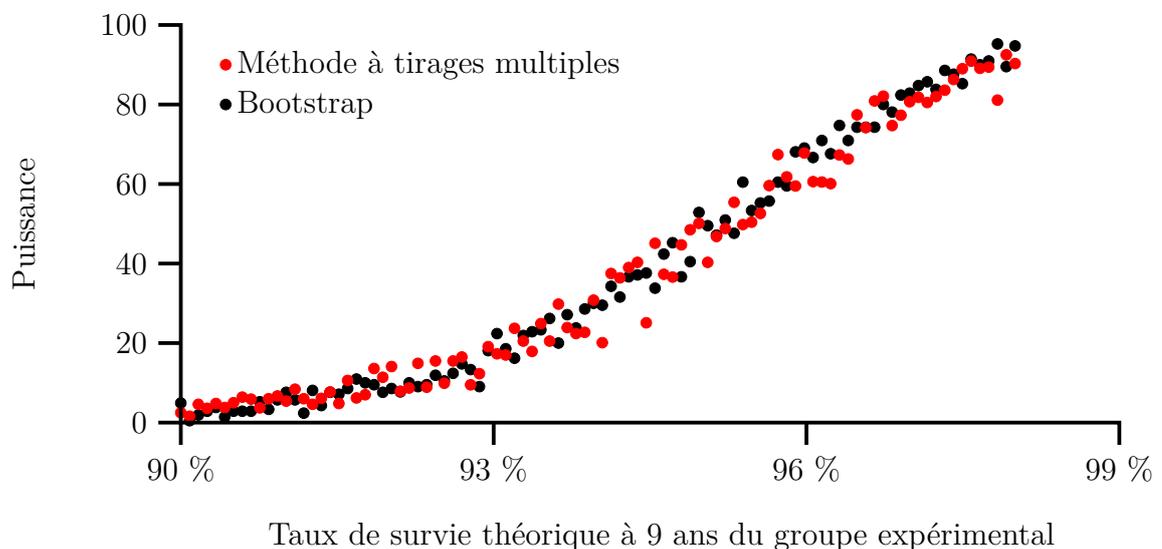


FIG. 9.15 : Comparaison des puissances de la méthode de Peto avec un calcul par Bootstrap et par la méthode à tirages multiples

## 9.5 Analyse de survie avec un seuil de significativité de 10%

La méthode des paires généralisées ne permet que d'utiliser pour chacun des critères un seuil fixe pour décrire une différence significative. Pour permettre l'utilisation d'un seuil de 10 % de différence de survie, le temps de survie doit être décomposé en une multitude de critères secondaires, un par jour de recul. Ils sont construits en censurant le temps de survie à chacun des jours du recul. Les critères pour lesquels aucun décès n'est constaté durant la journée sont supprimés de l'analyse. Pour finir, on substitue tout ces nouveaux critères au temps de survie. Le grand nombre de critère engendre un surcroît de calcul incompatible avec nos délais pour notre étude par simulation. Pour permettre l'étude, nous avons examiné la possibilité d'estimer les performances de cette méthode en utilisant 15 points. Pour chaque point, la TAB. 9.5 donne le recul et le seuil de significativité. Les pertes de puissances induites par l'estimation semestrielle ont été étudiées pour la méthode de Gehan et de Peto.

### 9.5.1 Gehan

Pour la méthode Gehan, l'utilisation d'évaluation semestrielle pour le calcul d'une différence de 10 % entraîne une légère perte de puissance avec une P-value de 0.0186, TAB. 9.16. Là encore la méthode à tirages multiples ne présente pas d'écarts d'estimation significatifs avec la méthode Bootstrap, P-value=0.395. L'utilisation du seuil de 10 % entraîne une perte de puissance en comparaison à un test de Peto classique, P-value <0.001.

Recul (mois)	Différences significatives (jours)
3	10
6	19
12	37
18	55
24	73
30	92
36	110
42	128
48	146
54	165
60	183
66	201
72	219
78	238
84	256

TAB. 9.5: Seuil de significativité des écarts de survie pour l'approximation semestrielle

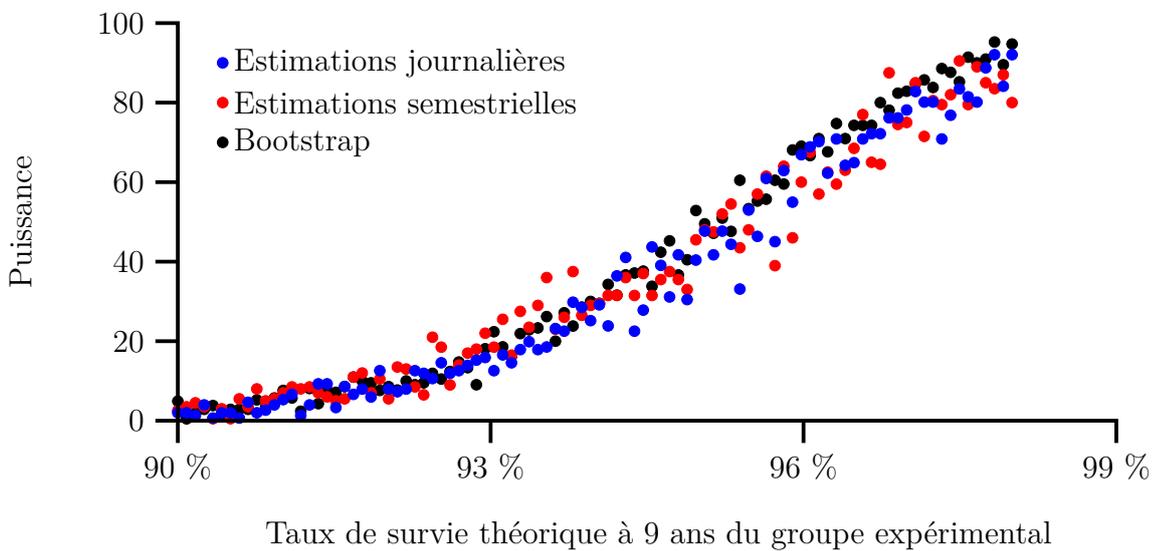


FIG. 9.16 : Comparaison des puissances de la méthode de Gehan entre un calcul par Bootstrap avec une évaluation semestrielle et par la méthode à tirages multiples avec évaluations journalières et semestrielles

### 9.5.2 Peto

Pour la méthode Peto, l'utilisation d'évaluation semestrielle pour le calcul d'une différence de 10 % entraîne une légère perte de puissance avec une P-value de 0.025, TAB. 9.17. Là encore la méthode à tirages multiples ne présente pas d'écarts d'estimations significatifs avec la méthode Bootstrap, P-value=0.1882. L'utilisation du seuil de 10 % entraîne une perte de puissance en comparaison à un test de Peto classique, P-value <0.001.

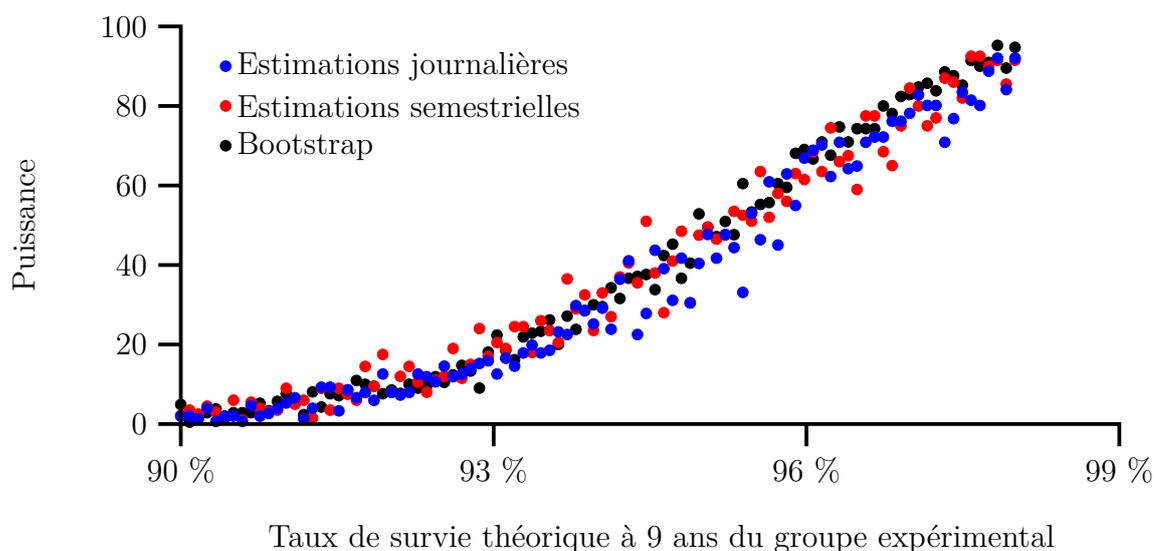


FIG. 9.17 : Comparaison des puissances de la méthode de Peto entre un calcul par Bootstrap avec une évaluation semestrielle et par la méthode à tirages multiples avec évaluations journalières et semestrielles

### 9.5.3 Conclusions

Les estimations obtenues avec des évaluations semestrielles permettent de réduire substantiellement les temps de calculs. Par ailleurs, même si les puissances des tests sont sous-évaluées, elles restent très proches de celles observées avec une évaluation journalière. Nous remarquons également que les estimations fournies par la méthode des tirages multiples ne diffèrent pas significativement des estimations pas la méthode Bootstrap, comme dans les tests de survie sans seuil. Dans la suite de l'étude, nous utiliserons les évaluations semestrielles.

## 9.6 Analyse des critères mixtes de survie et fatigue

Nous allons comparer les différences de puissance entre une méthode classique et trois méthodes basées sur des critères composites. La méthode classique est constituée d'un test

de Peto pour la survie, suivi d'un test de cette date sur le niveau de fatigue, si le test de Peto n'a pas permis de montrer de différence significative. Les critères composites comprennent : un critère où toute différence de survie est jugée significative et prioritaire sur une différence de fatigue (1), un critère où toute différence de survie de plus de 10 % est significative et prioritaire sur une différence de fatigue (2), et un critère où seules les différences de survie de plus de 10 % sont prioritaires sur une différence de fatigue, mais où toutes les différences de survie sont significatives (3). Les constructions des critères composites sont respectivement données dans les TAB.9.6, 9.7, et 9.8.

Critère	Conditions	Statut de la paire
1	Le patient du groupe expérimental a vécu plus longtemps†	Paire favorable
	Le patient du groupe expérimental a vécu moins longtemps†	Paire défavorable
2	Le patient du groupe expérimental a un score de fatigue inférieur de plus de 10 points	Paire favorable
	Le patient du groupe expérimental a un score de fatigue supérieur de plus de 10 points	Paire défavorable
	Sinon	Paire neutre

TAB. 9.6 : Critère où toute différence de survie est jugée significative et prioritaire sur une différence de fatigue (1)

† Pour la méthode de Peto seul le fait d'avoir une probabilité de plus de 50 % que l'événement se produise suffit.

## 9.7 Analyse d'un critère mixte de survie et fatigue sans seuil de significativité pour la survie

### 9.7.1 Gehan

Lorsque la différence de niveau de fatigue est faible, la méthode Gehan subit une perte de puissance d'autant plus importante que le nombre de valeurs manquantes est bas, FIG. 9.21, 9.20, 9.19, 9.18. Toutefois, cette perte de puissance reste modérée lorsque les gains de survie sont peu importants. On observe donc que, même s'il n'y a pas d'amélioration du niveau de fatigue pour le traitement expérimental, la puissance du test reste équivalente à la méthode classique, tant que le gain de survie n'excède pas 2 points. De même, lorsque le traitement apporte une amélioration de 1.7 points au score de fatigue en moyenne, la méthode de Gehan possède une puissance supérieure à la méthode classique, tant que la différence de survie n'excède pas 3 points, P-value <0.001. Pour une amélioration du score de fatigue de

Critère	Conditions	Statut de la paire
1	Le patient du groupe expérimental a vécu plus 10 % longtemps†	Paire favorable
	Le patient du groupe témoins a vécu 10 % plus longtemps†	Paire défavorable
2	Le patient du groupe expérimental a un score de fatigue inférieur de plus de 10 points	Paire favorable
	Le patient du groupe expérimental a un score de fatigue supérieur de plus de 10 points	Paire défavorable
	Sinon	Paire neutre

TAB. 9.7 : Critère où toute différence de survie de plus de 10 % est significative et prioritaire sur une différence de fatigue (2)

† Pour la méthode de Peto seul le fait d'avoir une probabilité de plus de 50 % que l'événement se produise suffit.

Critère	Conditions	Statut de la paire
1	Le patient du groupe expérimental a vécu plus 10 % longtemps†	Paire favorable
	Le patient du groupe témoins a vécu 10 % plus longtemps†	Paire défavorable
2	Le patient du groupe expérimental a un score de fatigue inférieur de plus de 10 points	Paire favorable
	Le patient du groupe expérimental a un score de fatigue supérieur de plus de 10 points	Paire défavorable
3	Le patient du groupe expérimental a vécu plus longtemps†	Paire favorable
	Le patient du groupe expérimental a vécu moins longtemps†	Paire défavorable
	Sinon	Paire neutre

TAB. 9.8 : Critère où seules les différences de survie de plus de 10 % sont prioritaires sur une différence de fatigue, mais où toutes les différences de survie sont significatives (3)

† Pour la méthode de Peto seul le fait d'avoir une probabilité de plus de 50 % que l'événement se produise suffit.

3.3 points de moyenne ou plus, la puissance de la méthode de Gehan est toujours supérieure à celle de la méthode classique, P-value  $<0.001$ . Compte tenu des résultats obtenus dans le cadre de l'analyse de survie seule, il n'est pas impossible que la méthode d'estimation de la puissance la sous-estime. Malgré la supériorité de la méthode de Gehan, les conditions permettant d'atteindre une puissance de 80 % ne sont pas réalistes vis-à-vis des améliorations auxquelles on est en droit de s'attendre de la part d'un nouveau traitement.

### 9.7.2 Peto

Quelles que soient la différence du niveau moyen de fatigue et la proportion de valeurs manquantes, les estimations de la puissance par la méthode à tirages multiples s'avèrent erronées pour la méthode de Peto, FIG. 9.25, 9.24, 9.23, 9.22. Nous constatons que toutes les simulations se comportent comme s'il n'y avait pas de différence de fatigue. En utilisant une estimation de la P-value par la méthode Bootstrap, on montre une influence des différences des niveaux de fatigue comparable à celle observée avec la méthode de Gehan.

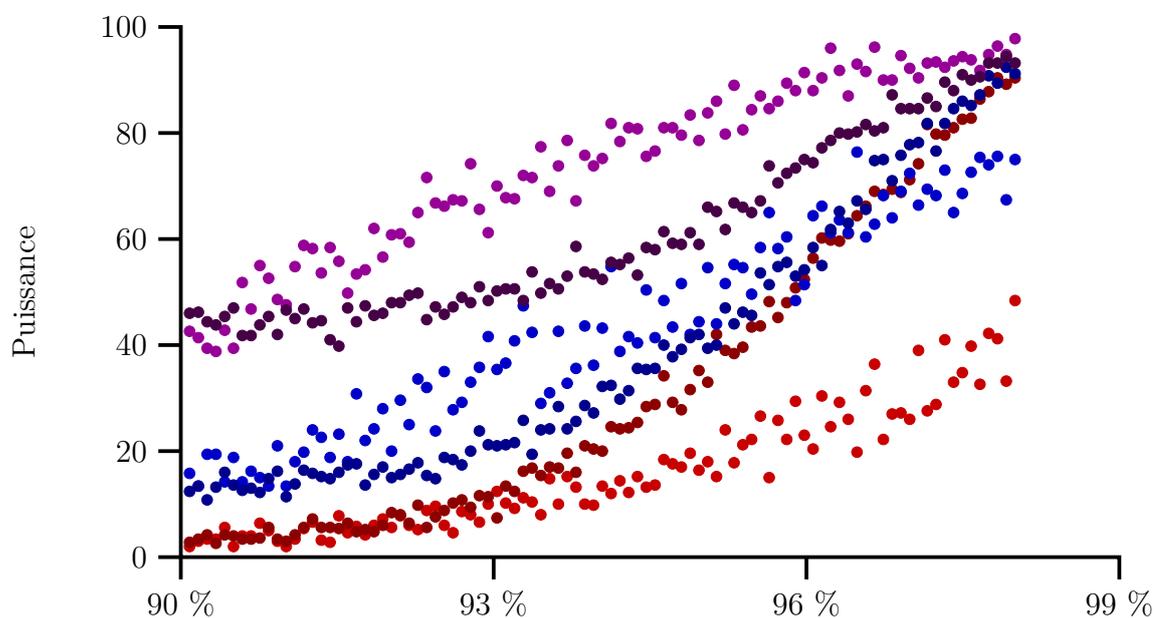
## 9.8 Analyse d'un critère mixte de survie et fatigue avec seuil de significativité pour la survie

### 9.8.1 Gehan

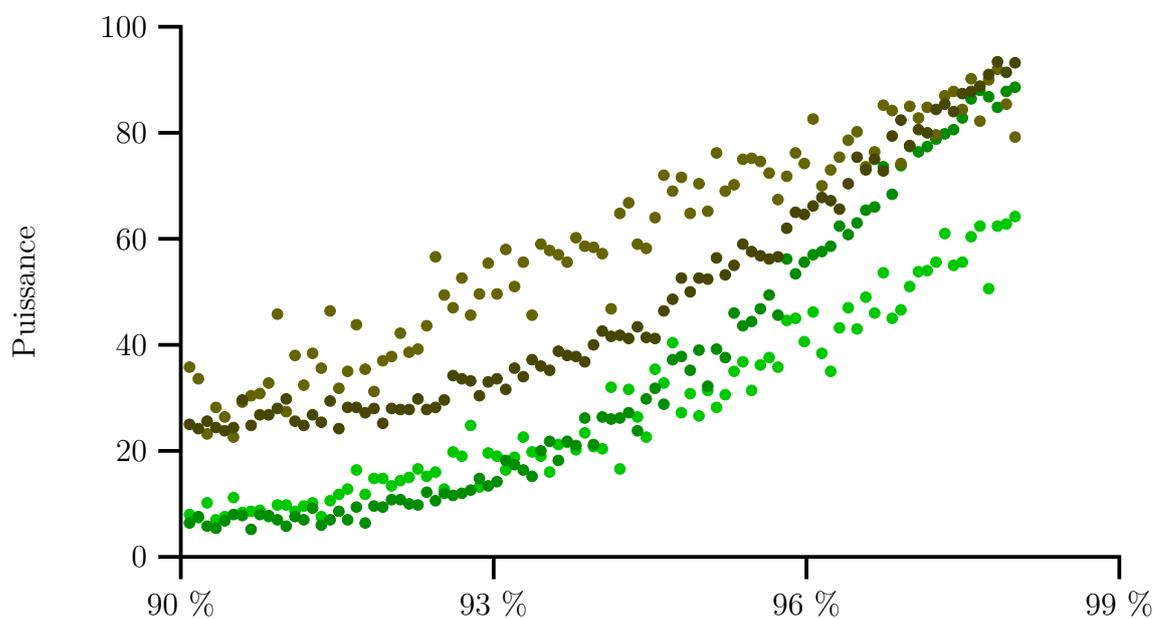
L'utilisation d'un seuil de significativité des écarts de survie assez faible (10 %) n'entraîne pas de perte de puissance significative par rapport à la méthode sans seuil de significativité, sauf pour les simulations avec un taux de réponse de 50 % ou sans amélioration des niveaux de fatigue qui présentent une baisse limitée de la puissance, P-value  $<0.05$ . Nous constatons les mêmes pertes de puissance lorsque les gains de niveau de fatigue sont faibles pour le traitement expérimental qu'avec la méthode sans seuil de significativité.

### 9.8.2 Peto

Là encore, les estimations sont totalement erronées. Les simulations indépendantes de la méthode des tirages multiples induisent une dispersion plus importante dans les distributions des statistiques des tests. De fait, la P-value se trouve largement surestimée.



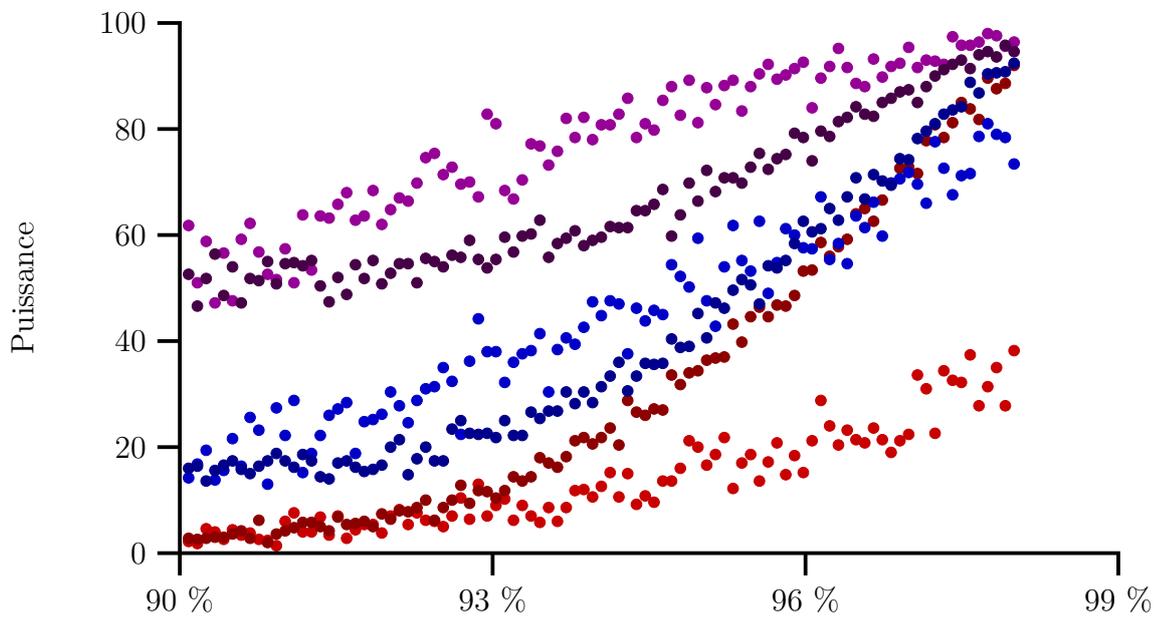
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



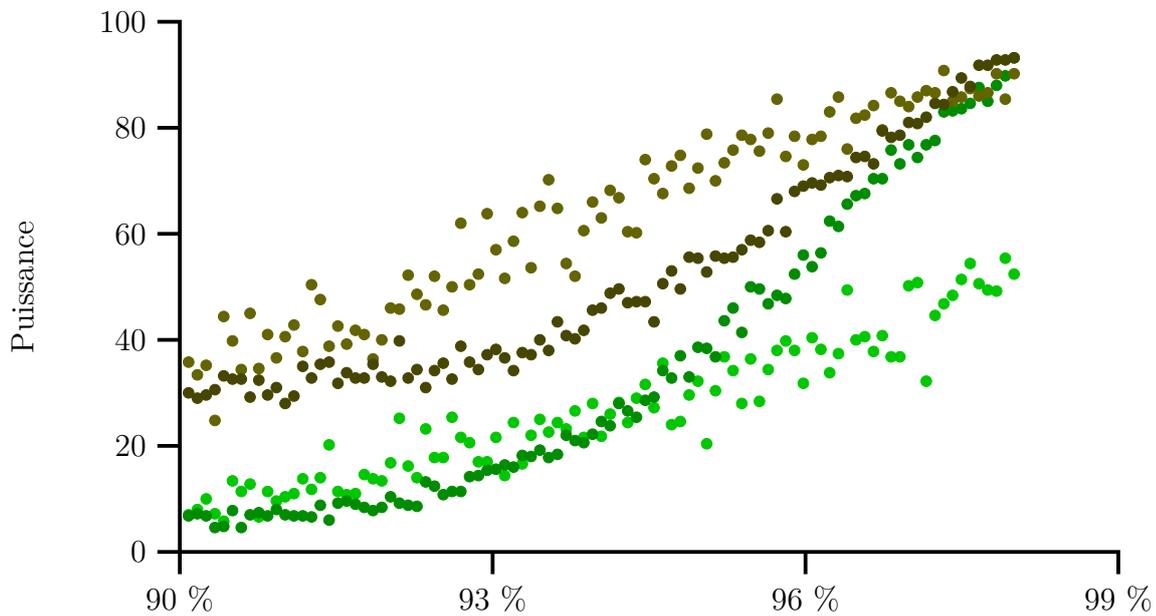
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.18 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan sans seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 50 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante



