Séquelles du cancer et effets indésirables tardifs liés aux traitements, impacts sur la qualité de vie des patients dans la période de l'après cancer.

Francois Gernier

▶ **To cite this version:**

Francois Gernier. Séquelles du cancer et effets indésirables tardifs liés aux traitements, impacts sur la qualité de vie des patients dans la période de l'après cancer.. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2022. Français. NNT : 2022NORMC419 . tel-04032384

HAL Id: tel-04032384
https://theses.hal.science/tel-04032384

Submitted on 16 Mar 2023

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 RECHERCHE CLINIQUE, INNOVATION TECHNOLOGIQUE, SANTE PUBLIQUE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Séquelles du cancer et effets indésirables tardifs liés aux traitements, impacts sur la qualité de vie des patients dans la période de l'après cancer.

Présentée et soutenue par
FRANCOIS GERNIER

Thèse soutenue le 16/11/2022 devant le jury composé de		
MME VERONIQUE CHRISTOPHE	Professeur des universités, Université Lyon 1 Claude Bernard	Rapporteur du jury
MME AMÉLIE ANOTA	Chercheur, Centre Léon Bérard	Membre du jury
M. FRANCIS GUILLEMIN	Professeur des universités, Université de Lorraine	Membre du jury
MME MARIE PREAU	Professeur des universités, Université Lumière Lyon 2	Membre du jury
M. FLORIAN SCOTTE	Praticien hospitalier, Hôpital Gustave Roussy	Président du jury

Thèse dirigée par FLORENCE LOBBEDEZ (Unité de recherche interdisciplinaire pour la prévention et le traitement des cancers)

UNIVERSITÉ CAEN NORMANDIE

ED 497 NBISE
Normande de Biologie Intégrative, Santé, Environnement

Anticipe

Fitzhugh Mullan, cofondateur de la National Coalition for Cancer Survivorship (NCCS), déclarait en 1985, au sujet de la non prise en charge des « survivants » dans la période de l'après cancer [1] :

"…as if we have invented sophisticated techniques to save people from drowning, but once they have been pulled from the water, we leave them on the dock to cough and sputter on their own in the belief that we have done all we can…"

"... comme si nous avions inventé des techniques sophistiquées pour sauver les gens de la noyade, mais qu'après les avoir sortis de l'eau, nous les laissions sur le quai pour qu'ils toussent et crachent par eux-mêmes en croyant que nous avons fait tout ce que nous pouvions..."

Remerciements

Aux membres du Jury :

Merci aux Professeurs Véronique CHRISTOPHE et Florian SCOTTE, rapporteurs de ce travail de m'avoir fait l'honneur d'accepter d'apporter vos lectures critiques. Je remercie également le Docteur Amélie ANOTA, le Professeur Francis GUILLEMIN et le Professeur Marie PREAU, je suis honoré de votre présence dans mon jury de thèse. Vos expertises sont complémentaires sur la thématique.

À Ma Directrice de thèse

Cette thèse est le fruit d'une collaboration étroite de quatre années avec vous. Veuillez trouver exprimée en ces lignes toute ma gratitude pour avoir dirigé cette thèse, pour m'avoir encadré en me faisant partager votre expérience et vos conseils avisés. Mes sincères remerciements également pour votre bienveillance de tous les instants, votre gentillesse, votre humanité, pour les encouragements que vous m'avez prodigués. Soyez assurée de ma reconnaissance, mon amitié et mon plus profond respect.

Je te remercie Idlir LICAJ d'avoir co-encadré cette thèse durant ta présence au sein de notre établissement et de m'avoir accompagné et soutenu durant les périodes de doute et moments difficiles.

Je remercie sincèrement Sandrine BENOIT-VEL et Professeur Khaled MEFLAH, de la confiance que vous m'avez accordée pour développer la recherche en soins au Centre François Baclesse puis à Vincent CICERO et Pr Marc-André MAHE d'avoir maintenu cette dynamique.

Un grand merci à toute l'équipe de recherche clinique et aux équipes de soins du centre François Baclesse. Merci à l'équipe INSERM U1086 ANTICIPE pour votre accueil.

À toutes les patientes et à tous les patients qui acceptent de participer aux études dans un contexte extrêmement difficile pour elles/eux et sans qui ces études ne pourraient être possibles, veuillez recevoir l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect. Et plus particulièrement, merci à Jean B, Isabelle G.et Isabelle R, à Michèle T. qui connaissent le thème de cette thèse dans leur corps, nos échanges autour de vos vécus respectifs autour d'un verre ou d'une tasse ont toujours été un plaisir.

Enfin un grand merci à mes fistons Ghjuvan et Pacôme pour leur patience (parfois relative), et toutes mes excuses pour tout ce temps passé à travailler (plutôt qu'à être près de vous…). Merci à mes parents pour leur soutien infaillible.