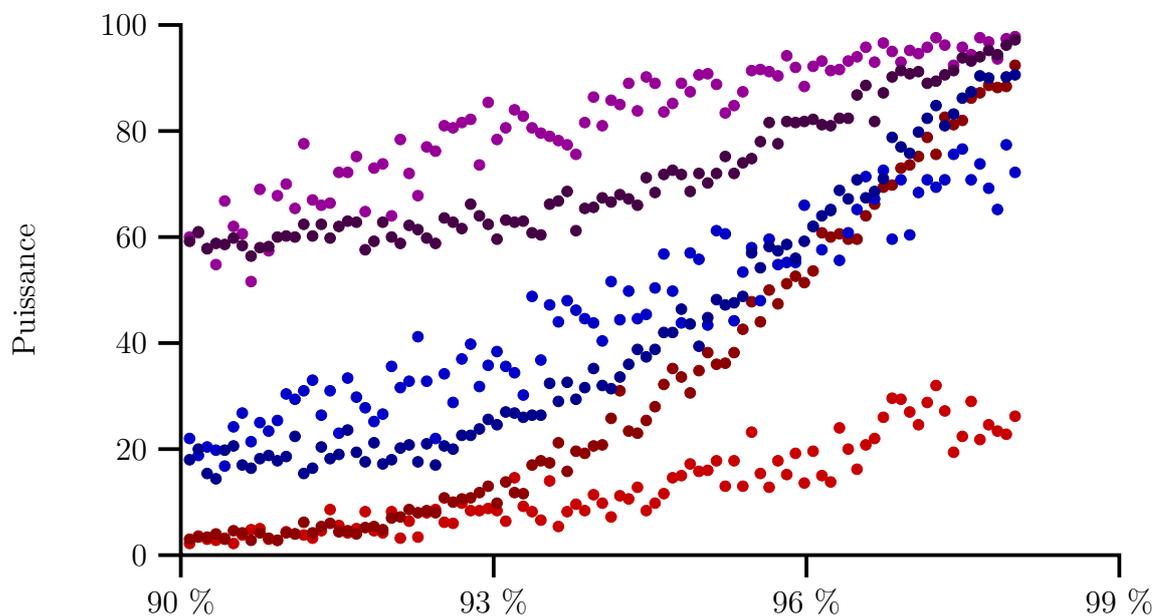
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



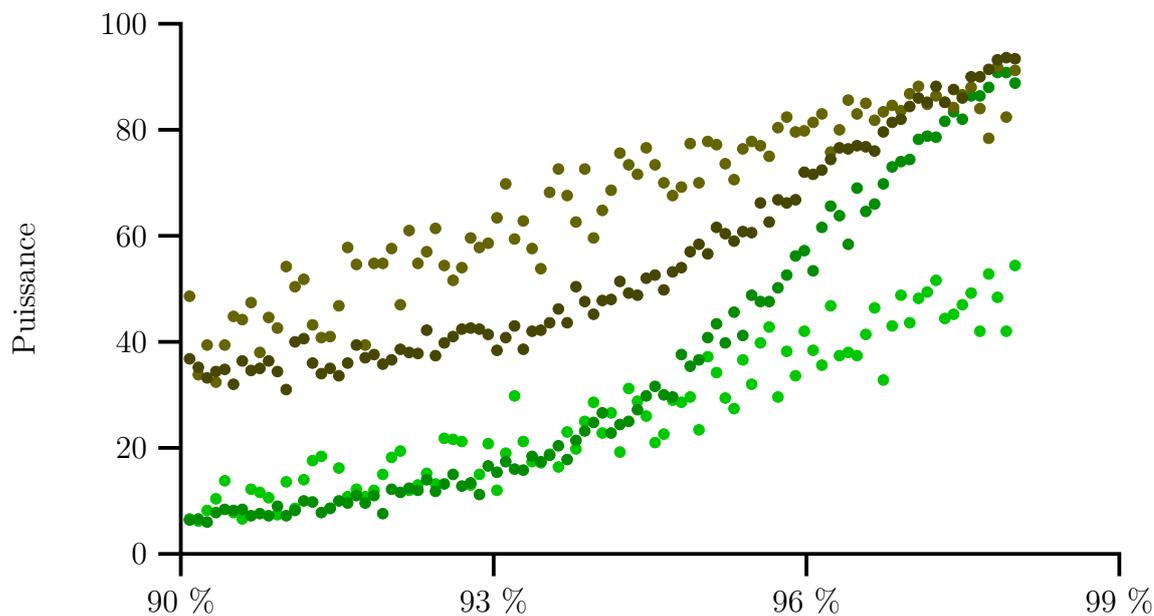
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.19 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan sans seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 40 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante



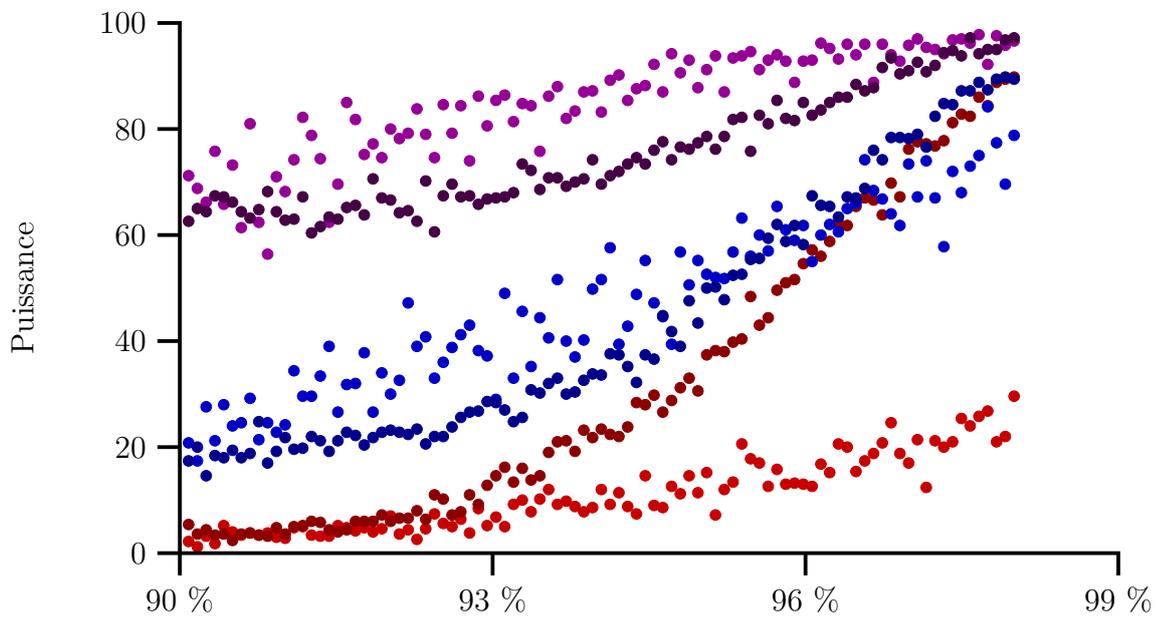
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



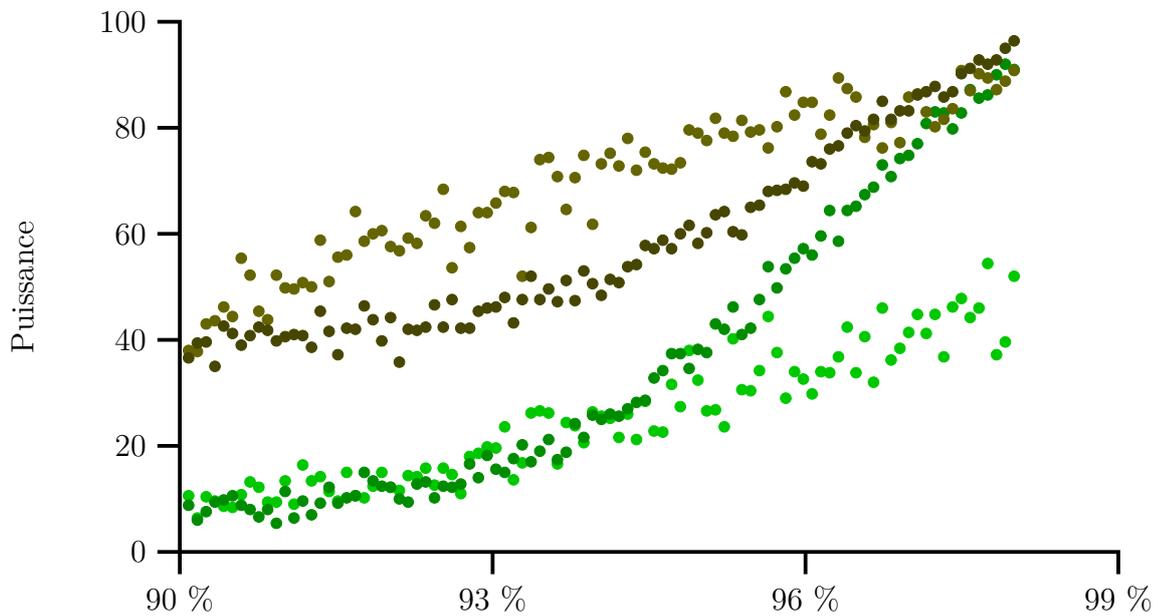
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.20 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan sans seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 30 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante



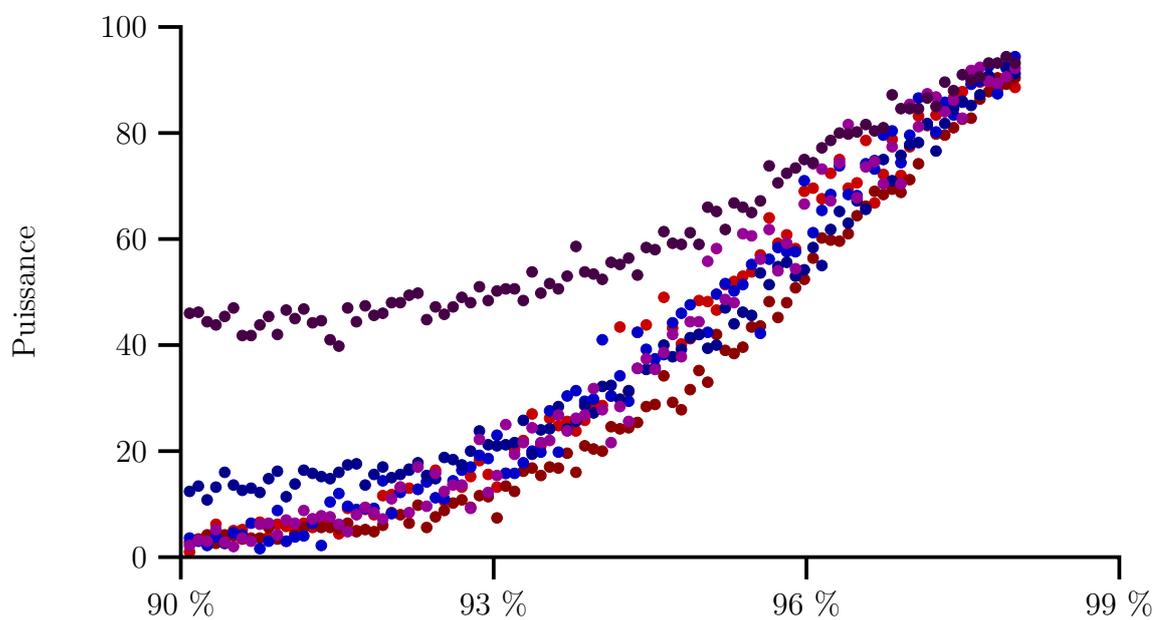
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



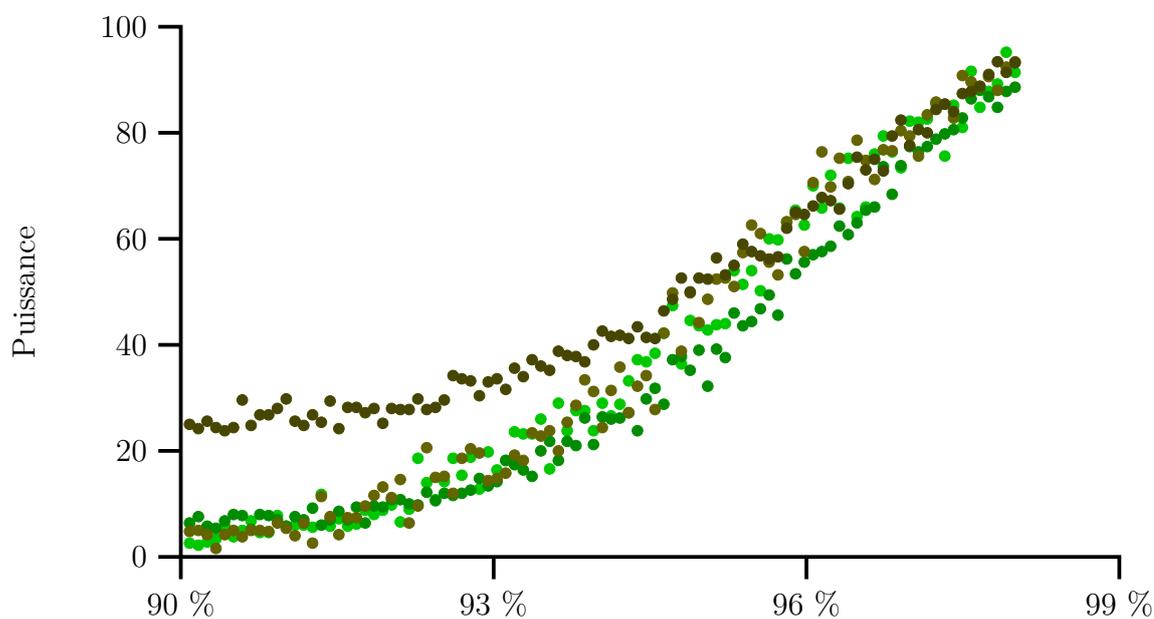
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.21 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan sans seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 20 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante



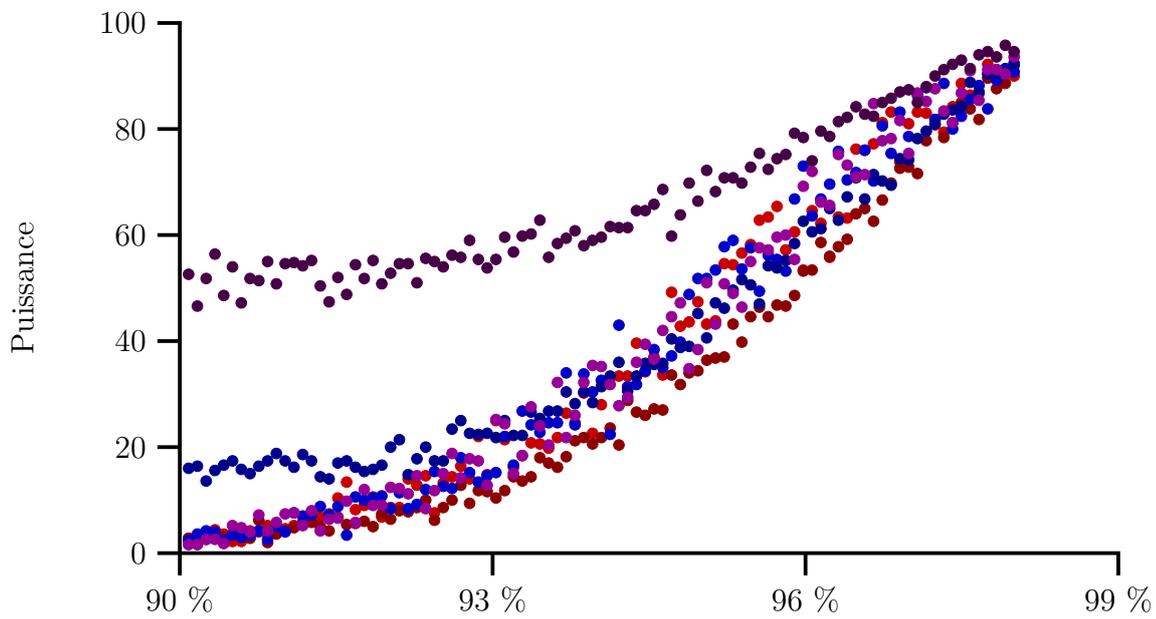
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



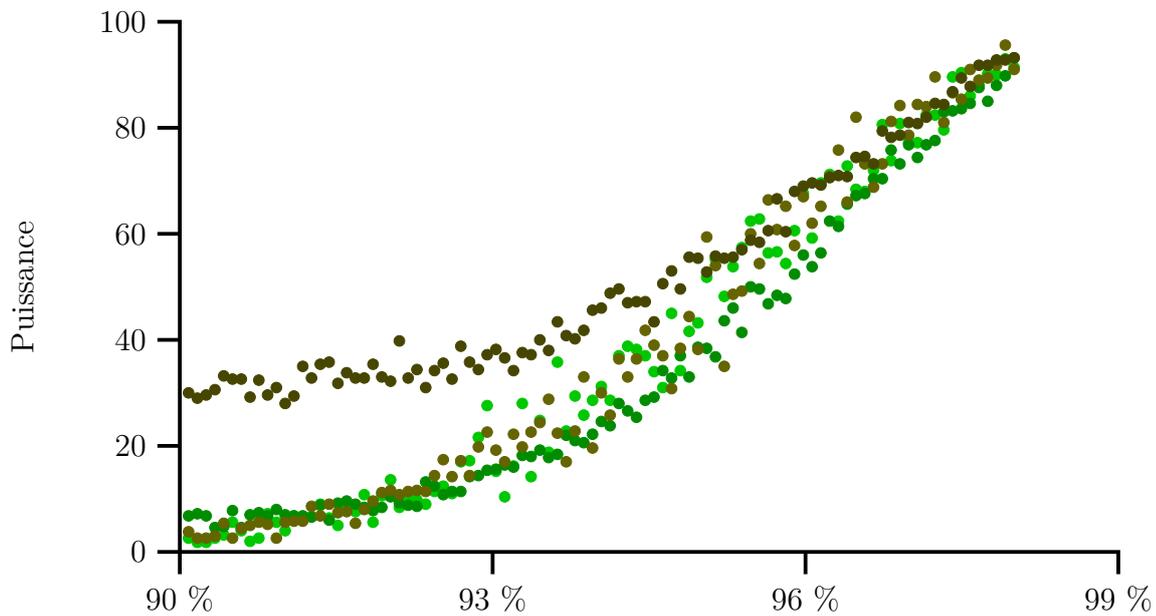
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.22 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Peto sans seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 50 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante



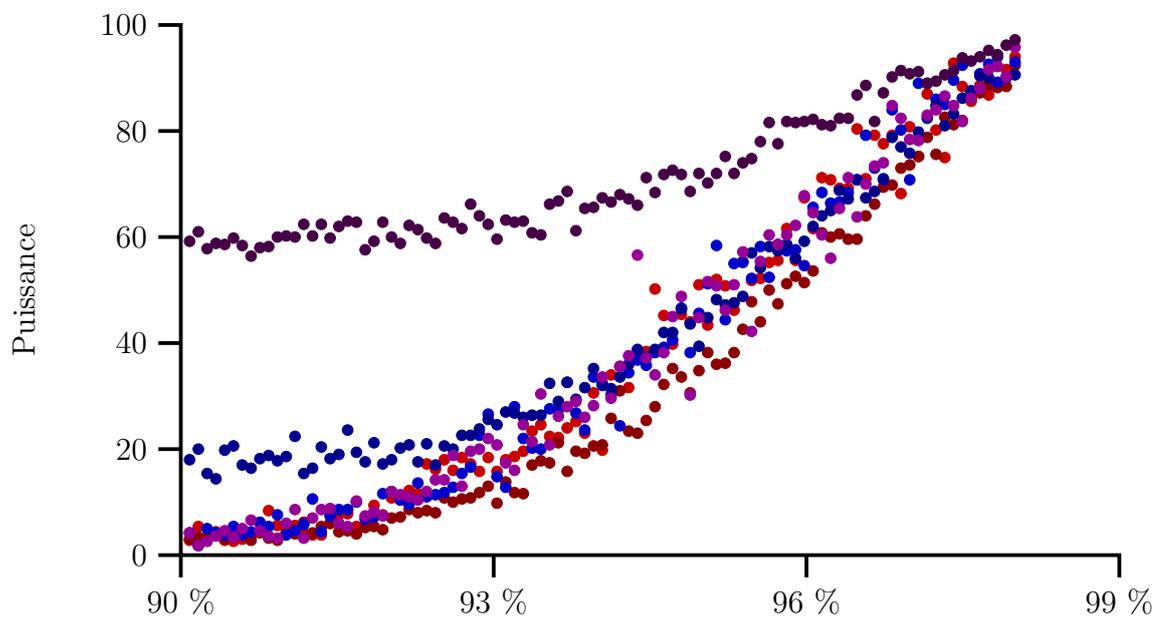
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



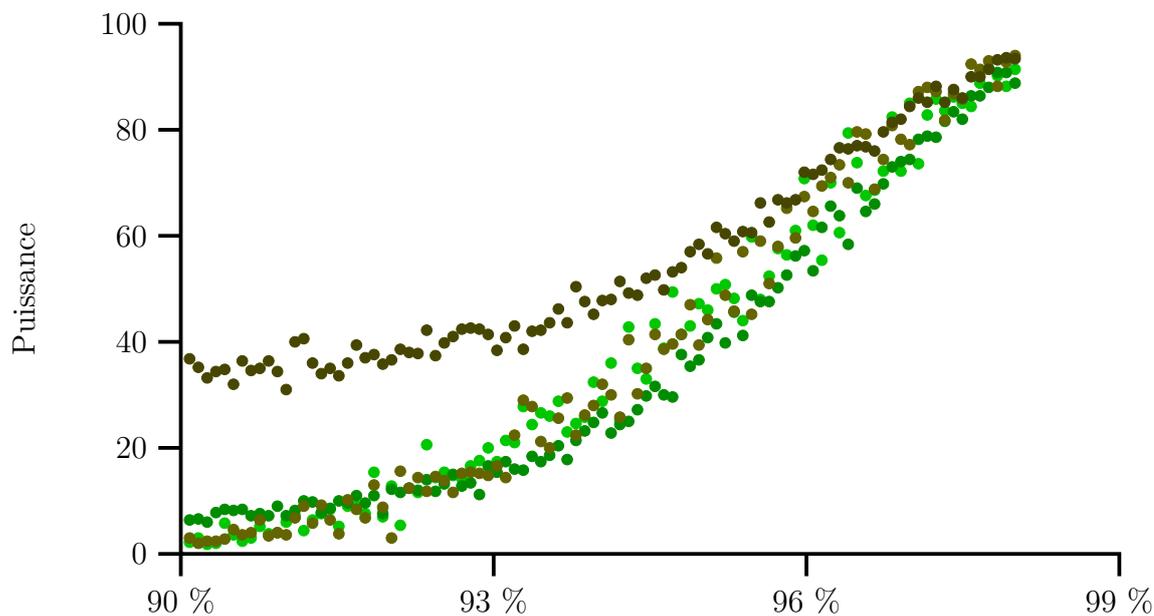
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.23 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Peto sans seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 40 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante



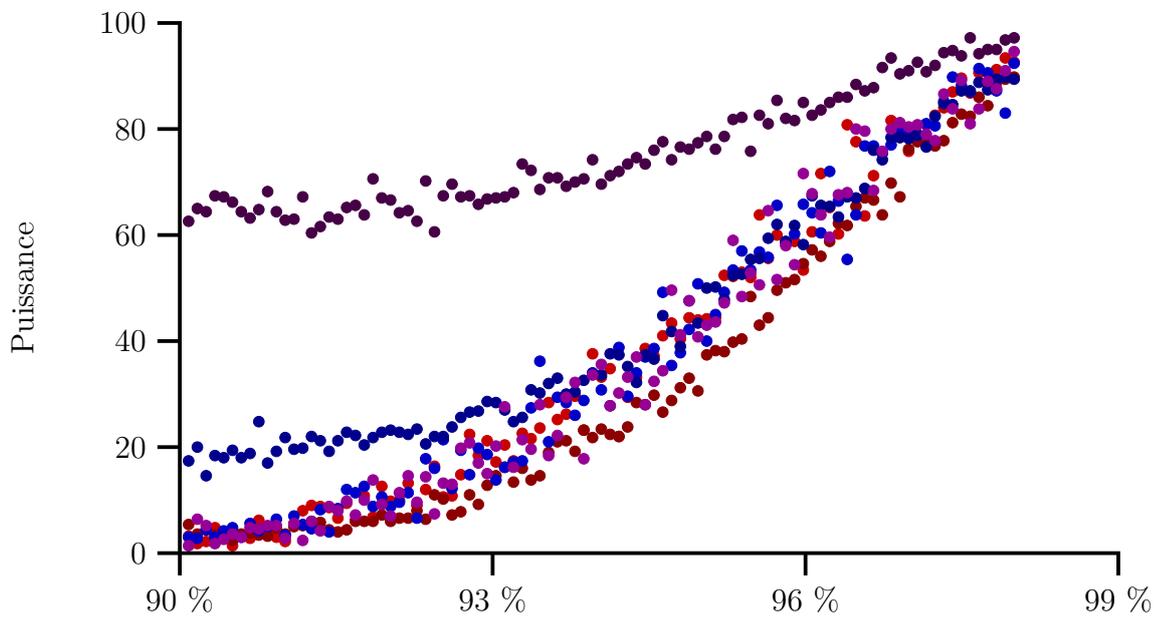
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