Table des matières

Productions Scientifiques ..... - 11 -
1. Publications scientifiques Publications scientifiques ..... - 11 -
2. Communications affichées ..... - 12 -
3. Implication dans la recherche ..... - 13 -
Liste des Tableaux ..... - 15 -
Listes de Figures et illustrations ..... - 17 -
Liste des sigles et abréviations ..... - 18 -
Introduction générale ..... - 23 -
A. Contexte épidémiologique ..... - 26 -
B. Les patients dans la période de l'après-cancer ..... - 28 -
1. Le concept américain de « Cancer Survivors » ..... - 28 -
2. Le concept européen : la vie avec et après un cancer ..... - 29 -
C. Les séquelles du Cancer et effets indésirables liés aux traitements ..... - 30 -
D. La qualité de vie et outils de mesure ..... - 33 -
1. Définition et concept de la qualité de vie ..... - 33 -
2. Qualité de vie en cancérologie ..... - 34 -
3. Comment et quels instruments pour mesurer la QdV et autres PROs ? ..... - 34 -
E. Références ..... - 41 -
Objectifs de la thèse ..... - 45 -
CHAPITRE I : Fatigue des patients en longue rémission d'un cancer du sein, du col de l'utérus et colorectal : une étude basée sur un registre français. ..... - 47 -
A. Résumé ..... - 49 -
B. Introduction ..... - 50 -
C. Méthodes ..... - 52 -
1. Procédure et approbation éthique ..... - 52 -
2. Questionnaires ..... - 53 -
3. Analyse statistique ..... - 54 -
D. Résultats ..... - 56 -
1. Taux de participation et caractéristiques des participants ..... - 56 -
2. Comparaison du score de fatigue entre les patients en longue rémission et les témoins - 59 -
3. Résultats de la régression logistique ..... - 60 -
4. Comparaison de la qualité de vie et de l'anxiété entre les patients en longue rémission et les témoins. ..... - 61 -
E. Discussion ..... - 63 -
F. Références ..... - 67 -

Article publié dans la revue “Suppotive Care in Cancer” Cancer-related fatigue among long-term survivors of breast, cervical, and colorectal cancer: a French registry-based controlled study ..... - 71 -

CHAPITRE II : Situation professionnelle à long terme après un cancer : étude réalisée à partir de registres de population ..... - 81 -

A. Résumé ..... - 83 -

B. Introduction ..... - 84 -

C. Méthodes ..... - 86 -

1. Échantillon d’analyse ..... - 86 -

2. Collecte de données ..... - 87 -

3. Questionnaires ..... - 87 -

4. Analyses statistiques ..... - 88 -

D. Résultats ..... - 90 -

E. Discussion ..... - 97 -

F. Conclusions ..... - 101 -

G. Références ..... - 102 -

Article publié dans la revue « Bulletin du Cancer » , Situation professionnelle à long terme après un cancer : étude réalisée à partir de registres de population. ..... - 108 -

Chapitre III : Symptômes ménopausiques et santé sexuelle à distance des traitements chez des patientes en rémission d’un cancer épithélial de l'ovaire : une étude ancillaire de VIVROVAIRE - 122 -

A. Résumé ..... - 124 -

B. Introduction ..... - 125 -

C. Méthodes ..... - 127 -

1. Conception de l'étude et participantes ..... - 127 -

2. Recrutement et collecte des données ..... - 127 -

3. Questionnaires ..... - 127 -

4. Consultation gynécologique ..... - 127 -

5. Objectifs de l’étude ..... - 128 -

6. Déclaration éthique ..... - 128 -

7. Analyses statistiques ..... - 129 -

D. Résultats ..... - 130 -

1. Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques des patientes en rémission d’un Cancer Epithélial de l’Ovaire (CEO) ..... - 130 -

2. Obésité, facteurs de risque cardio-vasculaire ..... - 132 -

3. Santé osseuse ..... - 132 -

4. Comparaison entre les sous-groupes de patientes en rémission d’un CEO ..... - 133 -

5. Traitement hormonal substitutif (THS) ..... - 137 -

E. Discussion ..... - 139 -

F. References ..... - 144 -

Article publié dans la revue Gynecologic Oncology « Menopausal symptoms in epithelial ovarian cancer survivors: a GINECO VIVROVAIRE2 study » ..... - 147 -

CHAPITRE IV : Fatigue chronique, qualité de vie et effets secondaires à long terme de la chimiothérapie chez les patientes traitées pour un cancer non épithélial de l'ovaire : Vivrovaire Tumeurs rares ..... - 154 -