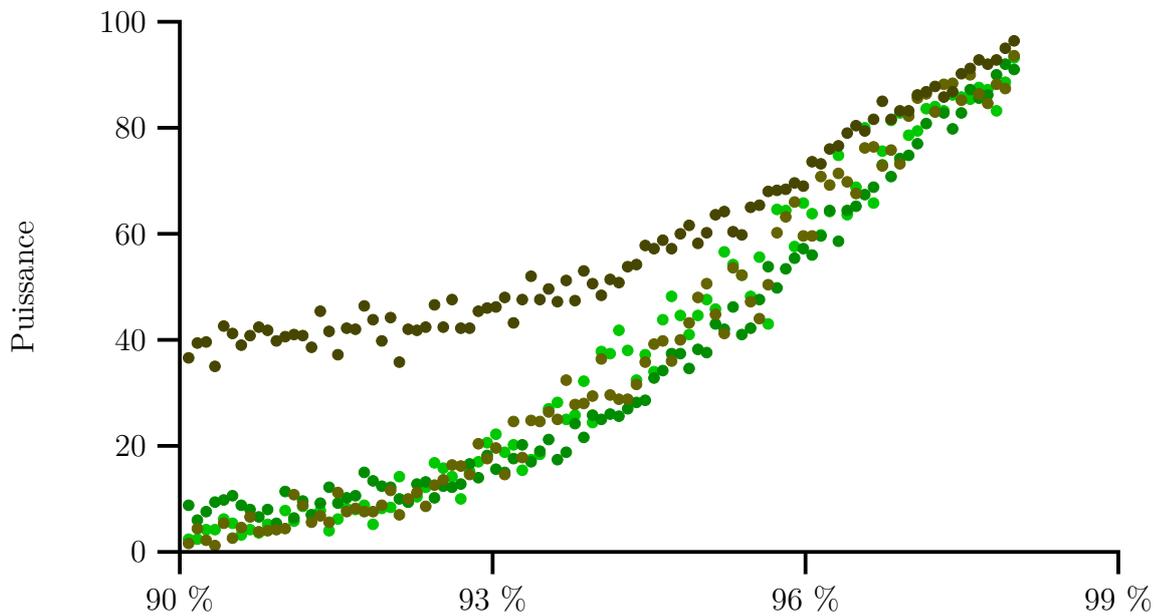
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.24 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Peto sans seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 30 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante



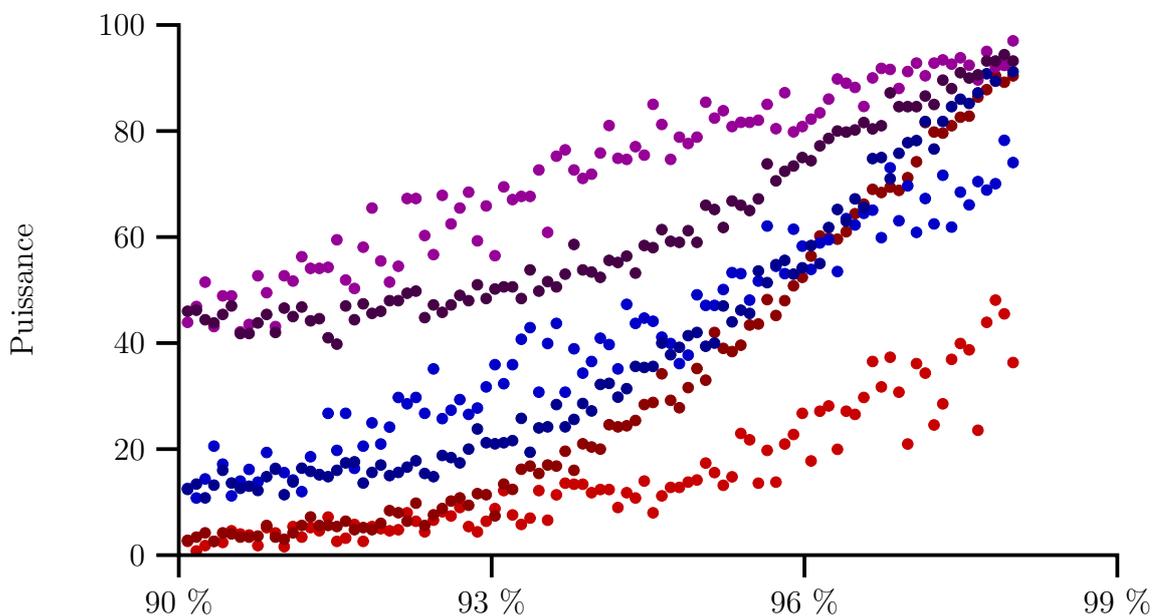
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



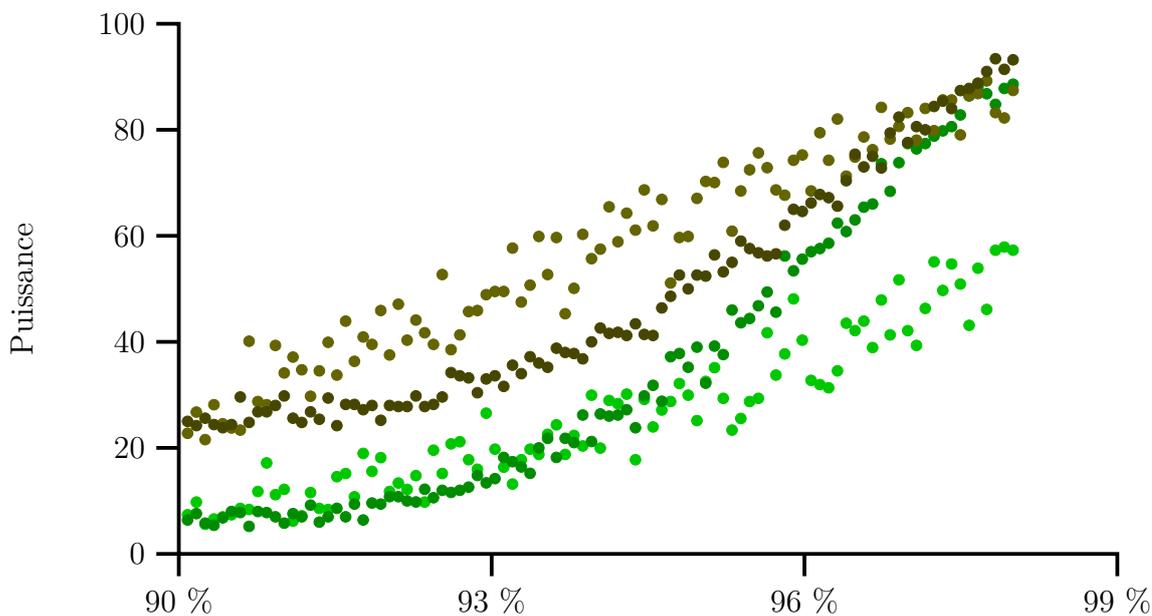
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.25 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Peto sans seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 20 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante



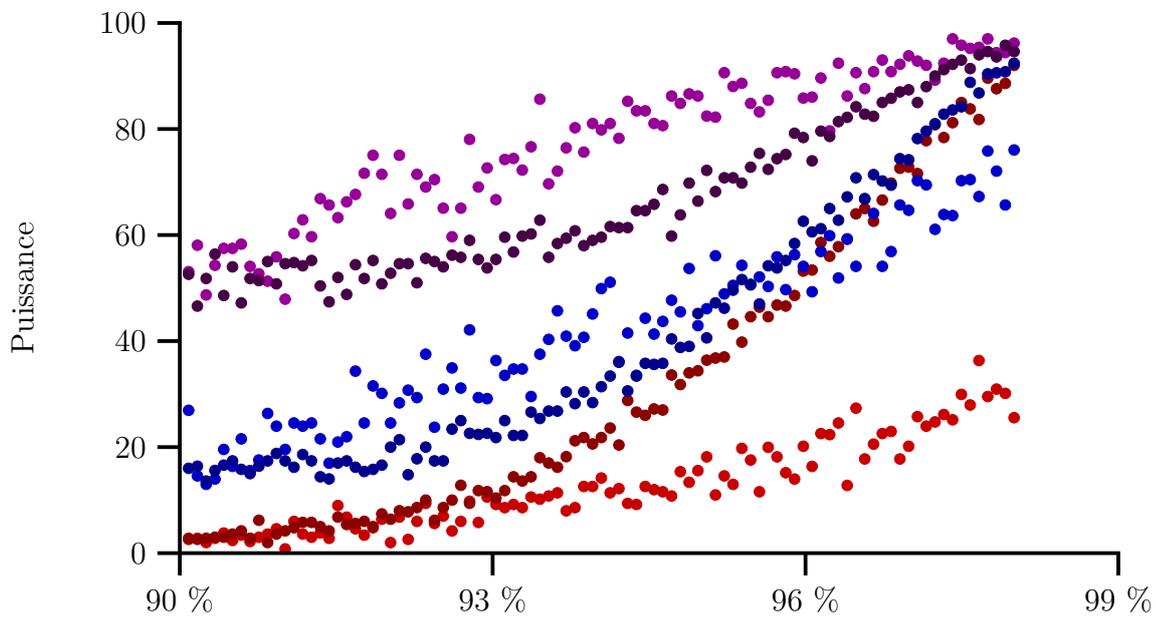
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



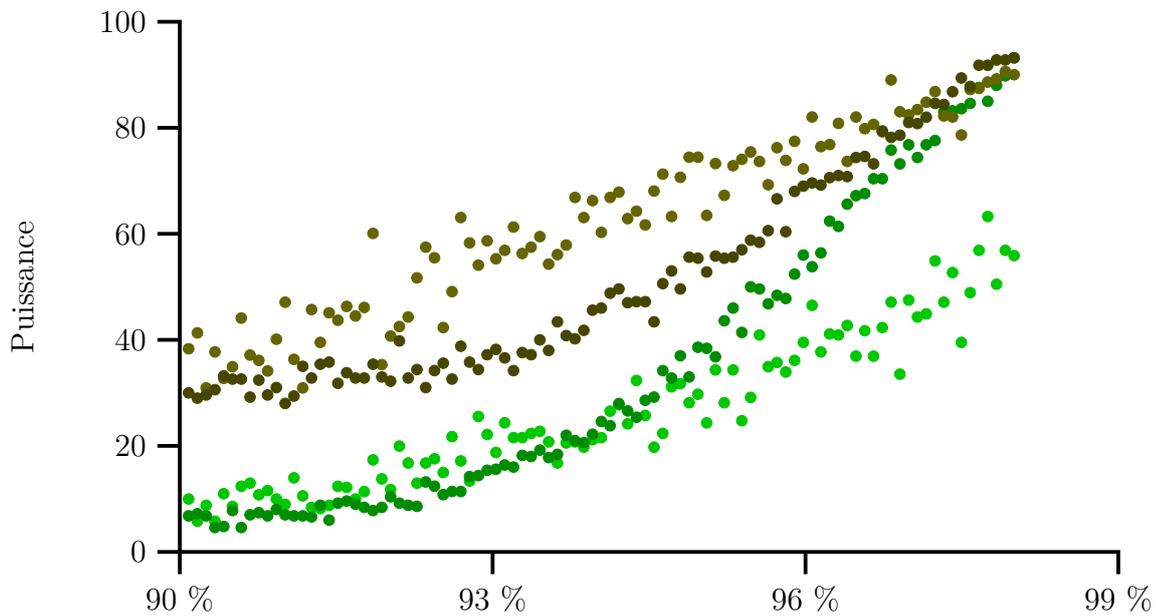
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.26 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan avec un seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 50 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante



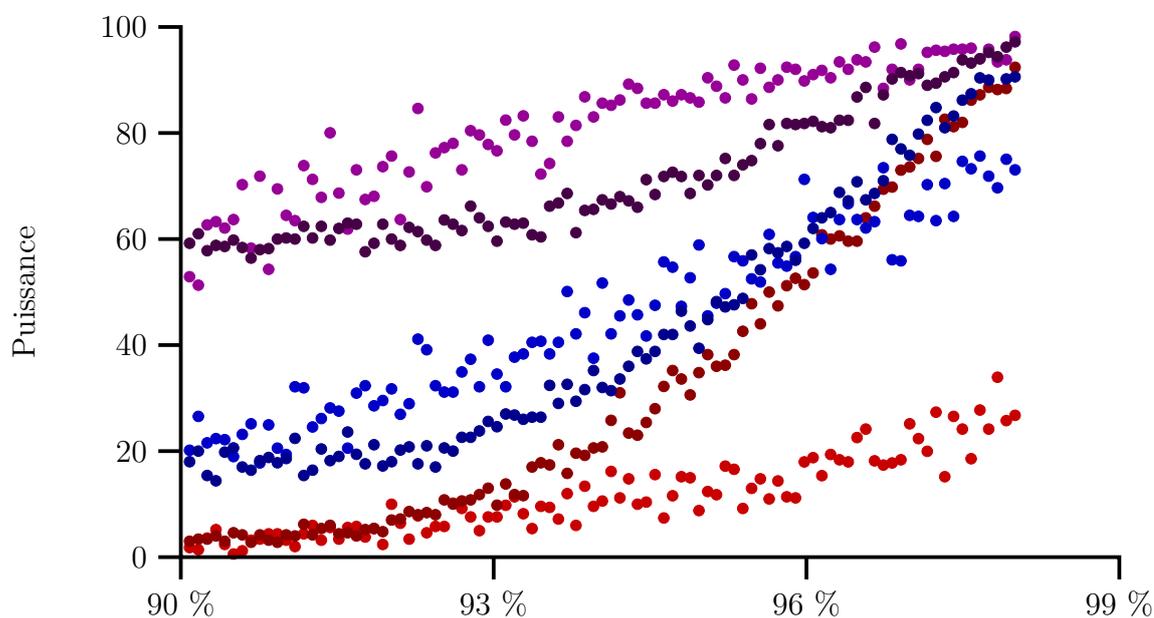
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



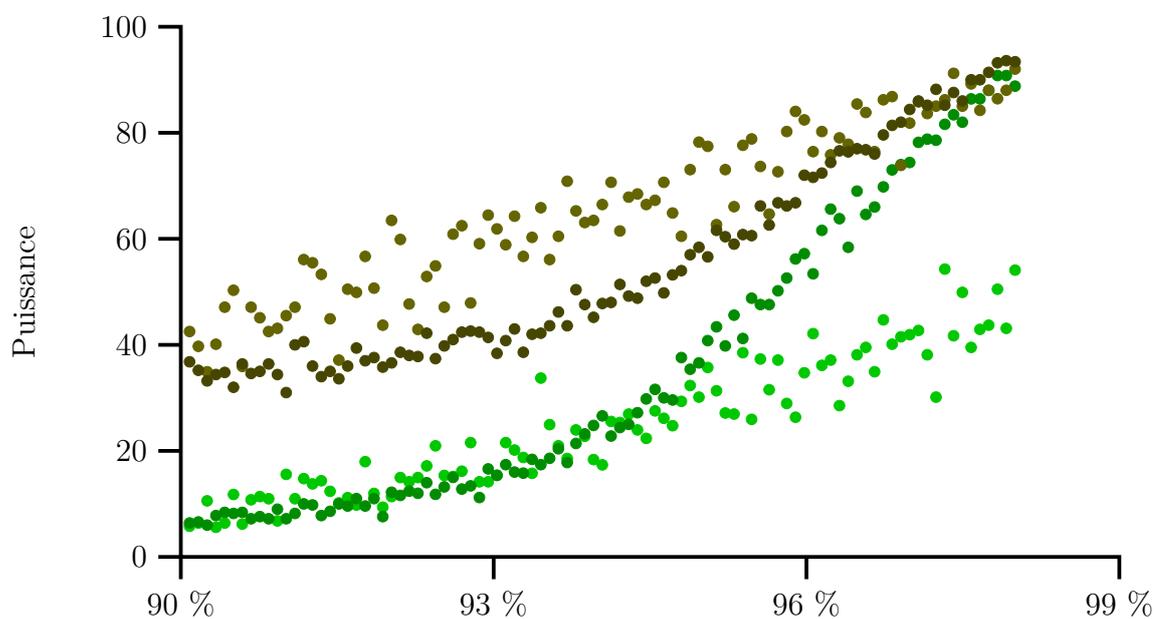
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.27 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan avec un seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 40 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante



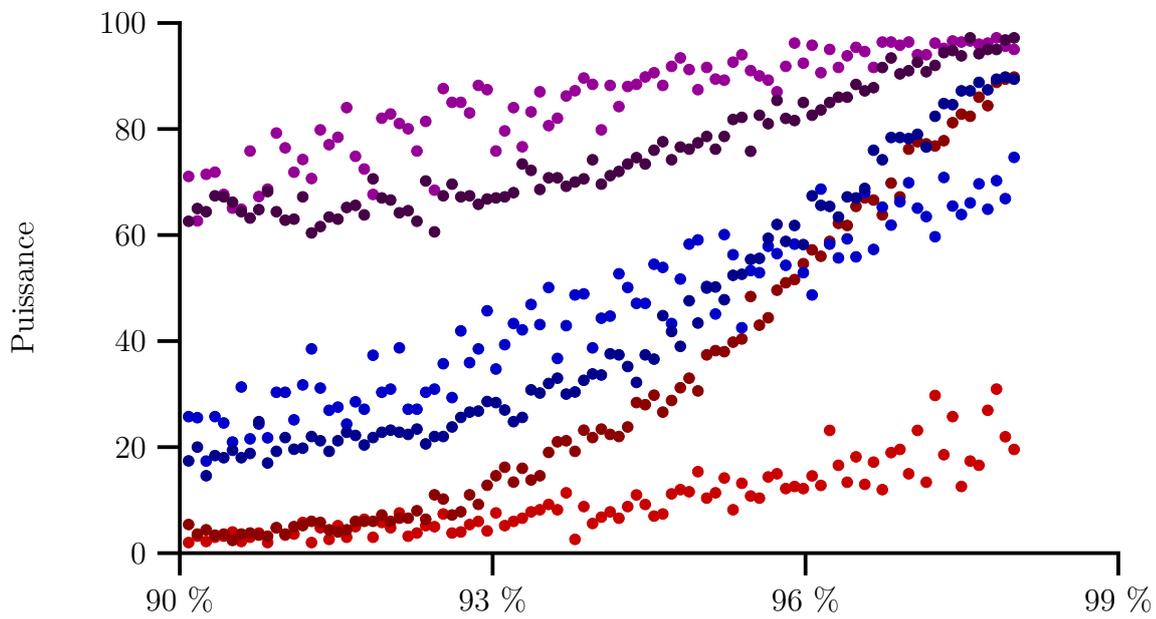
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



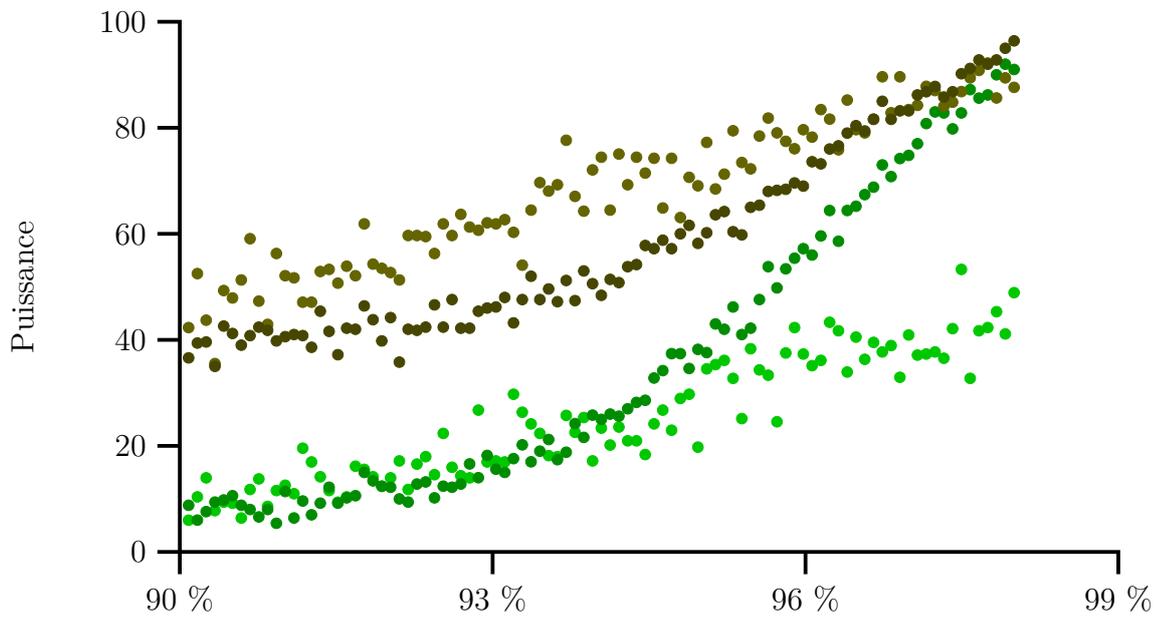
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.28 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan avec un seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 30 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante



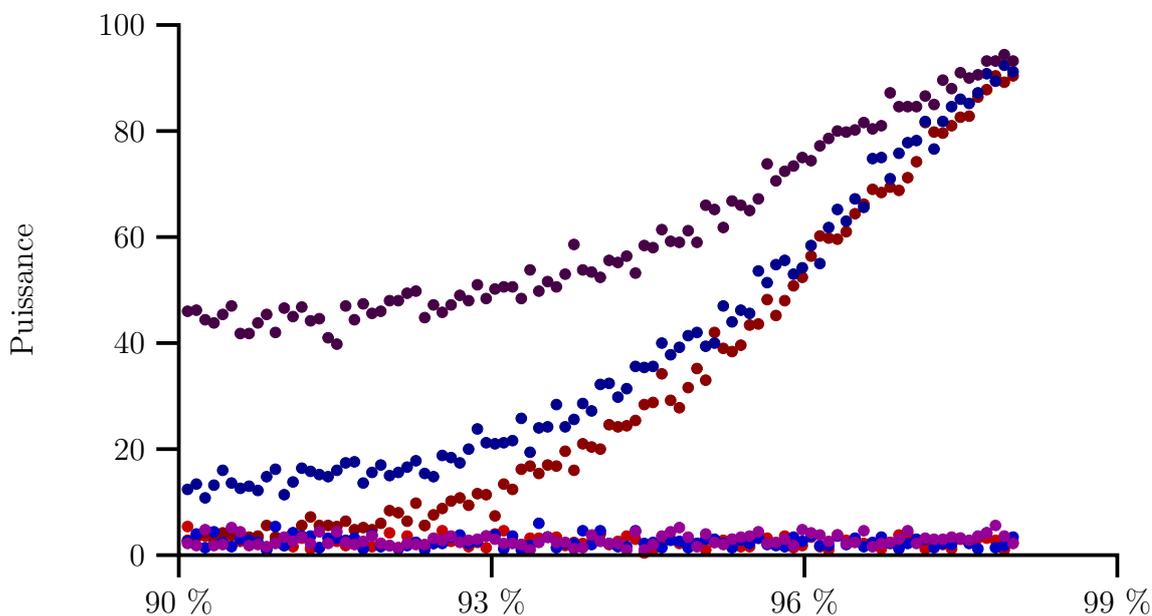
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



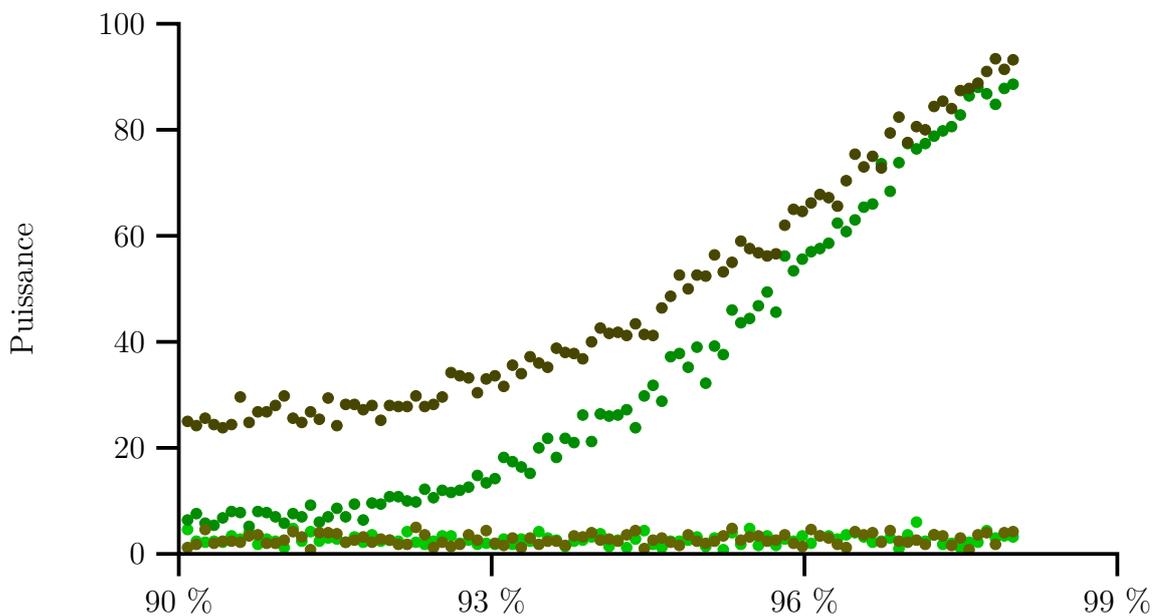
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.29 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan avec un seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 20 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante



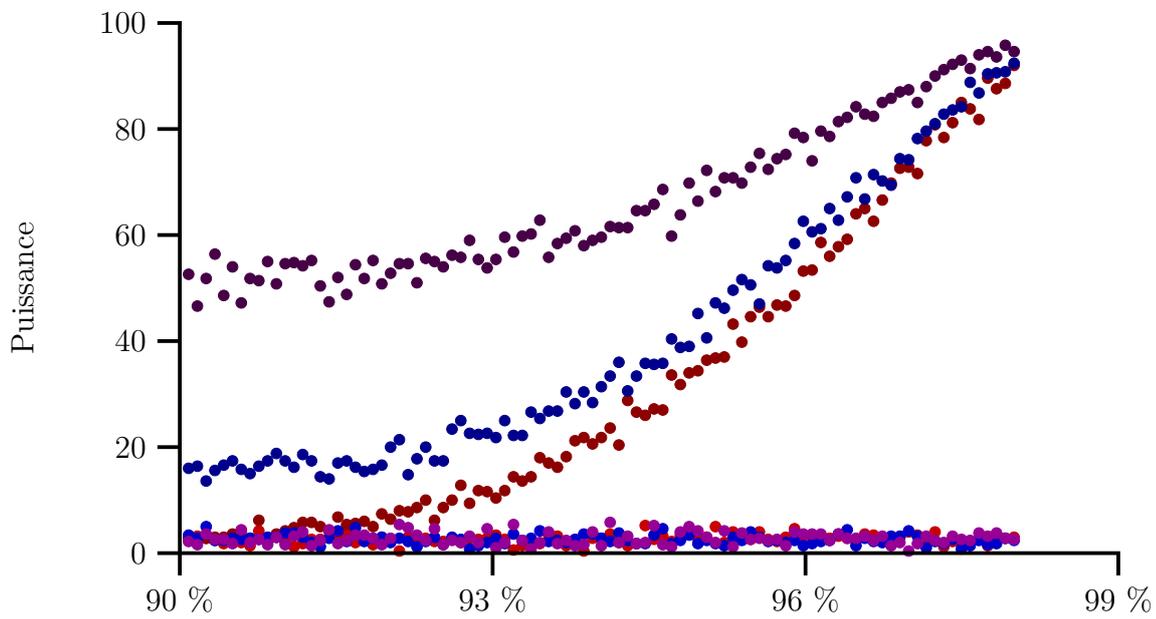
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



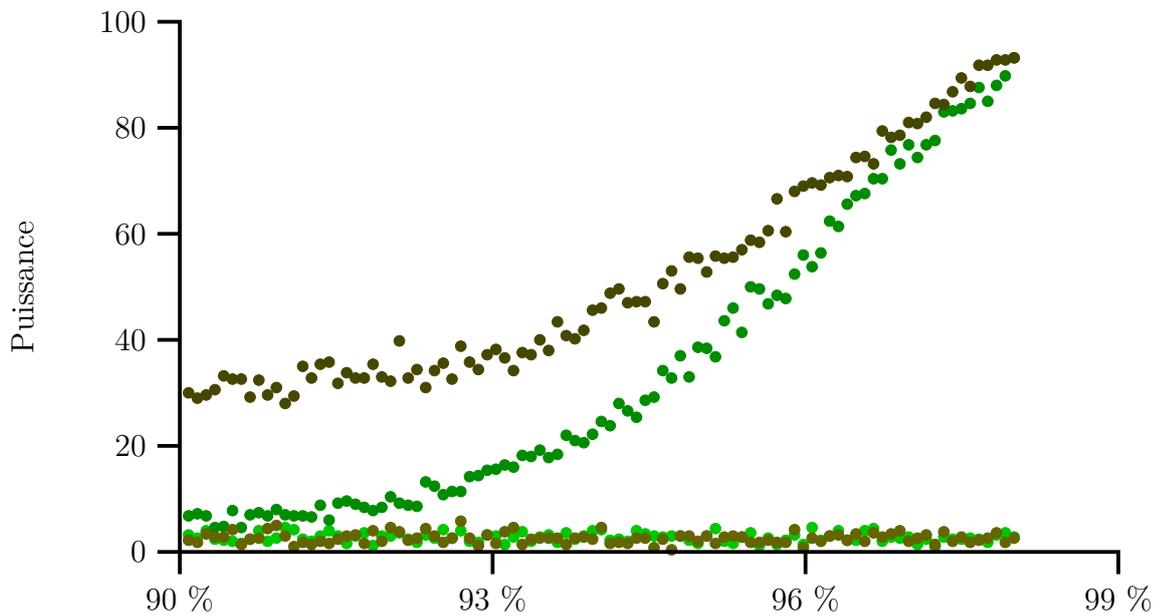
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.30 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Peto avec un seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 50 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante



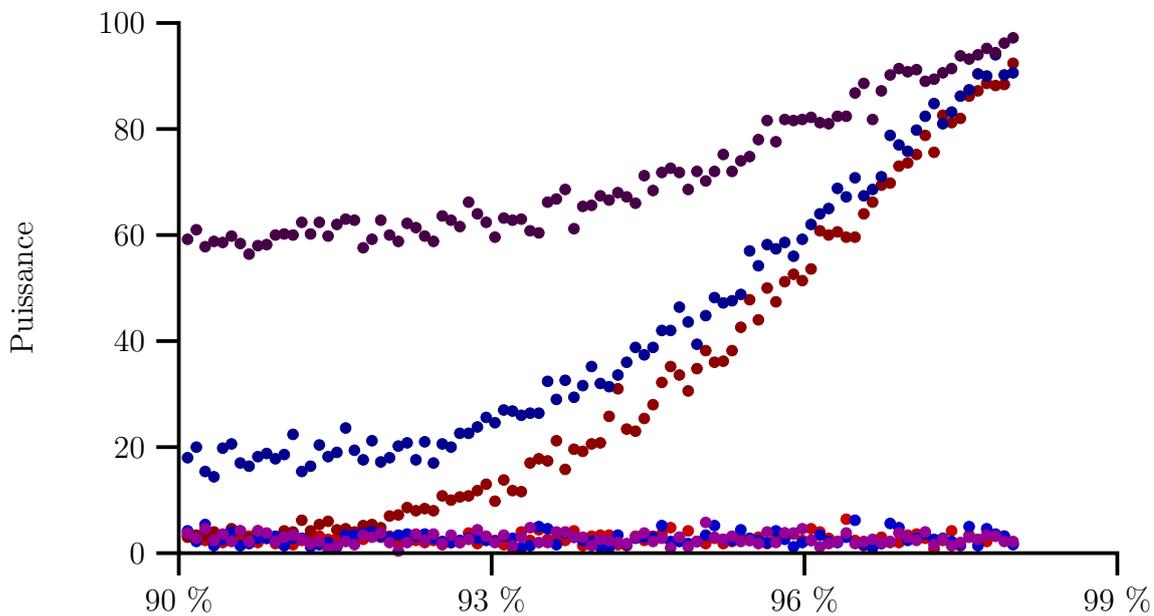
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



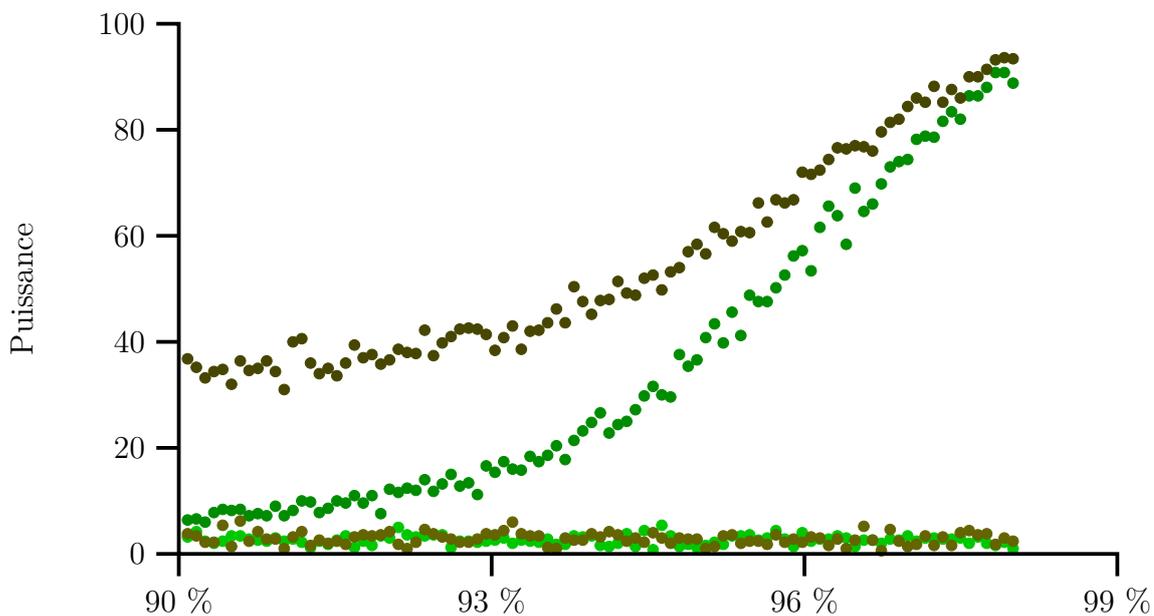
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.31 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Peto avec un seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 40 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante



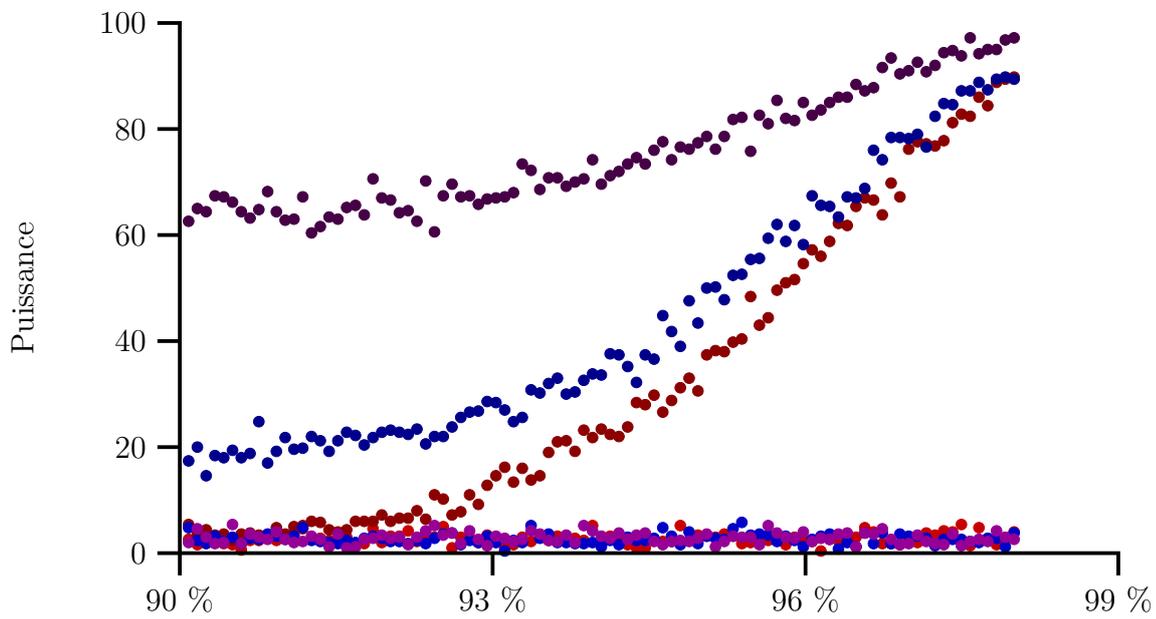
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



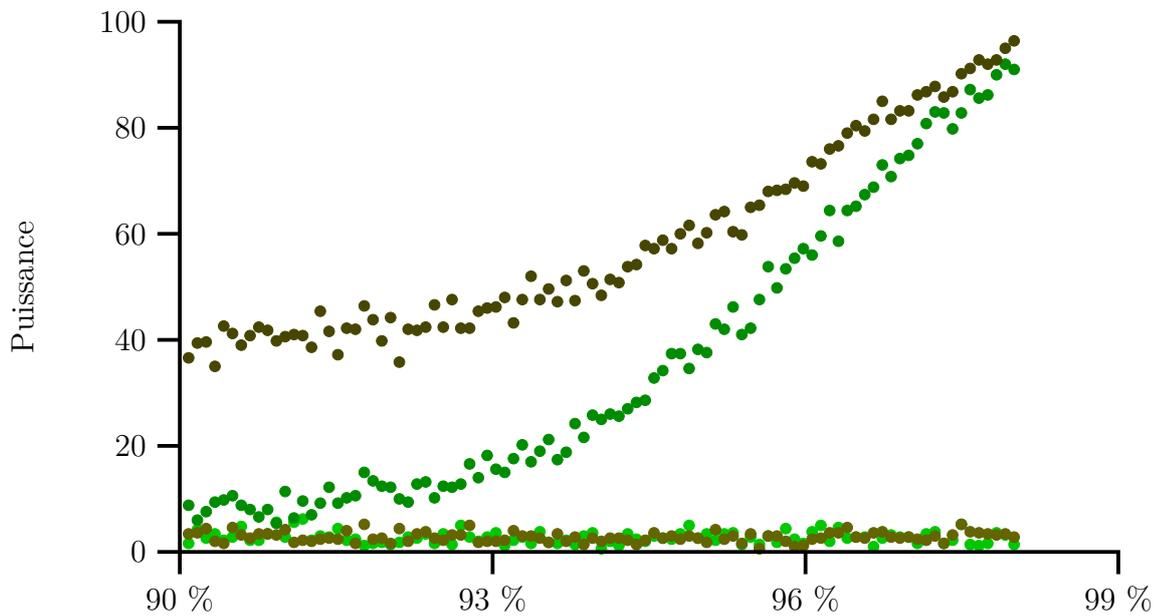
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.32 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Peto avec un seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 30 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante



Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.33 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Peto avec un seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 20 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante

## 9.9 Analyse d'un critère mixte de survie et fatigue avec seuil de significativité pour la survie par rapport à la fatigue

### 9.9.1 Gehan

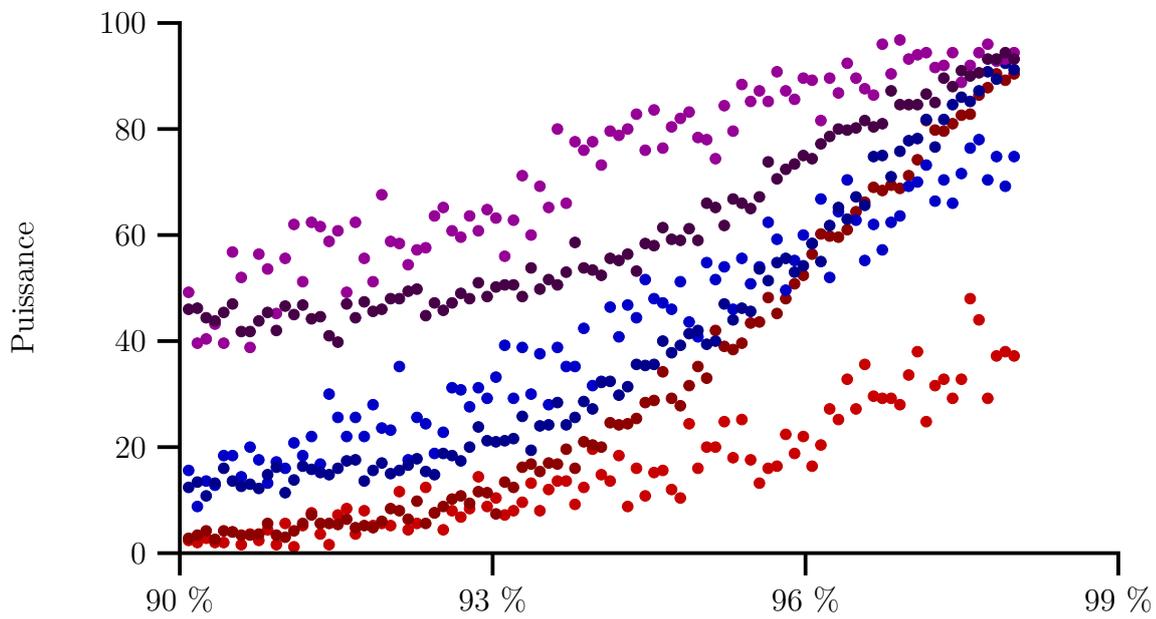
Nous constatons des résultats similaires aux premières simulations. Contrairement aux simulations utilisant un critère de jugement mixte avec un seuil de significativité où des pertes significatives de puissance étaient constatées, nous n'observons pas pour les simulations avec un taux de réponse de 50 % ou sans amélioration des niveaux de fatigue une baisse significative de la puissance. Par rapport à la méthode classique, des pertes de puissance sont observées lorsque, pour le traitement expérimental, les gains de niveaux de fatigue sont faibles.

### 9.9.2 Peto

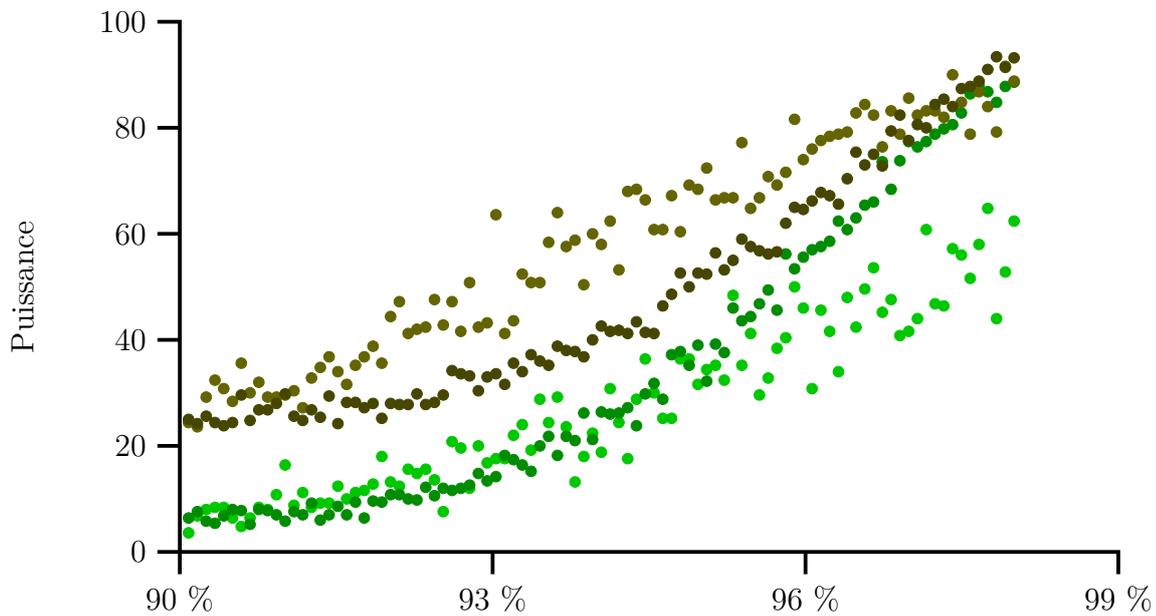
Les résultats sont également erronés pour ce critère composite et sont semblables à ceux obtenus avec le critère composite sans seuil de significativité pour les différences de survie.

## 9.10 Conclusions

Pour le premier et le dernier critère composite, la méthode de Gehan propose une alternative crédible à la méthode classique, avec des gains de puissance, dès lors que la différence de fatigue excède 50 points ou si les gains de survie à 9 ans n'excèdent pas 2.5 points. La méthode de Peto n'est pas à exclure. Elle pourrait même, dans des conditions d'estimation normale de la P-value par la méthode Bootstrap, produire des performances meilleures que la méthode de Gehan en termes de puissance. Des études supplémentaires plus restreintes sur la méthode de Peto, avec une estimation de la P-value par la méthode Bootstrap, sont envisagées pour déterminer les bénéfices potentiels de cette méthode par rapport à la méthode de Gehan. Quelle que soit la méthode utilisée, le seuil de 80 % de puissance ne semble pas atteignable avec des hypothèses de bénéfice du traitement expérimental crédible. Une augmentation du délai de recrutement et du nombre de patients inclus est envisagée pour pouvoir atteindre un tel objectif.



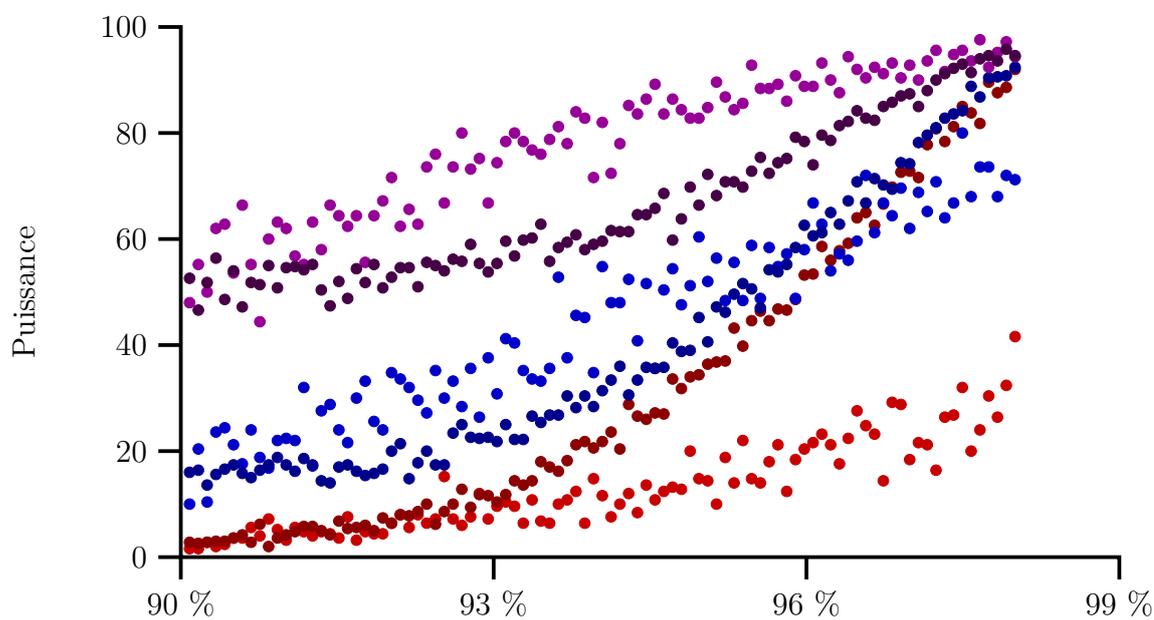
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



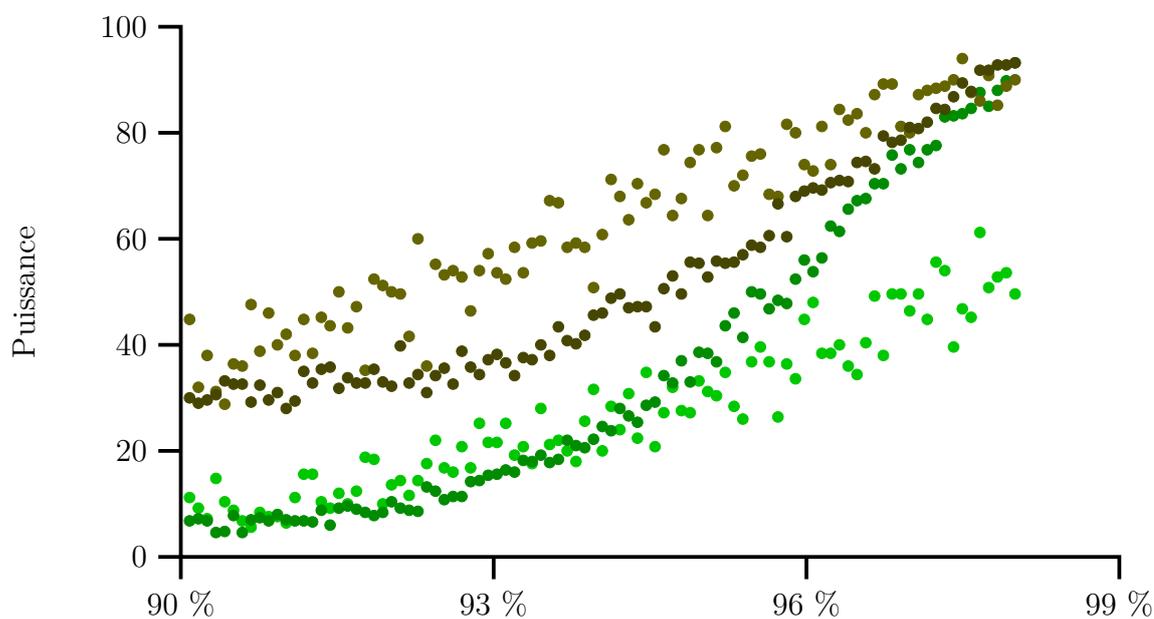
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.34 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan avec un seuil de priorité et celles de la méthode classique avec 50 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante



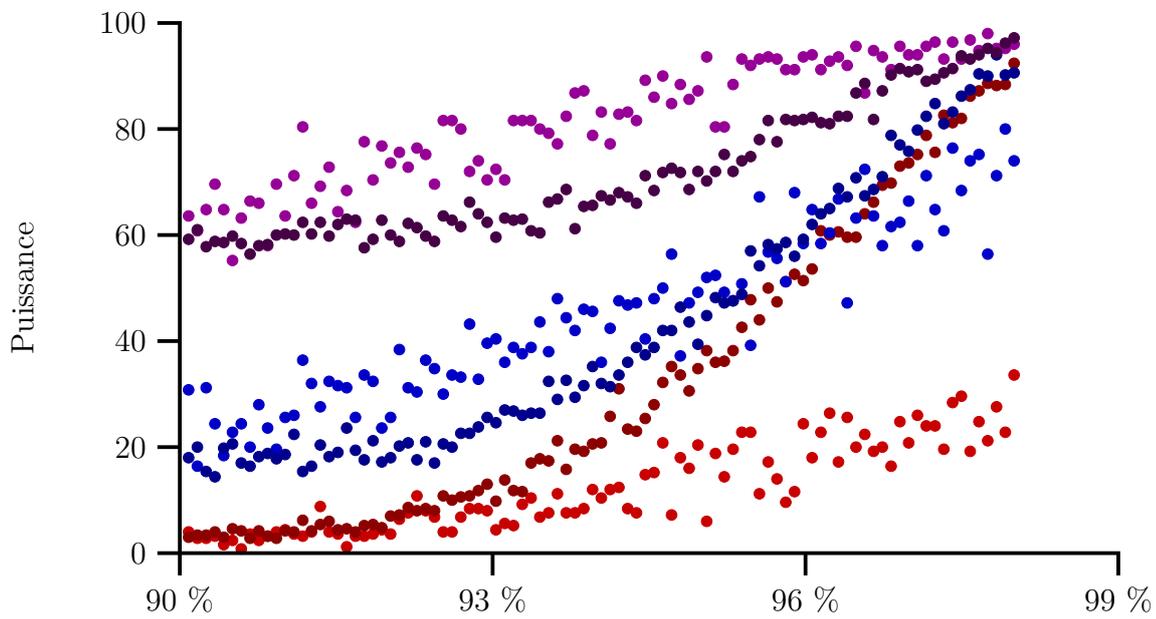
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



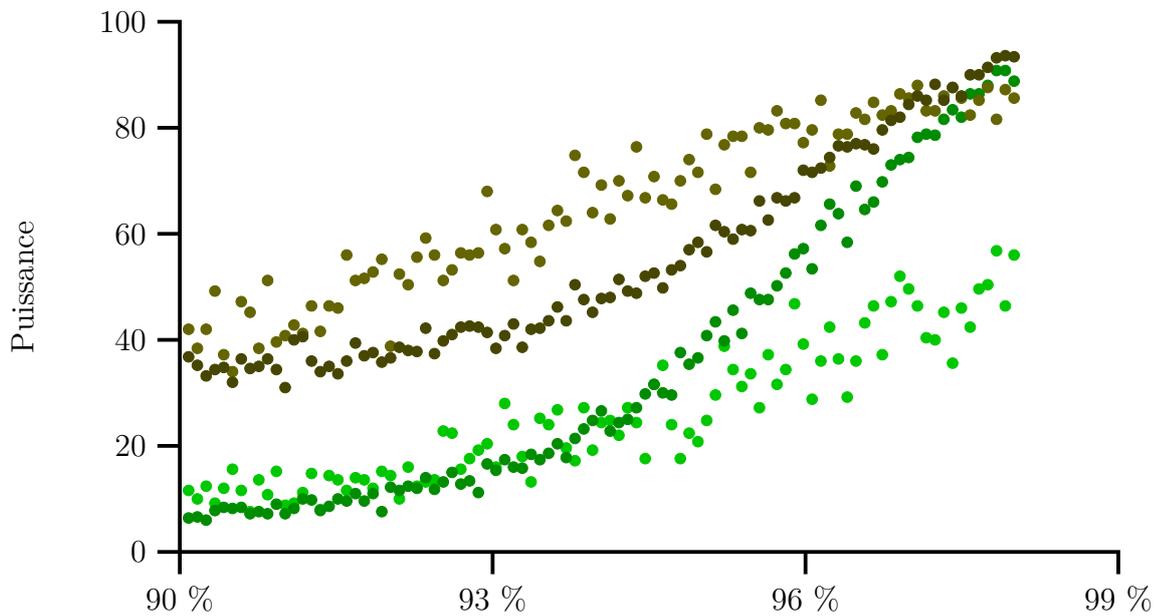
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.35 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan avec un seuil de priorité et celles de la méthode classique avec 40 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante



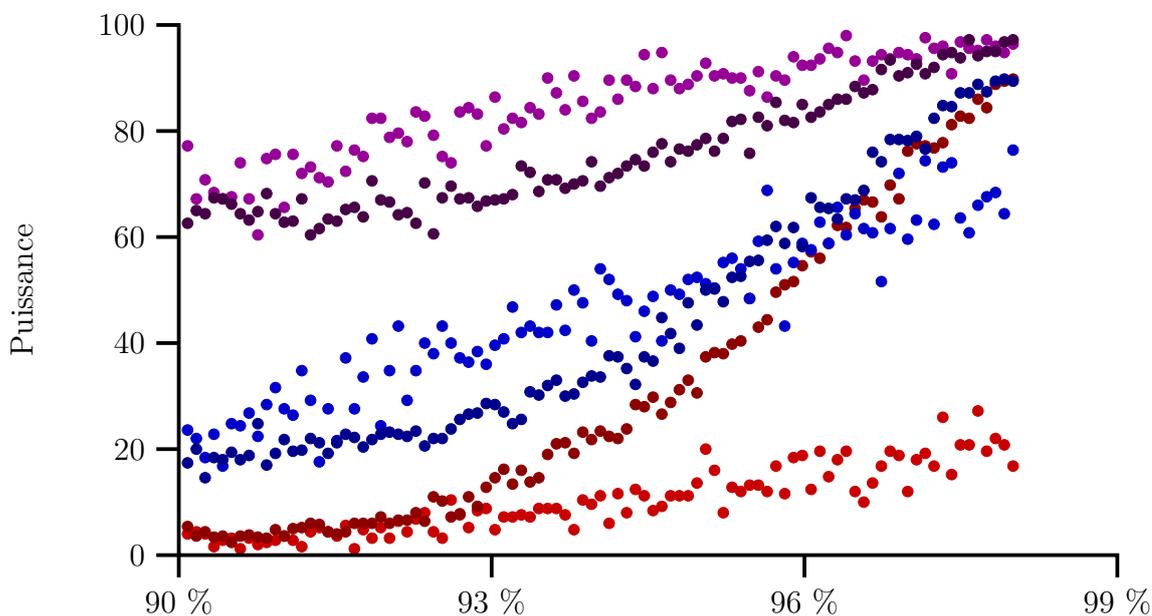
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



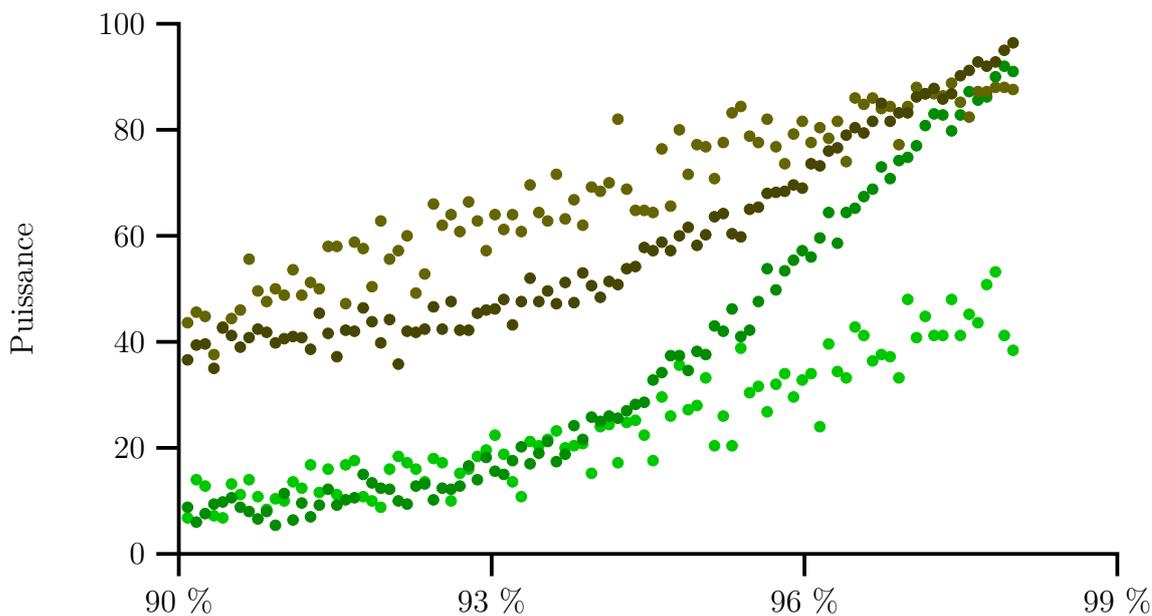
Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.36 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan avec un seuil de priorité et celles de la méthode classique avec 30 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante



Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental



Taux de survie théorique à 9 ans du groupe expérimental

Différence de niveau de fatigue (points)	0	1,7	3,3	5,0	6.6
Méthode classique	●	●	●	●	●
Méthode des paires généralisées	●	●	●	●	●

FIG. 9.37 : Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan avec un seuil de priorité et celles de la méthode classique avec 20 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante

# Troisième partie

## Discussion

## Chapitre 10

### La fatigue

#### 10.1 Introduction

La compréhension des phénomènes liés à la fatigue dont se plaignent les survivants d'un lymphome est un point essentiel avant la mise en place de mesures d'accompagnement adéquates visant à la prévenir ou à en réduire l'intensité. Pour cela, nous disposons de deux populations : les survivants d'un LH et les survivants d'un LNH. Elles possèdent plusieurs atouts pour permettre d'expliquer les niveaux de fatigue. Le premier atout tient au fait que ces deux pathologies ont de nombreuses similitudes. Toutes deux se développent dans les ganglions lymphatiques et sont issues de la dégénérescence d'un lymphocyte. Le deuxième atout réside dans le fait que ces deux populations présentent des niveaux de fatigue très différents. Toutefois, cette comparaison présente un inconvénient majeur : ces deux populations ont des âges très différents au moment du diagnostic.

#### 10.2 Les facteurs influençant la fatigue

À l'intérieur des deux populations, une grande partie des variations observées des niveaux de fatigue s'explique par la présence de problèmes de santé, liés directement ou non à la maladie et/ou au traitement. Par ailleurs, la fatigue post thérapeutique persistante pendant deux à trois ans est fortement prédictive d'une fatigue chronique à long terme. Ainsi, même si certains patients retrouvent un niveau de fatigue normal après le traitement, une grande majorité garde un niveau de fatigue élevée. Les caractères socio-démographiques des survivants d'un lymphome n'expliquent qu'une petite partie des variations observées. Nous constatons des différences majeures dans l'impact des pathologies psychologiques entre les survivants d'un LH et les survivants d'un LNH. Ces derniers sont fortement impactés par l'anxiété et, dans une moindre mesure, par la dépression. À l'inverse, les survivants d'un LH ne montrent aucun impact de l'anxiété sur leurs niveaux de fatigue et une forte augmentation de ceux-ci lorsque les survivants sont déprimés. La différence ne s'arrête pas là, puisque chez les survivants d'un LH, les niveaux de fatigue ne baissent pas complètement,

une fois sortis de l'état dépressif. Cette différence majeure doit pouvoir s'expliquer par la différence d'âge au diagnostic. En effet, le dépistage d'un cancer chez des personnes jeunes doit probablement plus impacter des projets de vie, tels que la remise en cause de l'achat d'une maison (surcote sur l'emprunt) ou la difficulté à se réinsérer dans la vie professionnelle avec toutes les conséquences financières que cela peut engendrer. Il est également possible qu'étant donné leur plus jeune âge, les survivants d'un LH soient moins armés pour affronter de telles difficultés. Des recherches en ce sens devraient être menées avec l'utilisation de questionnaire spécifique à l'évaluation du niveau de dépression. Le Symptom Check List 90 (SCL-90) est un auto-questionnaire de 90 items conçu pour évaluer de manière rapide, sensible et objective la détresse psychologique et le profil psychopathologique d'un sujet à partir de neuf échelles symptomatiques dont une échelle d'anxiété et une échelle de dépression. Ce questionnaire peut être utilisé de manière itérative afin de suivre l'évolution d'un sujet. [169] Le Structured Clinical Interview for DSM-III-R patient version (SCID-I/P) est un schéma d'un interview structuré à destination du patient permettant d'envisager un diagnostic d'anxiété, de modification de l'humeur, de pathologie psychosomatique, de syndrome de stress post-traumatique. [170] Le questionnaire HADS est un auto-questionnaire permettant identifier les sujets susceptibles de présenter un trait anxieux ou dépressif. [171]. Cela permettrait de vérifier s'il existe une différence importante du niveau de dépression entre les deux populations. À l'intérieur de ces populations, aucun effet lié au traitement n'a été observé, pas même pour les patients ayant reçu de plus fortes doses de chimiothérapie, notamment en raison d'une rechute.

### 10.3 L'évolution du niveau de fatigue dans le temps

Les observations, bien qu'effectuées sur des enquêtes transversales, montrent de grandes différences dans l'évolution du niveau de fatigue entre les survivants d'un LH et les survivants d'un LNH. Si les survivants d'un LNH semblent hériter d'un niveau de fatigue élevée après leur traitement, celui-ci reste stable jusqu'à 70 ans. Après quoi, on observe une dégradation de leur niveau de fatigue. Une dégradation après 70 ans ne semble pas incompatible avec ce qu'il pourrait être observé dans la population générale.

Toutefois, les résultats obtenus lors de la comparaison entre les survivants d'un LH et les survivants d'un LH nécessiteraient, pour être confirmés, la réalisation d'une étude longitudinale. En effet, les considérations liées au temps sont toujours fragiles quand elles ne sont étudiées qu'à travers une enquête transversale. En particulier, les conditions de vie et les pratiques alimentaires (accroissement de la prévalence de l'obésité) ont fortement évolué depuis les années 60. Les travaux pénibles sont mieux réglementés et plus d'attention est portée à l'ergonomie des postes de travail. Il n'est donc pas possible d'exclure avec certitude que la dégradation que l'on attribue au recul vis-à-vis du traitement chez les survivants d'un LH ne soit qu'un artefact d'un mode de vie passé.

La validation de ce résultat par une étude longitudinale se heurte tout de même à un problème majeur, il n'est pas certain qu'une telle enquête sur une période aussi longue

permette de confirmer ces observations. En effet, dans les études précédentes de QdV chez les survivants d'un LH, le taux de participation passait de 70 % à 40 % en quatre ans [79], de 80 % à 39 % en cinq ans [172] et 82 % à 46 % en sept ans [173]. Les pertes d'informations sont importantes et les durées d'études sont bien inférieures à la période de 20 à 25 ans nécessaire pour permettre l'observation des écarts avec le temps. On peut donc craindre des pertes bien plus importantes sur une telle période.

## 10.4 Conclusions

Dans le chapitre 1, nous avons formulé neuf hypothèses sur l'origine de la fatigue chez les survivants d'un LH. Nous pouvons faire le bilan des connaissances acquises.

Première hypothèse : le cancer a endommagé un ou plusieurs organes avec son infiltration. La fatigue devrait être présente avant même le début du traitement. Dans pareil cas, les survivants d'un LNH devraient présenter des dégradations du niveau de fatigue similaires à celles exprimées par les survivants d'un LH, puisque la localisation de ce cancer est la même, les organes possiblement touchés devraient être les mêmes. Par ailleurs, dans les deux cas les cellules cancéreuses sont d'anciens lymphocytes. Or nos observations ont permis de montrer que les survivants d'un LNH étaient moins fatigués que les survivants dans LH. Cette hypothèse apparaît donc comme peu plausible.

Deuxième hypothèse : la radiothérapie a endommagé un organe comme le cœur, car la tumeur était située à proximité. Les conséquences des dommages occasionnés peuvent survenir rapidement ou longtemps après, les seconds cancers au niveau des zones irradiées. Aucun effet lié à la radiothérapie chez les survivants d'un LH ou d'un LNH n'a été noté. Par ailleurs, la radiothérapie ne présentait pas d'effets significatifs, même en soustrayant les problèmes de santé à l'intérieur des modèles prédictifs du niveau de fatigue. Cette hypothèse apparaît également comme peu probable.

Troisième hypothèse : la chimiothérapie a endommagé un ou plusieurs organes comme les reins ou le cœur, en raison de la toxicité des produits utilisés. La fatigue arrive juste après la fin du traitement et reste présente. Cette hypothèse reste valable, puisque chez les survivants l'incidence de certaines pathologies, comme les maladies cardiaques, est plus importante que dans la population générale. Toutefois, toutes ces pathologies n'apparaissent pas pendant ou immédiatement après le traitement. Cette hypothèse permet d'expliquer une grande partie du niveau élevé de fatigue chez certains survivants, mais ne peut pas expliquer à elle seule tout l'excédent de fatigue observé chez les survivants d'un LH.

Quatrième hypothèse : la chimiothérapie a détruit un grand nombre de cellules. Localement les cellules souches ont subi un grand nombre de divisions. La fatigue apparaît à long terme quand les cellules souches auront épuisé la totalité de leur potentiel de divisions. De fait, il y aura moins de cellules pour effectuer une même tâche et celles-ci s'épuiseront plus vite. Cette hypothèse est séduisante, car elle expliquerait la dégradation progressive observée chez les survivants d'un LH après les quatre années qui suivent l'arrêt du traitement. Dans un pareil cas, les patients ayant reçu plus de cycles de chimiothérapie ou avec une chimio-

thérapie plus intensive devraient présenter des niveaux de fatigue plus élevés. Ceci n'a pas été observé, ni dans la littérature ni dans notre étude. En particulier, cet effet devrait être particulièrement visible chez les patients ayant rechuté, ce qui n'a pas non plus été observé. Cette hypothèse ne correspond donc pas aux observations.

Cinquième hypothèse : la chimiothérapie a endommagé le système immunitaire. Les patients subissent de petites infections à répétition qui, comme nous l'avons vu, entraînent nécessairement un surplus de fatigue. Cette hypothèse est intéressante, car les survivants présentent en excès certaines pathologies infectieuses. Toutefois, l'impact observé de ces maladies sur le niveau de fatigue est négligeable. Il nous faut donc supposer que c'est la multiplication de maladies anodines, voire sans symptômes apparents, qui entraîne à terme une sollicitation excessive du système immunitaire, liée à son manque de réactivité dans les premiers instants de l'infection. Toutefois, cette hypothèse n'explique pas les différences observées entre les survivants d'un LH et d'un LNH, puisque l'importance de l'immunodéficience observée chez les survivants d'un LNH est supérieure à celle observée chez les survivants d'un LH [174].

Sixième hypothèse : le patient souffre d'un déficit de son système immunitaire et celui-ci a favorisé la survenue d'un cancer. Le patient devrait avoir des signes avant-coureurs comme une plus forte propension à être malade avant le cancer ou un peu plus de fatigue que dans la moyenne de la population. Cette hypothèse est sujette aux mêmes critiques que pour l'hypothèse cinq.

Septième hypothèse : le patient présente une pathologie latente qui est déclenchée par la maladie ou le traitement. Dans ce cas, la fatigue est présente juste après la fin du traitement et va perdurer. Rien dans la littérature ou dans nos travaux ne permet d'affirmer ou d'infirmier cette hypothèse. Nous pouvons juste remarquer que cette hypothèse est compatible avec les observations de dégradation du niveau de fatigue des survivants d'un LH.

Huitième hypothèse : les patients sont très fatigués au moment du traitement. Ils diminuent leur activité ce qui accroît leur fatigue. Ils se retrouvent enfermés dans deux cercles vicieux. Le premier est le cycle fatigue : diminution de l'activité physique et perte de force musculaire. Le deuxième est le cycle activité physique : déconditionnement ou perte d'habitude à l'effort. Les bons résultats des thérapies comportementales laissent supposer que, pour une partie des survivants, ce phénomène peut expliquer leur niveau de fatigue. Nous pouvons également remarquer que cette hypothèse serait parfaitement compatible avec les observations de dégradation progressive du niveau de fatigue. Il est également possible que l'arrêt de l'activité physique chez des sujets plutôt jeunes entraîne de plus graves conséquences que l'arrêt de l'activité physique chez des sujets plus âgés.

Neuvième hypothèse : la fatigue est due à un phénomène biologique lié à une mutation génétique. L'absence d'effets liés aux traitements et le faible impact du niveau d'éducation, de l'obésité et du statut marital suggèrent des causes biologiques, celle-ci pouvant être causées par des mutations génétiques. Pour autant celle-ci ne semble pas liée à la production de cytokine puisque cette dernière n'est pas prédictive de la fatigue chronique chez les survivants d'un LH [114].

# Chapitre 11

## L'analyse de survie

### 11.1 Introduction

Un grand nombre de pathologies autrefois presque toujours mortelles ont vu leur taux de rémission complète fortement augmenter. Il en résulte une amélioration, en moyenne, toujours plus faible du taux de survie pour les nouveaux traitements. Dans ce contexte, la recherche de nouveaux critères principaux de jugement s'est développée pour tenter d'améliorer la puissance des tests et permettre de prédire plus rapidement quel traitement est le plus bénéfique pour le patient. Toutefois, l'Agence européenne des médicaments [European Medicines Agency] (EMA) impose des conditions indispensables pour qu'un nouveau critère principal puisse être utilisé. Premièrement, le critère doit être fortement corrélé avec la survie globale [175, 176]. Deuxièmement, le choix du traitement induit par le critère principal ne doit pas être fait au détriment de la survie globale.

### 11.2 La survie sans progression

La survie sans progression s'est rapidement imposée comme le standard de l'analyse de survie. Il apparaît actuellement que la corrélation entre survie sans progression et la survie globale n'est pas prouvée pour toutes les pathologies. En effet, les protocoles de soins ont évolué et les patients atteints d'une récurrence profitent d'une meilleure prise en charge. Cela conduit à amoindrir la corrélation existant entre la rechute et le risque de décès. Par conséquent, il convient de rester prudent dans l'interprétation des résultats lorsque l'on utilise la survie sans progression comme critère de jugement principal. Il existe aussi un risque de biais lié à des erreurs d'interprétation conduisant à l'apparition de faux positifs chez les patients avec une progression [177]. Il a notamment été rapporté comme source d'erreur l'interprétation des imageries par résonance magnétique, par les praticiens ou les marges d'erreur des tests biologiques. La critique majeure que l'on peut faire vis-à-vis de la survie sans progression est de mettre sur un pied d'égalité le décès et la progression. Dans un test, un individu décédant rapidement aura le même poids qu'un individu qui aura rapidement

subi une progression de sa maladie. Il apparaît évident qu'aucun patient ne mettrait sur un pied d'égalité ces deux événements. Actuellement, la survie sans progression rencontre une autre difficulté, comme la survie globale avant elle, dans certaines pathologies comme le LH : la puissance des tests commence, faute d'événements, à devenir insuffisante pour permettre de conclure à la supériorité d'un traitement dans un délai contenu.

### 11.3 Critères composites entre la survie sans progression et les événements rapportés par les patients

Devant la constatation de la baisse de puissance des tests statistiques prenant en compte la survie sans progression, un critère composite, alliant survie sans progression et événements rapportés par les patients, a été proposé [178]. Il apparaît que ce critère permet de prendre en compte plus d'événements et offre ainsi un point de vue plus global sur l'état de santé des patients. En effet, l'utilisation des patients comme source d'information permet d'obtenir des événements différents de ceux rapportés par les praticiens. Cette méthode présente tout de même quelques inconvénients majeurs. Elle regroupe sans les hiérarchiser des événements de nature différente et de sources non homogènes. En particulier, si les patients peuvent être considérés comme des sources fiables pour rapporter les maladies chroniques dont ils souffrent, il n'en va pas de même pour les pathologies aiguës. Cette source d'information est donc une source d'erreurs potentielles. En outre, de telles pratiques ne permettent pas de coder la gravité des événements, car ce travail est confié, dans le cadre des études cliniques, à des personnels formés et sous la supervision d'un médecin.