A. Introduction ..... - 156 -

B. Contexte ..... - 157 -

C. Méthodes ..... - 160 -

1. Objectifs ..... - 160 -

2. Participantes à l'étude ..... - 161 -

3. Évaluations ..... - 161 -

D. Résultats préliminaires ..... - 162 -

E. References ..... - 165 -

Article publié dans BMC Cancer : "Chronic fatigue, quality of life and long-term side-effects of chemotherapy in patients treated for non-epithelial ovarian cancer: national case-control protocol study of the GINECO-Vivrovaire rare tumors INCa French network for rare malignant ovarian tumors" ..... - 168 -

F. Valorisation des premiers résultats ..... - 180 -

CHAPITRE V : AFTERGYN Phase Pilote « Optimiser l'accompagnement des patientes en onco-gynécologie pelvienne par des soins de supports adaptés dans la période de l'après cancer. » - 184 -

A. Introduction ..... - 186 -

B. Contexte ..... - 187 -

C. Méthodes ..... - 190 -

Objectifs ..... - 190 -

D. Discussion ..... - 192 -

E. Références ..... - 193 -

Discussion générale et perspectives ..... - 196 -

A. Plans personnalisés de l'après cancer PPAC et perspectives ..... - 200 -

B. Méthodes pour évaluer les programmes de l'après cancer ..... - 202 -

C. Place des soins oncologiques de support dans la période de l'après cancer ..... - 203 -

D. Quelle place pour la profession infirmière dans l'après cancer ? ..... - 204 -

E. Références ..... - 205 -

Annexes ..... - 206 -

A. Détail de la méthodologie du protocole VIVROVAIRE TR ..... - 207 -

1. Objectifs ..... - 207 -

2. Conception et cadre de l'étude ..... - 208 -

3. Participantes à l'étude ..... - 208 -

4. Évaluations ..... - 209 -

5. Analyse statistique ..... - 213 -
6. Références ..... - 215 -

B. **Exemple de PPAC minimal pour les cancers gynéco-pelviens**

Centre Baclesse unicancer NORMANDIE - CAEN

Date du rendez-vous:____/____/202__

Médecin référent:_____

Infirmière:_____

Madame,
Votre prise en charge hospitalière au centre se termine. La suite de votre **accompagnement sera alternée avec** votre **médecin généraliste** et/ou votre gynécologue. Ce document est destiné à mieux vous **accompagner** dans la période de **l'après cancer**, et nous vous recommandons de le **partager** auprès des **professionnels de santé impliqués dans votre suivi**.

➖ Votre prise en charge a débuté en pour la maladie suivante :

☐ Cancer de l'ovaire

☐ Cancer de l'endomètre

➖ Votre traitement initial a compris le ou les élément(s) suivant(s) :

☐ Chirurgie pelvienne

☐ Chirurgie abdominale

☐ Radiothérapie pelvienne

☐ Radiothérapie abdominale

☐ Chimiothérapie concomitante à l'irradiation

☐ Chimiothérapie seule :
protocole.....

☐ Traitement de maintenance :
médicament.....

➖ Vous avez reçu (par la suite) d'autres traitements, si oui en quelle année :

☐ Pas d'autre traitement

☐ Chirurgie abdominale

☐ Radiothérapie pelvienne

☐ Radiothérapie abdominale

☐ Chimiothérapie concomitante à l'irradiation

▫ Chimiothérapie seule :
protocole.....

▫ Traitement de maintenance :
médicament.....

Certains **effets indésirables** du traitement peuvent **persister ou apparaitre plusieurs années** après le **traitement.** Il est important de **les connaitre** pour les reconnaitre et bien les prendre en charge. Nous vous recommandons de **les signaler** auprès de votre médecin traitant ou de votre gynécologue.

Ils peuvent comprendre (vous pouvez cocher) :

❑ Symptômes de la ménopause : bouffées de chaleur, sueurs nocturnes

❑ Troubles urinaires : irritation, infection, incontinence

❑ Troubles digestifs : constipation, diarrhée, incontinence

❑ Difficultés sexuelles : douleur, sécheresse vaginale

❑ Douleurs chroniques : abdominales, pelviennes

❑ Neuropathie : picotements, engourdissement des extrémités

❑ Lymphœdème, c'est-à-dire un gonflement des jambes

❑ Troubles cognitifs : problèmes de mémoire, difficultés de concentration

❑ Fatigue

❑ Troubles du sommeil

❑ Anxiété, stress, et/ou dépression

❑ Difficultés financières ou sociales (exemple retour au travail);

Il est important d'en parler à l'équipe qui vous accompagne ou à votre médecin traitant !