### 11.4 La non censure lors de la progression

Face à la baisse de la corrélation entre la survie sans progression et la survie globale, KORN et al. ont proposé de ne plus censurer les observations après une progression et d'analyser les événements qui surviennent après la progression [179]. Ils ont pu montrer que leurs critères étaient fortement corrélés avec le risque de décès. La forte corrélation avec le risque de décès permet de s'affranchir des critiques liées aux risques d'erreurs dans l'interprétation d'un événement et à la nature diverse des événements étudiés. Cette méthode présente donc un réel avantage vis-à-vis de la survie sans progression pour peu que les événements soient en nombre suffisant. C'est pourquoi une validation des résultats chez des patients atteints d'un LH reste indispensable avant d'envisager son utilisation dans cette pathologie.

### 11.5 La réponse pathologique complète

Dans le cadre de certaines pathologies cancéreuses comme le cancer du sein, CORTAZAR et al. ont proposé de prendre la réponse complète pathologique, l'absence de toute tumeur

cancéreuse après la chimiothérapie [180]. Ce critère reflète bien l'efficacité d'une chimiothérapie et il est fortement lié à la survie, mais il occulte totalement les bénéfices apportés par la radiothérapie qui intervient après la chimiothérapie et qui constitue une part essentielle du traitement du LH. Ce critère n'est donc pas adapté pour juger de l'efficacité globale d'un schéma thérapeutique dans le cadre du LH.

## 11.6 La qualité de vie

Face à la diminution du risque de décès, il a été envisagé d'utiliser la qualité de vie comme critère de jugement principal de l'efficacité des traitements, car elle offre une vision globale de l'état du patient [177]. Malheureusement celle-ci, tout comme le niveau de fatigue, n'est pas ou très peu corrélée avec le risque de décès. Son utilisation violerait donc les règles imposées par l'Agence européenne des médicaments si elle était réellement utilisée comme critère de jugement principal. Bien évidemment, la qualité de vie demeure un critère de jugement secondaire très intéressant et de plus en plus utilisé.

## 11.7 Les paires généralisées

La méthode des paires généralisées est une méthode très souple. Elle peut notamment permettre de contourner les critiques faites à l'encontre de la survie sans progression, sans pour autant engendrer de perte de puissance et en gardant la même signification. Pour cela, il suffit de décomposer la survie sans progression en deux événements : le décès et la progression. Le décès étant le premier critère et la progression le second. Un patient décédé rapidement aura un poids bien plus important dans le test qu'un patient ayant rapidement subi une progression de sa maladie. La hiérarchisation qui en résulte, est naturelle et acceptable pour les patients. Il est préférable de voir sa maladie évoluer que d'en mourir ; mais il est aussi préférable de survivre en rémission complète plutôt que de rechuter.. De fait, cette méthode, en renforçant le poids du décès, renforce la corrélation avec la survie globale. Si cette corrélation devait ne pas être suffisante, il est toujours possible de rajouter un autre critère. Ce critère pourrait être basé sur les observations de KORN et al. Cela donnerait le décès comme premier critère, les événements survenus après la progression en second et la progression en troisième. À ce stade, nous pouvons vérifier que la hiérarchisation des événements, du plus grave au moins grave, reste cohérente : décès, événement statistiquement lié à un risque élevé de décès, événement lié à un risque faible de décès, absence d'événement lié au décès.

Une fois le critère fortement corrélé avec la survie globale rien n'empêche de le compléter avec un critère qui apporte une vision plus globale de l'état du patient, comme la qualité de vie, ou qui met l'accent sur un problème récurrent dans la pathologie, comme la fatigue pour le LH. Il convient de rester prudent sur l'utilisation des scores de qualité de vie et de fatigue car, comme nous avons pu le voir précédemment, il se pourrait qu'une faible amélioration

de ces scores mène à une dégradation de la puissance du test, comparé au même test qui ne les inclurait pas.

S'il est possible théoriquement de créer un critère composite qui prenne en compte un grand nombre de sous-critères, la hiérarchisation imposée des événements peut rapidement poser un problème majeur. Par exemple, il est particulièrement compliqué de hiérarchiser une baisse de qualité de vie avec une augmentation du niveau de fatigue. De plus, le résultat ne pourrait être que fortement subjectif et par conséquent revêtira un intérêt très limité lors de l'interprétation.

## 11.8 Conclusions

La méthode des paires généralisées avec sa grande souplesse est sans doute la méthode qui présente le plus d'avantages. Il faut, toutefois, rester très prudent dans son utilisation en présence de critères subjectifs tels que qualité de vie ou fatigue. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si les pertes de puissances observées sont intrinsèques à la méthode ou simplement liées à la méthode d'approximation de la P-value utilisée pour la réalisation des simulations.

## Chapitre 12

# Les mesures d'accompagnement

### 12.1 Introduction

La fatigue à long terme étant un symptôme fréquemment observé chez les survivants d'un lymphome, il est important de pouvoir proposer des solutions permettant d'en réduire l'intensité voire de la supprimer. BEHRINGER et al. ont notamment montré le retentissement d'un niveau de fatigue élevé sur l'employabilité des survivants d'un LH et sur leurs difficultés financières [181].

En cancérologie, et plus spécialement dans le cadre du cancer du sein, un certain nombre d'études ont été menées pour évaluer des mesures d'accompagnement visant à réduire le niveau de fatigue et l'anxiété des patients. Le cancer du sein a particulièrement été étudié, car avec un taux brut d'incidence de 119.5 pour 100 000 habitants en Europe et 144.5 aux Etats-Unis en 2012,[182] il figure parmi les cancers les plus fréquents. En outre, les femmes atteintes sont relativement jeunes comparativement à la majorité des autres cancers. Ce cancer présente donc un double intérêt : d'une part, des femmes encore en âge de travailler ayant besoin de se réinsérer dans la vie active et, d'autre part, un nombre important de sujets ce qui facilite les études. Cela permet de mener assez rapidement des études monocentriques et c'est d'ailleurs ce que l'on observe dans la majorité des publications. Les mesures d'accompagnement les plus fréquemment citées sont l'activité physique, les thérapies cognitivo-comportementales, l'art-thérapie, la relaxation et la lutte contre les troubles du sommeil et l'anxiété. Mais toutes n'ont pas fait l'objet d'évaluations approfondies ; c'est notamment le cas pour les techniques de relaxation et la lutte contre les troubles du sommeil et l'anxiété.

Il n'existe pas encore d'études visant à évaluer l'efficacité d'une mesure d'accompagnement chez des survivants d'un LH. Toutefois, il existe quelques études visant à évaluer une mesure d'accompagnement dans le cadre global du cancer et qui inclut quelques survivants d'un LH.

## 12.2 L'activité physique

Les bienfaits de l'activité physique sur le niveau de fatigue font largement consensus dans le cadre du cancer [183-190]. De même, une absence d'activité physique est liée à la présence d'une fatigue sévère [191]. Cependant, une étude ciblant les survivants d'un LH n'a pas permis d'observer d'amélioration significative du niveau de fatigue [192]. Le volume optimal d'activité physique pour réduire au mieux le niveau de fatigue ne fait pas l'objet d'un consensus. Une étude suggère de pratiquer une activité forte à modérée, car une activité faible présente des effets bénéfiques moindres [186]. Une autre étude montre que le niveau de fatigue diminue avec le nombre d'heures de pratique physique hebdomadaire, mais ne présente plus d'amélioration au-delà cinq heures [193]. Une dernière étude suggère qu'une haute dose d'activité physique n'apporte aucun avantage par rapport à une petite dose, sauf sur le niveau de motivation [194]. Il a été observé que le niveau de fatigue avant l'intervention jouait un rôle sur l'efficacité de l'activité physique et sur l'amélioration de la QdV des survivants [195]. Enfin, une intervention basée sur l'activité physique a montré une plus grande efficacité qu'une intervention basée sur des techniques de relaxation [187].

## 12.3 Les thérapies cognitivo-comportementales

Les thérapies cognitivo-comportementales sont des approches assez récentes qui ont vu leur essor dans les années 1960. Ces thérapies consistent à soumettre le patient à l'objet de ses souffrances de façon progressive et, petit à petit, associer ces situations à des émotions positives. Il existe plusieurs approches basées sur un système de récompense. Le but est de remplacer les émotions négatives liées à une situation par des émotions positives. Il existe une approche parallèle visant, non pas à remplacer les émotions, mais à obtenir une forme d'acceptation des émotions négatives. Simultanément, le thérapeute cherche à modifier la façon dont le sujet appréhende la situation problématique et à chasser les idées irrationnelles qui perturbent sa façon de penser.

De manière générale, les thérapies cognitivo-comportementales ont montré leur efficacité sur la dépression [196], l'anxiété [197], et le syndrome de fatigue chronique [198, 199]. Chez les survivants d'un cancer, ces thérapies apportent des améliorations indéniables du niveau de fatigue [200-213] ; seules deux études ne font pas ce constat [214, 215]. Par ailleurs, la réduction du niveau de fatigue semble se poursuivre après les six mois qui suivent l'arrêt de la thérapie [202, 204, 208, 211], l'amélioration a pu être observée jusqu'à deux ans après [201].

De manière générale, les thérapies cognitivo-comportementales ont montré leur efficacité pour traiter des causes éventuelles de fatigue comme la dépression [196, 210, 211], l'anxiété [197, 209-211], l'insomnie [209, 211], et la douleur [214]. Là encore, les effets positifs ne disparaissent pas après l'arrêt de la thérapie. Une seule étude a montré un arrêt des effets bénéfiques après un an [216]. En revanche, une étude comparant les bénéfices de la thérapie cognitivo-comportementale chez les patients bénéficiant d'un programme de soins basé sur

des activités physiques n'a pas montré d'effet supérieur ou cumulatif des thérapies cognitivo-comportementales [217].

Les thérapies cognitivo-comportementales sont parfois critiquées par le monde de la psychanalyse qui considère que ces thérapies ne traitent pas la racine du problème, mais uniquement ses conséquences, au risque de voir le problème se déplacer. Les critiques se portent également sur la standardisation de la prise en charge qui ne permet pas d'appréhender le sujet dans toute sa singularité.

## 12.4 L'art-thérapie

L'art thérapie vise à améliorer le bien-être des patients pendant et après le traitement. Pour ce faire, il est proposé aux patients une activité artistique en groupe, le plus souvent une activité de peinture. Au-delà de l'aspect artistique, ces rassemblements peuvent être l'occasion d'échanges et de conseils entre les patients et ainsi de rompre l'isolement dans lequel certains patients peuvent se retrouver, suite à l'éloignement de certains de leurs proches et amis. Les séances sont l'occasion pour l'art-thérapeute d'évaluer l'état d'esprit des patients que ceux-ci n'auraient pas forcément exprimé spontanément. Dans le cadre de la peinture, cette évaluation se fait en fonction des couleurs choisies par le patient. Les couleurs sombres comme le marron foncé et le noir sont associées à un état dépressif, et les couleurs comme le rouge, le jaune, et le rose à un état d'esprit plus gai. Si le patient utilise trop de couleurs foncées, l'art-thérapeute suggère au patient des touches plus lumineuses pour ramener symboliquement une forme d'espoir dans le tableau et, par là-même, tenter d'influencer l'état d'esprit du patient. L'art-thérapie n'a pas fait l'objet d'évaluations dans le cadre du LH. En cancérologie, la plupart des évaluations ont eu lieu chez les survivants d'un cancer du sein. La plupart des résultats sont donc biaisés si l'on souhaite les transposer aux survivants d'un LH ou d'un LNH. Par ailleurs, la majorité des études ne comporte que de petits effectifs (inférieurs à 100).

Très peu d'études ont montré une amélioration du niveau de fatigue avec la pratique de l'art-thérapie. Sur les deux études montrant une amélioration, l'une d'elle a été réalisée sur les personnels infirmiers et se situe donc hors du champ du cancer [218, 219]. Par contre, deux études et une méta-analyse font état de l'absence d'effets de l'art-thérapie sur le niveau de fatigue [220-222]. L'art-thérapie n'est pour autant pas sans bénéfice sur la QdV des patients puisqu'elle réduit le risque de dépression [218, 220, 222], l'anxiété [221-223] et le ressenti de la douleur [222]. Toutefois, les effets sur la dépression et l'anxiété ne semblent pas perdurer après l'arrêt des séances d'art-thérapie [222].

## 12.5 Conclusion

Si l'art-thérapie peut entraîner une amélioration du niveau de fatigue pour certains individus, il n'en demeure pas moins que cette pratique ne semble pas appropriée si l'objectif est faire baisser le niveau de fatigue des survivants à long terme. Bien que très peu étudiées,

les techniques de relaxation ne semblent pas être une bonne option pour la réduction de la fatigue à long terme, en raison de leur manque d'efficacité, comparée à l'activité physique. Deux pratiques se dégagent pour leur efficacité : les thérapies cognitivo-comportementales et l'activité physique. Cependant, il est à noter qu'elles ne bénéficient pas d'un effet cumulatif. Ce constat pourrait traduire un aspect commun à ces deux pratiques. On peut effectivement s'interroger sur ce que l'on pourrait appeler le dépassement de soi dans l'activité physique qui, par bien des aspects, modifie la perception que l'on a de son environnement, de soi-même et de son corps et qui, de fait, peut s'apparenter à une forme de thérapie cognitive.

## Chapitre 13

### Conclusions

Alors que la plupart des études publiées concernant la fatigue chez les survivants d'un lymphome n'ont porté que sur l'estimation des niveaux de fatigue, mes travaux ont apporté une analyse détaillée des causes de cette fatigue. En particulier, une très forte dégradation des niveaux de fatigue a été observée chez les survivants après 70 ans. Il apparaît également qu'une grande diversité de problèmes de santé conduit à une dégradation des niveaux de fatigue. Parmi ceux-ci, on distingue deux catégories prépondérantes : les problèmes cardiaques et les problèmes pulmonaires.

Dans la grande majorité des études traitant de la fatigue et des problèmes de santé, ces derniers sont analysés de façon globale. Chacun est supposé avoir la même influence sur les niveaux de fatigue. Concrètement, ces études se contentent d'analyser l'influence du nombre de problèmes de santé sur les niveaux de fatigue des survivants. Or, mon analyse sur les effets individuels de ces problèmes de santé a montré que cette approche globale apporte une vision trompeuse de la réalité, puisque l'influence des problèmes de santé sur les niveaux de fatigue s'est révélée très hétérogène.

L'analyse détaillée des causes de la fatigue chez les survivants d'un LH a montré que les deux catégories les plus influentes étaient les problèmes cardiaques et les problèmes pulmonaires. Elle a également permis de mettre en évidence un effet résiduel de la dépression chez les survivants, absent des études publiées. Cet effet est particulièrement intéressant à connaître, puisqu'il souligne l'importance de savoir prévenir cette dépression chez les survivants. Par ailleurs, une forte dégradation continue du niveau de fatigue chez les survivants d'un LH, plus de cinq ans après le traitement, a pu être observée pour la première fois, sans doute grâce au recul important par rapport au traitement initial. Si cette dégradation est confirmée par d'autres études, elle constituera un élément important de la compréhension de la fatigue après un LH.

Par ailleurs, l'utilisation, pour les analyses chez les survivants d'un LH et d'un LNH, des mêmes questionnaires d'évaluation des niveaux de fatigue et de la situation sociale et médicale, ainsi que la même méthodologie de recueil ont permis de réaliser la première comparaison de l'évolution des niveaux de fatigue dans deux populations. Il en ressort qu'aucune dégradation comparable à celle observée chez les survivants d'un LH n'a pu être observée

chez les survivants d'un LNH.

Enfin, mes recherches ont porté sur l'élaboration d'un critère de jugement composite entre la survie et la fatigue, dans le cadre d'un LH. Elles constituent une première étape dans la compréhension des apports de la méthode des paires généralisées, par rapport à la méthode classique, pour l'évaluation des bénéfices des traitements chez les survivants d'un LH. Elles abordent les questions théoriques et éthiques liées à la priorisation de la survie et de la fatigue, ainsi que leurs conséquences sur les puissances des tests. Les simulations réalisées étaient basées sur les informations recueillies pendant le suivi des patients inclus dans l'essai H8. Elles ont permis d'obtenir des évolutions des niveaux de fatigue vraisemblables, a priori plus compatibles avec les spécificités du LH que ne le seraient des simulations réalisées ex nihilo. Ces simulations ont nécessité de longues périodes de calcul. Mes travaux ont permis de montrer, dans un grand nombre de situations, une amélioration nette de la puissance des tests d'évaluation des bénéfices des traitements sur la survie et la fatigue. Mes travaux ont permis d'introduire des notions de coût de la fatigue par rapport à la survie et notamment l'idée que plus l'on survit longtemps, plus les différences de niveau de fatigue prennent de l'importance vis-à-vis des différences de temps de survie. Mes résultats ont montré le faible impact des différences de priorisation entre survie et fatigue, lorsque le seuil de significativité de la survie correspond à un écart de 10 % d'écart. Toutefois, des études doivent être menées, auprès des sujets, pour déterminer le coût réel de la fatigue vis-à-vis de la survie et vérifier si celui-ci est bien linéaire en fonction du temps de survie. Mes résultats ont également démontré la supériorité, dans le cadre du LH avec un recrutement comparable à celui de l'essai H8, des méthodes de calcul de la P-value et de la survie de Gehan et de Peto, vis-à-vis des méthodes de Peron et de Efron pour l'analyse de la survie avec les paires généralisées. L'étude étant basée sur un minorant de la P-value, des analyses complémentaires sont donc nécessaires. Les gains en matière de puissance restent limités saufs avec des hypothèses très avantageuses et peu crédibles. En particulier, un certain nombre de scénarios avec une faible amélioration du niveau de fatigue devront faire l'objet d'une analyse avec un calcul de la P-value utilisant la méthode Bootstrap. Nous pouvons tout de même affirmer que l'objectif d'atteindre une puissance de 80 % en utilisant un recrutement comparable à celui de l'essai H8 avec un recul de quatre ans et des hypothèses de bénéfice réaliste d'augmentation du taux de survie et de baisse du niveau de fatigue est peu probable. Dans ces conditions, des scénarios supplémentaires avec un allongement de la période de recrutement et du nombre de sujets doivent être étudiés. À ma connaissance, ce travail est le premier à utiliser la méthode des paires généralisées en utilisant un seuil de significativité non fixe. La méthode des paires généralisées, par sa grande flexibilité, s'avère une option prometteuse pour la prise en compte, chez les survivants d'un LH, d'éléments importants dans l'évaluation des traitements comme la QdV, les problèmes de santé et la fatigue. En particulier, la méthode des paires généralisées respecte sans ambiguïté les critères de l'EMA en matière de critère de jugement, et notamment la priorisation de la survie.

Il n'existe pas de raisons médicales permettant d'expliquer le surcroît de fatigue chronique noté chez les survivants d'un LH, comparativement aux survivants d'un LNH ou de certains autres cancers. Les traitements du lymphome semblent n'avoir aucun impact à long terme

et les modes de vie n'ont montré qu'une faible influence. Les causes de la fatigue doivent être recherchées parmi les phénomènes biologiques, et notamment les mutations génétiques.

Pour confirmer cet excès de fatigue chez les LH, il serait pertinent de faire une comparaison avec d'autres pathologies cancéreuses se développant chez des sujets jeunes. Le cancer du sein, bien que ne recoupant pas exactement les mêmes classes d'âge, a fait l'objet de nombreuses études du fait de sa forte incidence et pourrait constituer un élément de comparaison intéressant.

## Références

- [1] Combarrous Y. *Communications et signalisations cellulaires*. 4e édition. Paris, France : Tec & Doc Lavoisier, 2013. 381 pp. ISBN : 978-2-7430-1508-4.
- [2] Morot-Gaudry JF, Moreau F, Prat R, Maurel C, and Sentenac H. *Biologie végétale : Nutrition et métabolisme*. 2e édition. Paris, France : Dunod, 2012. 224 pp. ISBN : 978-2-10-057729-3.
- [3] Zorpette G. *The mystery of muscle*. USA : Scientific American, Incorporated, 1999.
- [4] Saper CB, Scammell TE, and Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005 ; **437**: 1257–63.
- [5] Siegel JM. The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science* 2001 ; **294**: 1058–63.
- [6] Mitchell SA. Cancer-related fatigue: state of the science. *PM R* 2010 ; **2**: 364–83.
- [7] M'kacher R, Bennaceur-Griscelli A, Girinsky T, et al. Telomere shortening and associated chromosomal instability in peripheral blood lymphocytes of patients with Hodgkin's lymphoma prior to any treatment are predictive of second cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 ; **68**: 465–71.
- [8] Rotstein S, Blomgren H, Petrini B, Wasserman J, and Baral E. Long term effects on the immune system following local radiation therapy for breast cancer. I. Cellular composition of the peripheral blood lymphocyte population. *Int J Radiat. Oncol Biol Phys* 1985 ; **11**: 921–5.
- [9] Solomayer EF, Feuerer M, Bai L, et al. Influence of adjuvant hormone therapy and chemotherapy on the immune system analysed in the bone marrow of patients with breast cancer. *Clin Cancer Res* 2003 ; **9**: 174–80.

- 
- [10] Vermaete N, Wolter P, Verhoef G, and Gosselink R. Physical activity and physical fitness in lymphoma patients before, during, and after chemotherapy: a prospective longitudinal study. *Ann Hematol* 2014 ; **93**: 411–24.
- [11] Rich T, Zhao F, Cruciani RA, Cella D, Manola J, and 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.
- [12] Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL, and Cole SW. T-cell homeostasis in breast cancer survivors with persistent fatigue. *J Natl Cancer Inst* 2003 ; **95**: 1165–8.
- [13] Doong SH, Dhruva A, Dunn LB, et al. Associations between cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression in patients prior to breast cancer surgery. *Biol Res Nurs* 2015 ; **17**: 237–47.
- [14] Kober KM, Smoot B, Paul SM, Cooper BA, Levine JD, and Miaskowski C. Polymorphisms in Cytokine Genes Are Associated With Higher Levels of Fatigue and Lower Levels of Energy in Women After Breast Cancer Surgery. *J Pain Symptom Manage* 2016 ; **52**: 695–708.e4.
- [15] Santé OM. *La fréquence des cancers pourrait augmenter de 50 % dans le monde, avec 15 millions de nouveaux cas par an en 2020*. 2003. URL : <http://www.who.int>.
- [16] (eds) RF. *Estimation de l'incidence des cancers en France durant la période 1983-1987*. 1996.
- [17] MacMahon B. Epidemiology of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 1966 ; **26**: 1189–200.
- [18] Menegoz F, Black R, Arveux P, et al. Cancer incidence and mortality in France in 1975-95. *Eur J Cancer Prev* 1997 ; **6**: 442–66.
- [19] Glaser SL. Recent incidence and secular trends in Hodgkin's disease and its histologic subtypes. *J Chronic Dis* 1986 ; **39**: 789–98.
- [20] Monnereau A, Laurent R, Maynadié M, et al. *Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes*. Institut National du Cancer, Institut de Veille Sanitaire, 2013, p. 88.
- [21] Cartwright R, Alexander F, McKinney P, and Ricketts T. *Leukaemia and lymphoma: an atlas of distribution within areas of England and Wales 1984-1988*. 1990.

- [22] Favier O, Heutte N, Stamatoullas-Bastard A, et al. Survival after Hodgkin lymphoma: causes of death and excess mortality in patients treated in 8 consecutive trials. *Cancer* 2009 ; **115**: 1680–91.
- [23] Küppers R and Hansmann ML. The Hodgkin and Reed/Sternberg cell. *Int J Biochem Cell Biol* 2005 ; **37**: 511–7.
- [24] Jaffe ES, Harris N, Stein H, and Vardiman J. *World health organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon, France : Iarc, 2001.
- [25] Carbone P, Kaplan H, Musshoff K, Smithers D, and Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971 ; **31**: 1860–1.
- [26] Lister T, Crowther D, Sutcliffe S, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 1989 ; **7**: 1630–6.
- [27] Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M, et al. Prognostic Significance of the Number of Involved Areas in the Early Stages of Hodgkin's Disease. *Cancer* 1984 ; **54**: 885–94.
- [28] Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. *Ann Intern Med* 1991 ; **114**: 361–5.
- [29] Maucort-Boulch D, Djeridane M, Roy P, Riche B, Colonna P, and Andrieu JM. Predictive and discriminating three-risk-group prognostic scoring system for staging Hodgkin lymphomas. *Cancer* 2007 ; **109**: 256–64.
- [30] Anderlini P, Armitage J, Björkholm M, et al. 7th International Symposium on Hodgkin Lymphoma. *Haematologica* 2007 ; **92**.
- [31] Engert A, Diehl V, Pluetschow A, et al. «Two Cycles of ABVD Followed by Involved Field Radiotherapy with 20 Gray (Gy) Is the New Standard of Care in the Treatment of Patients with Early-Stage Hodgkin Lymphoma: Final Analysis of the Randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) HD10. Study Supported by the Deutsche Krebshilfe and in Part by the Competence Network Malignant Lymphoma.» In : *Blood*. Vol. 114. 22. 51st ASH Annual Meeting. New Orleans, LA, USA, 2009, p. 716.

- [32] Federico M, Luminari S, Iannitto E, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol* 2009 ; **27**: 805–11.
- [33] Carde PP, Karrasch M, Fortpied C, et al. «ABVD (8 cycles) versus BEACOPP (4 escalated cycles=> 4 baseline) in stage III-IV high-risk Hodgkin lymphoma (HL): First results of EORTC 20012 Intergroup randomized phase III clinical trial.» In : *J Clin Oncol*. Vol. 30. 15 Suppl. American Society of Clinical Oncology. Chicago, IL, USA, 2012, p. 8002.
- [34] Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. Eight Cycles of ABVD Versus Four Cycles of BEACOPPescalated Plus Four Cycles of BEACOPPbaseline in Stage III to IV, International Prognostic Score 3, High-Risk Hodgkin Lymphoma: First Results of the Phase III EORTC 20012 Intergroup Trial. *J Clin Oncol* 2016 ; **34**: 2028–36.
- [35] Carde P, Karrasch M, Fortpied C, et al. Eight cycles of ABVD versus four cycles of BEACOPPescalated plus four cycles of BEACOPPbaseline in stage III to IV, International Prognostic Score 3, high-risk Hodgkin lymphoma: first results of the phase III EORTC 20012 Intergroup trial. *J Clin Oncol* 2016 ; **34**: 2028–36.
- [36] Engert A, Eichenauer D, Dreyling M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009 ; **20**: 108–9.
- [37] Santé & Institut National Du Cancer HA. *Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique: Lymphomes non hodgkiniens de l'adulte*. 2012. URL : [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr).
- [38] Tubiana M, Henry-Amar M, Hayat M, Breur K, Van Der Were-Messing B, and Burgers M. Long-term results of the EORTC randomized study of irradiation and vinblastine in clinical stages I and II of Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1979 ; **15**: 645–57.
- [39] Tubiana M, Hayat M, Henry-Amar M, Breur K, Van Der Werf Messing B, and Burgers M. Five-year results of the EORTC randomized study of splenectomy and spleen irradiation in clinical stages I and II of Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 1981 ; **17**: 355–63.

- [40] Somers R, Carde P, Henry-Amar M, et al. A randomized study in stage IIIB and IV Hodgkin's disease comparing eight courses of MOPP versus an alteration of MOPP with ABVD: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group and Groupe Pierre-et-Marie-Curie controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 1994; **12**: 279–87.
- [41] Carde P, Hagenbeek A, Hayat M, et al. Clinical staging versus laparotomy and combined modality with MOPP versus ABVD in early-stage Hodgkin's disease: the H6 twin randomized trials from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1993; **11**: 2258–72.
- [42] Noordijk EM, Carde P, Dupouy N, et al. Combined-modality therapy for clinical stage I or II Hodgkin's lymphoma: long-term results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer H7 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2006; **24**: 3128–35.
- [43] Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, et al. Involved-field radiotherapy for patients in partial remission after chemotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2003; **348**: 2396–406.
- [44] Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007; **357**: 1916–27.
- [45] Thomas J, Ferme C, Noordijk E, et al. «Results of the EORTC-GELA H9 randomized trials: The H9-F trial (comparing 3 radiation dose levels) and H9-U trial (comparing 3 chemotherapy schemes) in patients with favorable or unfavorable early stage Hodgkin's lymphoma (HL)». In : *Haematologica*. Vol. 92. (s5). Proceedings of the 7th International Symposium on Hodgkin's Lymphoma. Cologne, Germany, 2007, pp. 27–27.
- [46] Fermé C, Thomas J, Brice P, et al. ABVD or BEACOPPbaseline along with involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin Lymphoma with risk factors: Results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-Groupe d'Étude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) H9-U intergroup randomised trial. *Eur J Cancer* 2017; **81**: 45–55.
- [47] Thomas J, Fermé C, Noordijk EM, et al. Comparison of 36 Gy, 20 Gy, or No Radiation Therapy After 6 Cycles of EBVP Chemotherapy and Complete Remission in Early-Stage Hodgkin Lymphoma Without Risk Factors: Results of the EORT-GELA H9-F Intergroup Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017.

- [48] Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005 ; **352**: 1197–205.
- [49] Morel P, Munck JN, Coiffier B, et al. Comparison of two high-dose cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone derived regimens in patients aged under 60 years with low–intermediate risk aggressive lymphoma: a final analysis of the multicenter LNH93-2 protocol. *Leuk Lymphoma* 2010 ; **51**: 1668–77.
- [50] Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T, et al. Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2002 ; **20**: 2472–9.
- [51] Mounier N, Gisselbrecht C, Briere J, et al. Prognostic factors in patients with aggressive non-Hodgkin’s lymphoma treated by front-line autotransplantation after complete remission: a cohort study by the Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte. *J Clin Oncol* 2004 ; **22**: 2826–34.
- [52] Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: a study by the Groupe d’Etude des Lymphomes de l’Adulte. *J Clin Oncol* 2007 ; **25**: 787–92.
- [53] Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. «A randomized comparison of ACVBP and CHOP in the treatment of advanced aggressive non-Hodgkin’s lymphoma: the LNH93-5 study.» In : *Blood*. Vol. 96. 11. American Society of Hematology 42nd meeting. WASHINGTON, DC, USA, 2000, 832A–832A.
- [54] Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003 ; **102**: 4284–9.
- [55] Haioun C, Mounier N, Emile J, et al. Rituximab versus observation after high-dose consolidative first-line chemotherapy with autologous stem-cell transplantation in patients with poor-risk diffuse large B-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2009 ; **20**: 1985–92.
- [56] Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2002 ; **346**: 235–42.

- [57] Delmer A, Mounier N, Gaulard P, et al. «Intensified induction therapy with etoposide (VP16) and high-dose cytarabine (Ara-C) in patients aged less than 60 years with peripheral T cell/NK lymphoma: preliminary results of the phase II GELA study LNH98T7». In : *Proc Am Soc Clin Oncol*. Vol. 22. American Society of Clinical Oncology. Chicago, IL, USA, 2003, 2375a.
- [58] Salles GA, Mounier N, Guibert S, et al. Rituximab Combined with Chemotherapy and Interferon in Follicular Lymphoma Patients: Final Analysis of the GELA-GOELAMS FL2000 Study with a 5-Year Follow-Up. *Blood* 2007 ; **110**: 792–2.
- [59] Salles G, Mounier N, Guibert S, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients: results of the GELA-GOELAMS FL2000 study. *Blood* 2008 ; **112**: 4824–31.
- [60] Ketterer N, Coiffier B, Thieblemont C, et al. Phase III study of ACVBP versus ACVBP plus rituximab for patients with localized low-risk diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-1B). *Ann Oncol* 2012: mds600.
- [61] Récher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): an open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011 ; **378**: 1858–67.
- [62] Fitoussi O, Belhadj K, Mounier N, et al. Survival impact of rituximab combined with ACVBP and upfront consolidation autotransplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma for GELA. *Haematologica* 2011 ; **96**: 1136–43.
- [63] Delarue R, Tilly H, Mounier N, et al. Dose-dense rituximab-CHOP compared with standard rituximab-CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (the LNH03-6B study): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 ; **14**: 525–33.
- [64] Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011 ; **12**: 460–8.
- [65] Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2011 ; **377**: 42–51.

- [66] Leonard JP, Kolibaba KS, Reeves JA, et al. Randomized Phase II Study of R-CHOP With or Without Bortezomib in Previously Untreated Patients With Non-Germinal Center B-Cell-Like Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *J Clin Oncol* 2017 ; **35**: 3538–46.
- [67] Ribrag V, Gisselbrecht C, Haioun C, et al. Efficacy and toxicity of 2 schedules of frontline rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone plus bortezomib in patients with B-cell lymphoma: a randomized phase 2 trial from the French Adult Lymphoma Study Group (GELA). *Cancer* 2009 ; **115**: 4540–6.
- [68] Delfau-Larue MH, Leval L, Joly B, et al. Targeting intratumoral B cells with rituximab in addition to CHOP in angioimmunoblastic T-cell lymphoma. A clinicobiological study of the GELA. *Haematologica* 2012 ; **97**: 1594–602.
- [69] O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C, et al. Phase II clinical experience with the novel proteasome inhibitor bortezomib in patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma and mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2005 ; **23**: 676–84.
- [70] Goy A, Younes A, McLaughlin P, et al. Phase II study of proteasome inhibitor bortezomib in relapsed or refractory B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2005 ; **23**: 667–75.
- [71] Fruchart C, Tilly H, Morschhauser F, et al. Upfront consolidation combining yttrium-90 ibritumomab tiuxetan and high-dose therapy with stem cell transplantation in poor-risk patients with diffuse large B cell lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014 ; **20**: 1905–11.
- [72] Casasnovas RO, Ysebaert L, Thieblemont C, et al. FDG-PET-driven consolidation strategy in diffuse large B-cell lymphoma: final results of a randomized phase 2 study. *Blood* 2017 ; **130**: 1315–26.
- [73] Horning SJ, Merigan TC, Krown SE, et al. Human interferon alpha in malignant lymphoma and Hodgkin's disease. Results of the American Cancer Society trial. *Cancer* 1985 ; **56**: 1305–10.
- [74] Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, and Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994 ; **121**: 953–9.

- [75] Cull A, Hay C, Love SB, Mackie M, Smets E, and Stewart M. What do cancer patients mean when they complain of concentration and memory problems? *Br J Cancer* 1996; **74**: 1674–9.
- [76] Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg Ø, and Kaasa S. Hodgkin's disease survivors more fatigued than the general population. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 253–3.
- [77] Daniëls LA, Oerlemans S, Krol ADG, Creutzberg CL, and Poll-Franse LV. Chronic fatigue in Hodgkin lymphoma survivors and associations with anxiety, depression and comorbidity. *Br J Cancer* 2014; **110**: 868–74.
- [78] Miltényi Z, Magyari F, Simon Z, and Illés Á. Quality of life and fatigue in Hodgkin's lymphoma patients. *Tumori* 2010; **96**: 594–600.
- [79] Heutte N, Flechtner HH, Mounier N, et al. Quality of life after successful treatment of early-stage Hodgkin's lymphoma: 10-year follow-up of the EORTC–GELA H8 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; **10**: 1160–70.
- [80] Oldervoll LM, Loge JH, Kaasa S, et al. Physical activity in Hodgkin's lymphoma survivors with and without chronic fatigue compared with the general population - a cross-sectional study. *BMC Cancer* 2007; **7**: 210.
- [81] Adams MJ, Lipsitz SR, Colan SD, et al. Cardiovascular status in long-term survivors of Hodgkin's disease treated with chest radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004; **22**: 3139–48.
- [82] Knobel H, Håvard Loge J, Lund MB, Forfang K, Nome O, and Kaasa S. Late medical complications and fatigue in Hodgkin's disease survivors. *J Clin Oncol* 2001; **19**: 3226–33.
- [83] Calaminus G, Dörffel W, Baust K, et al. Quality of life in long-term survivors following treatment for Hodgkin's disease during childhood and adolescence in the German multicentre studies between 1978 and 2002. *Support Care Cancer* 2014; **22**: 1519–29.
- [84] Hjerstad MJ, Fosså SD, Oldervoll L, Holte H, Jacobsen AB, and Loge JH. Fatigue in long-term Hodgkin's Disease survivors: a follow-up study. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 6587–95.

- [85] Hjermland MJ, Oldervoll L, Fosså SD, Holte H, Jacobsen AB, and Loge JH. Quality of life in long-term Hodgkin's disease survivors with chronic fatigue. *J Psychosom Res* 2006 ; **42**: 327–33.
- [86] Ruffer J, Flechtner H, Tralls P, et al. Fatigue in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma; a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Eur J Cancer* 2003 ; **39**: 2179–86.
- [87] Loge JH, Ekeberg Ø, and Kaasa S. Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *J Psychosom Res* 1998 ; **45**: 53–65.
- [88] Cella D, Lai JS, Chang CH, Peterman A, and Slavin M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer* 2002 ; **94**: 528–38.
- [89] Forlenza MJ, Hall P, Lichtenstein P, Evengard B, and Sullivan PF. Epidemiology of cancer-related fatigue in the Swedish twin registry. *Cancer* 2005 ; **104**: 2022–31.
- [90] Thong MS, Mols F, Wang XS, Lemmens VE, Smilde TJ, and Poll-Franse LV. Quantifying fatigue in (long-term) colorectal cancer survivors: a study from the population-based PROFILES registry. *Eur J Cancer* 2013 ; **49**: 1957–66.
- [91] Ng A, Li S, Recklitis C, et al. A comparison between long-term survivors of Hodgkin's disease and their siblings on fatigue level and factors predicting for increased fatigue. *Ann Oncol* 2005 ; **16**: 1949–55.
- [92] Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg N, and Kaasa S. Fatigue and psychiatric morbidity among Hodgkin's disease survivors. *J Pain Symptom Manage* 2000 ; **19**: 91–9.
- [93] Greil R, Holzner B, Kemmler G, et al. Retrospective assessment of quality of life and treatment outcome in patients with Hodgkin's disease from 1969 to 1994. *Eur J Cancer* 1999 ; **35**: 698–706.
- [94] Agthoven M, Vellenga E, Fibbe WE, Kingma T, and Uyl-de Groot CA. Cost analysis and quality of life assessment comparing patients undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation or autologous bone marrow transplantation for refractory or relapsed non-Hodgkin's lymphoma or Hodgkin's disease. a prospective randomised trial. *Eur J Cancer* 2001 ; **37**: 1781–9.

- [95] Oldervoll LM, Kaasa S, Knobel H, and Loge JH. Exercise reduces fatigue in chronic fatigued Hodgkins disease survivors—results from a pilot study. *Eur J Cancer* 2003; **39**: 57–63.
- [96] Lee JQ, Simmonds MJ, Wang XS, and Novy DM. Differences in physical performance between men and women with and without lymphoma. *Arch Phys Med Rehabil* 2003; **84**: 1747–52.
- [97] Kiserud CE, Loge JH, Fosså A, Holte H, Cvancarova M, and Fosså SD. Mortality is persistently increased in Hodgkin’s lymphoma survivors. *Eur J Cancer* 2010; **46**: 1632–9.
- [98] Soares A, Biasoli I, Scheliga A, et al. Association of social network and social support with health-related quality of life and fatigue in long-term survivors of Hodgkin lymphoma. *Support Care Cancer* 2013; **21**: 2153–9.
- [99] Glossmann JP, Engert A, Wassmer G, et al. Recombinant human erythropoietin, epoetin beta, in patients with relapsed lymphoma treated with aggressive sequential salvage chemotherapy—results of a randomized trial. *Ann Hematol* 2003; **82**: 469–75.
- [100] Myrehaug S, Pintilie M, Tsang R, et al. Cardiac morbidity following modern treatment for Hodgkin lymphoma: supra-additive cardiotoxicity of doxorubicin and radiation therapy. *Leuk Lymphoma* 2008; **49**: 1486–93.
- [101] Kiserud CE, Seland M, Holte H, et al. Fatigue in male lymphoma survivors differs between diagnostic groups and is associated with latent hypothyroidism. *Acta Oncol* 2015; **54**: 49–59.
- [102] Ganz PA and Bower JE. Cancer related fatigue: a focus on breast cancer and Hodgkin’s disease survivors. *Acta Oncol* 2007; **46**: 474–9.
- [103] Kaasa S, Loge JH, Knobel H, Jordhøy MS, and Brenne E. Fatigue. Measures and relation to pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; **43**: 939–47.
- [104] Wang ML, Blum KA, Martin P, et al. Long-term follow-up of MCL patients treated with single-agent ibrutinib: updated safety and efficacy results. *Blood* 2015; **126**: 739–45.

- [105] Seland M, Holte H, Bjøro T, et al. Chronic fatigue is prevalent and associated with hormonal dysfunction in long-term non-Hodgkin lymphoma survivors treated with radiotherapy to the head and neck region. *Leuk Lymphoma* 2015 ; **56**: 3306–14.
- [106] Oerlemans S, Mols F, Issa DE, et al. A high level of fatigue among long-term survivors of non-Hodgkin's lymphoma: results from the longitudinal population-based PROFILES registry in the south of the Netherlands. *Haematologica* 2013 ; **98**: 479–86.
- [107] Oerlemans S, Issa DE, Broek ECvd, et al. Health-related quality of life and persistent symptoms in relation to (R-)CHOP14, (R-)CHOP21, and other therapies among patients with diffuse large B-cell lymphoma: results of the population-based PHAROS-registry. *Ann Hematol* 2014 ; **93**: 1705–15.
- [108] Zimmer P, Mierau A, Bloch W, et al. Post-chemotherapy cognitive impairment in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a first comprehensive approach to determine cognitive impairments after treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone or rituximab and bendamustine. *Leuk. Lymphoma* 2015 ; **56**: 347–52.
- [109] Oerlemans S, Issa DE, Broek EC, et al. Impact of therapy and disease-related symptoms on health-related quality of life in patients with follicular lymphoma: results of the population-based PHAROS-registry. *Eur J Haematol* 2014 ; **93**: 229–38.
- [110] Vos S, Forero-Torres A, Ansell SM, et al. A phase II study of dacetuzumab (SGN-40) in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and correlative analyses of patient-specific factors. *J Hematol Oncol* 2014 ; **7**: 44.
- [111] Ruan J, Gregory SA, Christos P, et al. Long-term follow-up of R-CHOP with bevacizumab as initial therapy for mantle cell lymphoma: clinical and correlative results. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014 ; **14**: 107–13.
- [112] Kouroukis CT, Belch A, Crump M, et al. Flavopiridol in untreated or relapsed mantle-cell lymphoma: results of a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2003 ; **21**: 1740–5.
- [113] Wang XS, Giralt SA, Mendoza TR, et al. Clinical factors associated with cancer-related fatigue in patients being treated for leukemia and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2002 ; **20**: 1319–28.

- [114] Hamre H, Zeller B, Kanellopoulos A, et al. Serum cytokines and chronic fatigue in adults surviving after childhood leukemia and lymphoma. *Brain Behav Immun* 2013; **30**: 80–7.
- [115] Blaes AH, Ma L, Zhang Y, and Peterson BA. Quality of life appears similar between survivors of indolent and aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2011; **52**: 2105–10.
- [116] El-Banna MM, Berger AM, Farr L, Foxall MJ, Friesth B, and Schreiner E. Fatigue and depression in patients with lymphoma undergoing autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Oncol Nurs Forum* 2004; **31**: 937–44.
- [117] Jenkinson C, Layte R, Jenkinson D, et al. A shorter form health survey: can the SF-12 replicate results from the SF-36 in longitudinal studies? *J Public Health Med* 1997; **19**: 179–86.
- [118] Cella DF, Tulsky DS, Gray G, et al. The Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure. *J Clin Oncol* 1993; **11**: 570–9.
- [119] 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**: 365–76.
- [120] Rogers SN, Ahad SA, and Murphy AP. A structured review and theme analysis of papers published on 'quality of life' in head and neck cancer: 2000-2005. *Oral Oncol* 2007; **43**: 843–68.
- [121] Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992; **305**: 160–4.
- [122] Leplège A, Ecosse E, Verdier A, and Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol* 1998; **51**: 1013–23.
- [123] 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**: 2243–52.

- 
- [124] 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**: 1186–96.
- [125] Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, and Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989 ; **46**: 1121–3.
- [126] Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, and 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**: 63–74.
- [127] McNair DM, Lorr M, and Droppleman LF. *Manual profile of mood states*. San Diego, CA, USA : Educational and Industrial testing service, 1971.
- [128] Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, et al. Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* 1993 ; **37**: 147–53.
- [129] Hann DM, Jacobsen PB, Azzarello LM, et al. Measurement of fatigue in cancer patients: development and validation of the Fatigue Symptom Inventory. *Qual Life Res* 1998 ; **7**: 301–10.
- [130] Lee KA, Hicks G, and Nino-Murcia G. Validity and reliability of a scale to assess fatigue. *Psychiatry Res* 1991 ; **36**: 291–8.
- [131] Belza BL. Comparison of self-reported fatigue in rheumatoid arthritis and controls. *J Rheumatol* 1995 ; **22**: 639–43.
- [132] Smets EM, Garssen B, Bonke B, and De Haes JC. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J Psychosom Res* 1995 ; **39**: 315–25.
- [133] Stein KD, Martin SC, Hann DM, and Jacobsen PB. A multidimensional measure of fatigue for use with cancer patients. *Cancer Pract* 1998 ; **6**: 143–52.
- [134] Piper BF, Dibble SL, Dodd MJ, Weiss MC, Slaughter RE, and Paul SM. The revised Piper Fatigue Scale: psychometric evaluation in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 1998 ; **25**: 677–84.

- [135] Schwartz AL. The Schwartz Cancer Fatigue Scale: testing reliability and validity. *Oncol Nurs Forum* 1998 ; **25**: 711–7.
- [136] Wu HS and McSweeney M. Assessing fatigue in persons with cancer: an instrument development and testing study. *Cancer* 2004 ; **101**: 1685–95.
- [137] Weis J, Tomaszewski KA, Hammerlid E, et al. International psychometric validation of an EORTC quality of life module measuring cancer related fatigue (EORTC QLQ-FA12). *J Nati Cancer Inst* 2017 ; **109**.
- [138] Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951 ; **16**: 297–334.
- [139] Bland JM and Altman DG. Cronbach’s alpha. *BMJ* 1997 ; **314**: 572.
- [140] Fisher RA. *Statistical methods for research workers*. English. OCLC: 312138. Edinburgh, Écosse, Royaume-Uni : Oliver and Boyd, 1954.
- [141] Cicchetti DV. Guidelines, criteria, and rules of thumb for evaluating normed and standardized assessment instruments in psychology. *Psychological Assessment* 1994 ; **6**: 284–90.
- [142] Sim J and Wright CC. The kappa statistic in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements. *Phys Ther* 2005 ; **85**: 257–68.
- [143] Group W et al. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment instrument (WHOQOL). *Qual Life Res* 1993 ; **2**: 153–9.
- [144] Apolone G and Mosconi P. Review of the concept of quality of life assessment and discussion of the present trend in clinical research. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; **13**: 65–9.
- [145] Vollrath M, Zenger M, Singer S, Einkenkel J, and Hinz A. The course of fatigue in patients with gynecologic and breast cancer. *J Gynecol Oncol* 2013 ; **24**: 280–6.
- [146] Schwartz CE, Feinberg RG, Jilinskaia E, and Applegate JC. An evaluation of a psychosocial intervention for survivors of childhood cancer: paradoxical effects of response shift over time. *Psycho-Oncology* 1999 ; **8**: 344–54.

- [147] Anota A, Barbieri A, Savina M, Gourgou-Bourgade S, Bonnetain F, and Bascoül-Mollevi C. Impact de l'effet "Response Shift" sur l'analyse longitudinale de la qualité de vie relative à la santé dans les essais cliniques en cancérologie : une étude de simulation. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2015 ; **63**: S49.
- [148] Gentile S, Delarozière JC, Favre F, Sambuc R, and San Marco JL. Validation of the French 'multidimensional fatigue inventory' (MFI 20). *Eur J Cancer Care* 2003 ; **12**: 58–64.
- [149] Schwarz R, Krauss O, and Hinz A. Fatigue in the general population. *Onkologie* 2003 ; **26**: 140–4.
- [150] Kuhnt S, Ernst J, Singer S, et al. Fatigue in cancer survivors—prevalence and correlates. *Onkologie* 2009 ; **32**: 312–7.
- [151] Apolone G, Filiberti A, Cifani S, Ruggiata R, and Mosconi P. Evaluation of the EORTC QLQ-C30 questionnaire: a comparison with SF-36 Health Survey in a cohort of Italian long-survival cancer patients. *Ann Oncol* 1998 ; **9**: 549–57.
- [152] Cocks K, King MT, Velikova G, Martyn St-James M, Fayers PM, and Brown JM. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol* 2011 ; **29**: 89–96.
- [153] Joly F, Henry-Amar M, Arveux P, et al. Late psychosocial sequelae in Hodgkin's disease survivors: a French population-based case-control study. *J Clin Oncol* 1996 ; **14**: 2444–53.
- [154] Flechtner H, Rüffer JU, Henry-Amar M, et al. Quality of life assessment in Hodgkin's disease: a new comprehensive approach. First experiences from the EORTC/GELA and GHSG trials. EORTC Lymphoma Cooperative Group. Groupe D'Etude des Lymphomes de L'Adulte and German Hodgkin Study Group. *Ann Oncol* 1998 ; **9 Suppl 5**: S147–154.
- [155] Kaaij MA, Heutte N, Meijnders P, et al. Parenthood in Survivors of Hodgkin Lymphoma: An EORTC-GELA General Population Case-Control Study. *J Clin Oncol* 2012 ; **30**: 3854–63.

- [156] Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). *Classifying Education Programmes: Manual for ISCED-97 Implementation in OECD Countries*. 1999th ed. Paris, France, 1999.
- [157] Watt T, Groenvold M, Bjorner JB, Noerholm V, Rasmussen NA, and Bech P. Fatigue in the Danish general population. Influence of sociodemographic factors and disease. *J Epidemiol Community Health* 2000 ; **54**: 827–33.
- [158] *Code de la santé publique - Article R1112-7*. (Visited on 10/16/2017).
- [159] Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988 ; **240**: 1285–93.
- [160] DeLong ER, DeLong DM, and Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics* 1988 ; **44**: 837–45.
- [161] McMurry TL, Hu Y, Blackstone EH, and Kozower BD. Propensity scores: Methods, considerations, and applications in the Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015 ; **150**: 14–9.
- [162] *World Health Organization | Obesity and overweight*. URL : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (visited on 10/24/2017).
- [163] Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, and Velde AT. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. *Qual Life Res* 1997 ; **6**: 103–8.
- [164] INSEE. *Table de mortalité des années 2012 – 2014*. 2015. URL : [https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/2045139/irsocsd2014\\_t68\\_f.xls](https://www.insee.fr/fr/statistiques/fichier/2045139/irsocsd2014_t68_f.xls) (visited on 11/14/2017).
- [165] Gehan EA. A generalized two-sample Wilcoxon test for doubly censored data. *Biometrika* 1965 ; **52**: 650–3.
- [166] Peto R and Peto J. Asymptotically efficient rank invariant test procedures. *J R Stat Soc Series A General* 1972: 185–207.
- [167] Buyse M. Generalized pairwise comparisons of prioritized outcomes in the two-sample problem. *Stat Med* 2010 ; **29**: 3245–57.
- [168] Efron B. «The two sample problem with censored data». In : *Proceedings of the fifth Berkeley symposium on mathematical statistics and probability*. Vol. 4. University of California Press, Berkeley, CA. 1967, pp. 831–853.

- [169] Derogatis LR. *SCL-90-R: Administration, scoring and procedures manual for the R (revised) version and other instruments of the psychopathology rating scale series*. Towson, MD, USA : Clinical Psychometric Research, 1992.
- [170] FirstMB S and GibbonM W. *Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders, research version, patient edition (SCID-I/P)*. New York, NY, USA, 2002.
- [171] Spinhoven P, Ormel J, Sloekers P, Kempen G, Speckens A, and Van Hemert A. A validation study of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in different groups of Dutch subjects. *Psychol Med* 1997 ; **27**: 363–70.
- [172] Kreissl S, Mueller H, Goergen H, et al. Cancer-related fatigue in patients with and survivors of Hodgkin’s lymphoma: a longitudinal study of the German Hodgkin Study Group. *Lancet Oncol* 2016 ; **17**: 1453–62.
- [173] Moinpour CM, Unger JM, Ganz PA, et al. Seven-year follow-up for energy/vitality outcomes in early stage Hodgkin’s disease patients treated with subtotal lymphoid irradiation versus chemotherapy plus radiation: SWOG S9133 and its QOL companion study, S9208. *J Cancer Surviv* 2017 ; **11**: 32–40.
- [174] Anderson LA, Atman AA, McShane CM, Titmarsh GJ, Engels EA, and Koshiol J. Common infection-related conditions and risk of lymphoid malignancies in older individuals. *Br J Cancer* 2014 ; **110**: 2796–803.
- [175] *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*. European Medicines Agency, 2012.
- [176] Schellens J, Bergh J, and Pignatti F. *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline*. European Medicines Agency, 2012.
- [177] Booth CM and Eisenhauer EA. Progression-Free Survival: Meaningful or Simply Measurable? *J Clin Oncol* 2012 ; **30**: 1030–3.
- [178] Amir E, Seruga B, Kwong R, Tannock IF, and Ocaña A. Poor correlation between progression-free and overall survival in modern clinical trials: are composite endpoints the answer? *Eur J Cancer* 2012 ; **48**: 385–8.
- [179] Korn EL, Freidlin B, and Abrams JS. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. *J Clin Oncol* 2011 ; **29**: 2439–42.

- [180] Cortazar P, Zhang L, Untch M, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014; **384**: 164–72.
- [181] Behringer K, Müller H, Görgen H, et al. Sexual quality of life in Hodgkin Lymphoma: a longitudinal analysis by the German Hodgkin Study Group. *Br J Cancer* 2013; **108**: 49–57.
- [182] *Cancer today*. URL : <http://gco.iarc.fr/today> (visited on 01/05/2018).
- [183] Zou LY, Yang L, He XL, Sun M, and Xu JJ. Effects of aerobic exercise on cancer-related fatigue in breast cancer patients receiving chemotherapy: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014; **35**: 5659–67.
- [184] Tomlinson D, Diorio C, Beyene J, and Sung L. Effect of exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis. *Am J Phys Med Rehabil* 2014; **93**: 675–86.
- [185] Meneses-Echávez JF, González-Jiménez E, Correa-Bautista JE, Valle JSR, and Ramírez-Vélez R. [Effectiveness of physical exercise on fatigue in cancer patients during active treatment: a systematic review and meta-analysis]. *Cad Saude Publica* 2015; **31**: 667–81.
- [186] Waart H, Stuiver MM, Harten WH, et al. Effect of Low-Intensity Physical Activity and Moderate- to High-Intensity Physical Exercise During Adjuvant Chemotherapy on Physical Fitness, Fatigue, and Chemotherapy Completion Rates: Results of the PACES Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2015; **33**: 1918–27.
- [187] Schmidt ME, Wiskemann J, Armbrust P, Schneeweiss A, Ulrich CM, and Steindorf K. Effects of resistance exercise on fatigue and quality of life in breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: A randomized controlled trial. *Int J Cancer* 2015; **137**: 471–80.
- [188] Lin YY, Rau KM, and Lin CC. Longitudinal study on the impact of physical activity on the symptoms of lung cancer survivors. *Support Care Cancer* 2015; **23**: 3545–53.
- [189] Canário ACG, Cabral PUL, Paiva LCD, et al. Physical activity, fatigue and quality of life in breast cancer patients. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2016; **62**: 38–44.

- [190] Vulpen JK, Peeters PHM, Velthuis MJ, Wall E, and May AM. Effects of physical exercise during adjuvant breast cancer treatment on physical and psychosocial dimensions of cancer-related fatigue: A meta-analysis. *Maturitas* 2016 ; **85**: 104–11.
- [191] Macpherson CF, Hooke MC, Friedman DL, et al. Exercise and Fatigue in Adolescent and Young Adult Survivors of Hodgkin Lymphoma: A Report from the Children’s Oncology Group. *J Adolesc Young Adult Oncol* 2015 ; **4**: 137–40.
- [192] Phillips SM, Lloyd GR, Awick EA, and McAuley E. Correlates of objectively measured sedentary behavior in breast cancer survivors. *Cancer Causes Control* 2016 ; **27**: 787–95.
- [193] Husson O, Oerlemans S, Mols F, Schep G, and Van De Poll-Franse LV. High levels of physical activity are associated with lower levels of fatigue among lymphoma patients: Results from the longitudinal PROFILES registry. *Acta Oncol* 2015 ; **54**: 678–84.
- [194] Kampshoff CS, Chinapaw MJM, Brug J, et al. Randomized controlled trial of the effects of high intensity and low-to-moderate intensity exercise on physical fitness and fatigue in cancer survivors: results of the Resistance and Endurance exercise After ChemoTherapy (REACT) study. *BMC Med* 2015 ; **13**: 275.
- [195] Kalter J, Buffart LM, Korstjens I, et al. Moderators of the effects of group-based physical exercise on cancer survivors’ quality of life. *Support Care Cancer* 2015 ; **23**: 2623–31.
- [196] Driessen E and Hollon SD. Cognitive behavioral therapy for mood disorders: efficacy, moderators and mediators. *Psychiatr Clin North Am* 2010 ; **33**: 537–55.
- [197] Otte C. Cognitive behavioral therapy in anxiety disorders: current state of the evidence. *Dialogues Clin Neurosci* 2011 ; **13**: 413–21.
- [198] Gatchel RJ and Rollings KH. Evidence-informed management of chronic low back pain with cognitive behavioral therapy. *Spine J* 2008 ; **8**: 40–4.
- [199] Zangi HA, Mowinckel P, Finset A, et al. A mindfulness-based group intervention to reduce psychological distress and fatigue in patients with inflammatory rheumatic joint diseases: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2012 ; **71**: 911–7.

- [200] Gielissen MFM, Verhagen S, Witjes F, and Bleijenberg G. Effects of cognitive behavior therapy in severely fatigued disease-free cancer patients compared with patients waiting for cognitive behavior therapy: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2006 ; **24**: 4882–7.
- [201] Gielissen MFM, Verhagen CAHHVM, and Bleijenberg G. Cognitive behaviour therapy for fatigued cancer survivors: long-term follow-up. *Br J Cancer* 2007 ; **97**: 612–8.
- [202] Arnes J, Chalder T, Addington-Hall J, Richardson A, and Hotopf M. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of a brief, behaviorally oriented intervention for cancer-related fatigue. *Cancer* 2007 ; **110**: 1385–95.
- [203] Goedendorp MM, Peters MEWJ, Gielissen MFM, et al. Is increasing physical activity necessary to diminish fatigue during cancer treatment? Comparing cognitive behavior therapy and a brief nursing intervention with usual care in a multicenter randomized controlled trial. *Oncologist* 2010 ; **15**: 1122–32.
- [204] Lee ML and Garssen B. Mindfulness-based cognitive therapy reduces chronic cancer-related fatigue: a treatment study. *Psychooncology* 2012 ; **21**: 264–72.
- [205] Gielissen MFM, Prins JB, Knoop H, Verhagen S, and Bleijenberg G. Pictorial Representation of Self and Illness Measure (PRISM): a graphic instrument to assess suffering in fatigued cancer survivors. *Psychol Assess* 2013 ; **25**: 658–63.
- [206] Prinsen H, Bleijenberg G, Heijmen L, et al. The role of physical activity and physical fitness in postcancer fatigue: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2013 ; **21**: 2279–88.
- [207] Goedendorp MM, Knoop H, Gielissen MFM, Verhagen CAHHVM, and Bleijenberg G. The effects of cognitive behavioral therapy for postcancer fatigue on perceived cognitive disabilities and neuropsychological test performance. *J Pain Symptom Manage* 2014 ; **47**: 35–44.
- [208] Montgomery GH, David D, Kangas M, et al. Randomized controlled trial of a cognitive-behavioral therapy plus hypnosis intervention to control fatigue in patients undergoing radiotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2014 ; **32**: 557–63.

- [209] Fleming L, Randell K, Harvey CJ, and Espie CA. Does cognitive behaviour therapy for insomnia reduce clinical levels of fatigue, anxiety and depression in cancer patients? *Psychooncology* 2014; **23**: 679–84.
- [210] Eichler C, Pia M, Sibylle M, Sauerwald A, Friedrich W, and Warm M. Cognitive behavioral therapy in breast cancer patients—a feasibility study of an 8 week intervention for tumor associated fatigue treatment. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; **16**: 1063–7.
- [211] Johns SA, Brown LF, Beck-Coon K, Monahan PO, Tong Y, and Kroenke K. Randomized controlled pilot study of mindfulness-based stress reduction for persistently fatigued cancer survivors. *Psychooncology* 2015; **24**: 885–93.
- [212] Heckler CE, Garland SN, Peoples AR, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia, but not armodafinil, improves fatigue in cancer survivors with insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *Support Care Cancer* 2016; **24**: 2059–66.
- [213] Kwekkeboom KL, Abbott-Anderson K, Cherwin C, Roiland R, Serlin RC, and Ward SE. Pilot randomized controlled trial of a patient-controlled cognitive-behavioral intervention for the pain, fatigue, and sleep disturbance symptom cluster in cancer. *J Pain Symptom Manage* 2012; **44**: 810–22.
- [214] Byma EA, Given BA, Given CW, and You M. The effects of mastery on pain and fatigue resolution. *Oncol Nurs Forum* 2009; **36**: 544–52.
- [215] Vargas S, Antoni MH, Carver CS, et al. Sleep quality and fatigue after a stress management intervention for women with early-stage breast cancer in southern Florida. *Int J Behav Med* 2014; **21**: 971–81.
- [216] Goedendorp MM, Gielissen MFM, Peters MEWJ, Verhagen CAHHVM, and Bleijenberg G. Moderators and long-term effectiveness of cognitive behaviour therapy for fatigue during cancer treatment. *Psychooncology* 2012; **21**: 877–85.
- [217] Weert E, May AM, Korstjens I, et al. Cancer-related fatigue and rehabilitation: a randomized controlled multicenter trial comparing physical training combined with cognitive-behavioral therapy with physical training only and with no intervention. *Phys Ther* 2010; **90**: 1413–25.

- [218] Karpavičiūtė S and Macijauskienė J. The Impact of Arts Activity on Nursing Staff Well-Being: An Intervention in the Workplace. *Int J Environ Res Public Health* 2016; **13**: 435.
- [219] Monti DA, Peterson C, Kunkel EJS, et al. A randomized, controlled trial of mindfulness-based art therapy (MBAT) for women with cancer. *Psychooncology* 2006; **15**: 363–73.
- [220] Bar-Sela G, Atid L, Danos S, Gabay N, and Epelbaum R. Art therapy improved depression and influenced fatigue levels in cancer patients on chemotherapy. *Psychooncology* 2007; **16**: 980–4.
- [221] Puig A, Lee SM, Goodwin L, and Sherrard PAD. The efficacy of creative arts therapies to enhance emotional expression, spirituality, and psychological well-being of newly diagnosed Stage I and Stage II breast cancer patients: A preliminary study. *Arts Psychother* 2006; **33**: 218–28.
- [222] Puetz TW, Morley CA, and Herring MP. Effects of creative arts therapies on psychological symptoms and quality of life in patients with cancer. *JAMA Intern Med* 2013; **173**: 960–9.
- [223] Paper Abstracts of the APOS 5th Annual Conference. *Psychooncology* 2008; **17**: S1–S103.

## Table des figures

2.1	Taux d'incidence du lymphome hodgkinien pour 100 000 personnes-années par tranche d'âge en France en 2012 . . . . .	26
2.2	Cellule de Reed-Sternberg au milieu de lymphocytes normaux . . . . .	27
2.3	Différences anatomopathologiques entre les 4 sous-types de lymphomes hodgkiniens . . . . .	28
2.4	Taux d'incidence du lymphome lymphocytaire pour 100 000 personnes-années par tranche d'âge en France en 2012 . . . . .	32
2.5	Taux d'incidence du lymphome folliculaire pour 100 000 personnes-années par tranche d'âge en France en 2012 . . . . .	33
2.6	Taux d'incidence du lymphome diffus à grandes cellules B pour 100 000 personnes-années par tranche d'âge en France en 2012 . . . . .	33
2.7	Taux d'incidence du lymphome T/NK à cellules matures pour 100 000 personnes-années par tranche d'âge en France en 2012 . . . . .	34
9.1	Courbe de survie estimée suivant une loi $\exp(3 \cdot 1736 \times 10^{-5})$ . . . . .	189
9.2	Risque de décès dans la population française en 2012–2014 . . . . .	189
9.3	Modélisation par une loi de Weibull de la survie dans la population générale française âgée de plus d'un an . . . . .	190
9.4	Modélisation par une loi de Weibull modifiée de la survie dans la population générale française âgée de plus d'un an . . . . .	191
9.5	Courbe de survie simulée pour les patients du groupe témoin . . . . .	192
9.6	Taux de survie à 9 ans en fonction du coefficient de différence . . . . .	193
9.7	Différents niveaux de fatigue en fonction de la variable différence . . . . .	194
9.8	Comparaison des puissances entre un test de Peto classique et un test de Gehan . . . . .	196
9.9	Comparaison des puissances entre un test de Peto classique et un test de Peto	197
9.10	Comparaison des puissances entre un test de Peto classique et un test de Peron	197
9.11	Comparaison des puissances entre un test de Peto classique et un test de Efron	198
9.12	Comparaison des puissances de la méthode de Gehan avec un calcul par Bootstrap et par la méthode à un seul tirage . . . . .	199
9.13	Comparaison des puissances de la méthode de Peto avec un calcul par Bootstrap et par la méthode à un seul tirage . . . . .	200

9.14	Comparaison des puissances de la méthode de Gehan avec un calcul par Bootstrap et par la méthode à tirages multiples . . . . .	200
9.15	Comparaison des puissances de la méthode de Peto avec un calcul par Bootstrap et par la méthode à tirages multiples . . . . .	201
9.16	Comparaison des puissances de la méthode de Gehan entre un calcul par Bootstrap avec une évaluation semestrielle et par la méthode à tirages multiples avec évaluations journalières et semestrielles . . . . .	202
9.17	Comparaison des puissances de la méthode de Peto entre un calcul par Bootstrap avec une évaluation semestrielle et par la méthode à tirages multiples avec évaluations journalières et semestrielles . . . . .	203
9.18	Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan sans seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 50 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	207
9.19	Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan sans seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 40 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	208
9.20	Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan sans seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 30 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	209
9.21	Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan sans seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 20 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	210
9.22	Comparaison entre les puissances de la méthode de Peto sans seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 50 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	211
9.23	Comparaison entre les puissances de la méthode de Peto sans seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 40 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	212
9.24	Comparaison entre les puissances de la méthode de Peto sans seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 30 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	213
9.25	Comparaison entre les puissances de la méthode de Peto sans seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 20 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	214
9.26	Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan avec un seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 50 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	215
9.27	Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan avec un seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 40 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	216

9.28	Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan avec un seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 30 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	217
9.29	Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan avec un seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 20 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	218
9.30	Comparaison entre les puissances de la méthode de Peto avec un seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 50 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	219
9.31	Comparaison entre les puissances de la méthode de Peto avec un seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 40 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	220
9.32	Comparaison entre les puissances de la méthode de Peto avec un seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 30 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	221
9.33	Comparaison entre les puissances de la méthode de Peto avec un seuil de significativité et celles de la méthode classique avec 20 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	222
9.34	Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan avec un seuil de priorité et celles de la méthode classique avec 50 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	224
9.35	Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan avec un seuil de priorité et celles de la méthode classique avec 40 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	225
9.36	Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan avec un seuil de priorité et celles de la méthode classique avec 30 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	226
9.37	Comparaison entre les puissances de la méthode de Gehan avec un seuil de priorité et celles de la méthode classique avec 20 % de chance que la fatigue à 3 ans soit manquante . . . . .	227

## Liste des tableaux

2.1	Classement OMS de l'incidence annuelle des cancers à l'échelon mondial . . .	25
2.2	Classification d'Ann Arbor et de Cotswolds . . . . .	29
2.3	Facteurs pronostiques pour les stades I et II . . . . .	30
2.4	Classification histologique des lymphomes non hodgkiniens issus de lymphocytes T . . . . .	35
2.5	Classification histologique des lymphomes non hodgkiniens issus de lymphocytes B . . . . .	36
9.1	Critères de jugement d'une paire de patients . . . . .	186
9.2	Critères de jugement d'une paire de patients . . . . .	187
9.3	Qualité de l'ajustement des modèles de Weibull modifié en fonction de $\beta_2$ . . .	191
9.4	Probabilité attribuée pour le groupe expérimental d'un individu d'une classe donnée . . . . .	194
9.5	Seuil de significativité des écarts de survie pour l'approximation semestrielle	202
9.6	Critère où toute différence de survie est jugée significative et prioritaire sur une différence de fatigue (1) . . . . .	204
9.7	Critère où toute différence de survie de plus de 10 % est significative et prioritaire sur une différence de fatigue (2) . . . . .	205
9.8	Critère où seules les différences de survie de plus de 10 % sont prioritaires sur une différence de fatigue, mais où toutes les différences de survie sont significatives (3) . . . . .	205

## Glossaire

- ABV** Doxorubicine Bléomycine Vinblastine. 39, 40
- ABVD** Adriamycine Bléomycine Vinblastine Dacarbazine. 31, 39, 40
- ACE** Doxorubicine Cyclophosphamide Etoposide. 43
- ACVBP** Doxorubicine Cyclophosphamide Vinblastine Bléomycine Prednisone. 41–45
- ADN** acide désoxyribonucléique. 17, 19
- ASCT** auto-transplantation de moelle osseuse. 41–47
- ATP** adénosine triphosphate. 16, 17
- AUCROC** aire sous la courbe de la fonction d'efficacité du récepteur soit « area under curve receiver operating characteristic ». 62, 63
- AVC** accidents vasculaires cérébraux. 64, 108
- BEACOPP** Bléomycine Etoposide Doxorubicine Cyclophosphamide Vincristine Procarbazine Prednisone. 31
- BEAM** 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosourea [BCNU] Etoposide Cytarabine Melphalan. 41, 47
- BPCO** bronchopneumopathie chronique obstructive. 64, 108
- Ca<sup>++</sup>** ions calcium. 15
- CBV** Cyclophosphamide Carmustine Etoposide. 42
- CEOP** Cyclophosphamide Epirubicine Vincristine Prednisone. 41, 42
- CHOP** Cyclophosphamide Doxorubicine Vincristine Prednisone. 37, 41–43, 48, 51
- CHVP** Cyclophosphamide Adriamycine Etoposide Prednisolone. 42, 44
- COPADM** Cyclophosphamide Vincristine Prednisolone Doxorubicine Méthotrexate. 43

- CVP** Cyclophosphamide Vincristine Prednisone. 37
- CYVE** haute dose de Cytarabine et Etoposide. 43
- EBVP** Epirubicine Bléomycine Vinblastine Prednisone. 39, 40
- ECVBP** Epirubicine Cyclophosphamide Vindésine Bléomycine Prednisone. 41
- EMA** Agence européenne des médicaments [European Medicines Agency]. 233, 242
- EORTC** European Organisation for Research and Treatment of Cancer. 27, 31, 38, 54, 55, 57, 58, 61, 62, 185, 192
- ESHAP** Etoposide Méthylprednisolone Cytosine arabinoside Cisplatine. 43
- FACT-G** Functional Assessment of Cancer Therapy-General. 54
- GCSF** Granulocyte Colony-Stimulating Factor. 42
- GELA** groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. 38, 61, 185
- GHSG** German Hodgkin Study Group. 27, 30, 31
- GOELAMS** Groupe Ouest-Est d'études des Leucémies Aigües et autres Maladies du Sang. 30
- HAS** Haute Autorité de Santé. 32, 34, 37
- HDT** thérapie à haute dose. 41, 43
- IC 95 %** intervalle de confiance à 95 %. 62, 107
- IF-RT** irradiation des ganglions atteints. 39, 40
- IMC** indice de masse corporelle. 151
- INCa** Institut National du Cancer. 32, 34
- IPI** Index Pronostique International. 41–47
- IVAM** Ifosfamide Vépéside Cytarabine Méthotrexate. 41
- LH** Lymphome Hodgkinien. 22, 24, 26, 27, 32, 34, 38–40, 48, 50, 51, 54, 58, 59, 63, 107, 151, 152, 188, 190, 192, 196, 198, 229–232, 234, 235, 237–239, 241–243
- LNH** Lymphome Non-Hodgkinien. 32, 34, 37, 40–42, 51, 52, 54, 58, 107, 151, 152, 229–232, 239, 241, 242

- LSQ** life situation questionnaire. 58
- LYSA** lymphoma study association. 38, 40, 58, 107
- MFI-20** multidimensional fatigue inventory. 57, 59, 62, 64, 107, 108
- MOPP** Chlorméthine Vincristine Procarbazine Prednisone. 39, 40
- OMS** Organisation Mondiale de la Santé. 24, 26, 32, 34, 57, 58
- PCZ** Procarbazine. 38
- PS** Performance Status. 43
- QdV** Qualité de Vie. 53, 58, 59, 230, 238, 239, 242
- QLQ-C30** EORTC Quality of Life Questionnaire-Core30. 53, 54, 57, 58, 62, 64
- QLQ-HL27** Hodgkin's lymphoma questionnaire. 54
- QLQ-NHL-HG29** High Grade Non-Hodgkin's lymphoma questionnaire. 54
- QVRS** qualité de vie en relation avec la santé. 57
- R-ACVBP** Rituximab Doxorubicine Cyclophosphamide Vinblastine Bléomycine Prednisone. 44–47
- R-CHOP** Rituximab Cyclophosphamide Doxorubicine Vincristine Prednisone. 43–47
- R-miniCHOP** Rituximab mini [Cyclophosphamide Doxorubicine Vincristine Methylprednisolone]. 45
- ROFERON-A** interferon alfa-2 a. 44
- SF-36** 36-Item Short Form Survey Instrument. 54
- STNI** irradiation des ganglions sub-thoraciques. 39, 40
- TEC** techniciens d'études cliniques. 61
- UE** Union Européenne. 188
- VIH** virus de l'immunodéficience humaine. 27
- VLB** Vinblastine. 38