Résumé : Séquelles du cancer et effets indésirables tardifs liés aux traitements, impacts sur la qualité de vie des patients dans la période de l'après-cancer ..... - 219 -

Productions Scientifiques

1. Publications scientifiques Publications scientifiques

a) Publications scientifiques en lien direct avec la thèse

1. **Gernier F**, Joly F, Klein D, Mercier M, Velten M, Licaj I. **Cancer-related fatigue among long-term survivors of breast, cervical, and colorectal cancer: a French registry-based controlled study.** Support Care Cancer. 2020 Dec;28(12):5839-5849. 10.1007/s00520-020-05427-8 IF:3.603

2. Saim A, **Gernier F**, Licaj I, Rod J, Velten M, Klein D, Mercier M, Joly F. **[Long-term occupational situation after cancer: A French registry-based study]**. Bull Cancer. 2020 Sep;107(9):867-880. 10.1016/j.bulcan.2020.06.004 IF:1.276

3. **Gernier F**, Gompel A, Rousset-Jablonski C, Kalbacher E, Floquet A, Berton-Rigaud D, Tredan O, Alexandre J, Follana P, Zannetti A, Dohollou N, Grellard JM, Clarisse B, Licaj I, Ahmed-Lecheheb D, Fauvet R, Pautier P, Joly F. **Menopausal symptoms in epithelial ovarian cancer survivors: a GINECO VIVROVAIRE2 study.** Gynecol Oncol. 2021 Dec;163(3):598-604. 10.1016/j.ygyno.2021.10.001 IF:5.482

4. **Gernier F**, Ahmed-Lecheheb D, Pautier P, Floquet A, Nadeau C, Frank S, Alexandre J, Selle F, Berton-Rigaud D, Kalbacher E, Orfeuvre H, Lortholary A, Augereau P, Labombarda F, Perrier L, Grellard JM, Licaj I, Clarisse B, Savoye AM, Bourien H, De La Motte Rouge T, Kurtz JE, Kerdja K, Lelaidier A, Charreton A, Ray-Coquard I, Joly F. **"Chronic fatigue, quality of life and long-term side-effects of chemotherapy in patients treated for non-epithelial ovarian cancer: national case-control protocol study of the GINECO-Vivrovaire rare tumors INCa French network for rare malignant ovarian tumors".** BMC Cancer. 2021 Oct 26;21(1):1147. 10.1186/s12885-021-08864-8 IF:4.430

b) Publications scientifiques autres

1. Joly F, Ahmed-Lecheheb D, Kalbacher E, Heutte N, Clarisse B, Grellard JM, **Gernier F**, Berton-Rigaud D, Tredan O, Fabbro M, Savoye AM, Kurtz JE, Alexandre J, Follana P, Delecroix V, Dohollou N, Roemer-Becuwe C, De Rauglaudre G, Lortholary A, Prulhiere K, Lesoin A, Zannetti A, N'Guyen S, Trager-Maury S, Chauvenet L, Abadie Lacourtoisie S, Gompel A, Lhommé C, Floquet A, Pautier P. **Long-term fatigue and quality of life among epithelial ovarian cancer survivors: a GINECO case/control VIVROVAIRE I study.** Ann Oncol. 2019 May 1;30(5):845-852. 10.1093/annonc/mdz074 IF:18.274

2. Joly F, Rigal O, Guittet L, Lefèvre-Arbogast S, Grellard JM, Binarelli G, Lange M, Rieux C, Fernette M, Tron L, **Gernier F**, Travers R, Morel A, Richard D, Griffon B, Leconte A, Bastien E, Quilan F, Pépin LF, Jardin F, Leheurteur M, Clarisse B, Lequesne J, Faveyrial

A. **Post-traumatic stress symptomatology and adjustment of medical oncology practice during the COVID-19 pandemic among adult patients with cancer in a day care hospital.** Cancer. 2021 Dec 15;127(24):4636-4645. 10.1002/cncr.33856 IF:6.921

3. Bastien E, Lefèvre-Arbogast S, Lequesne J, **Gernier F**, Cherifi F, Rigal O, Guittet, L, Grellard J.M, Binarelli G, Lange M, Fernette M, Tron L, Morel A, Richard D, Griffon B, Leconte A, Quilan F, Pépin LF, Jardin F, Joly, F. **Post-traumatic stress symptoms in cancer patients during the COVID-19 pandemic: a one-year longitudinal study.** (Accepté dans la revue JNCCN).https://doi.org/10.1101/2022.01.11.22269053 IF: 9.512

4. **Gernier F**, Clarisse B, Dupont C, Castel H, Fernette M, Lahaye F, Charles RM, Leroux T, Ory C, Faveyrial A, Morel A, Emile G, Lévy C, Ségura C, Allouache D, Johnson A, Geffrelot J, Gunzer K, Girault G, Lelaidier A, Dubot Poitelon C, San C, Lequesne J, Grellard JM. **Impact of Web Application support versus standard management on adherence with adjuvant hormone therapy in patients treated for breast cancer: WEBAPPAC study.** (en cours de soummission dans BMC Cancer)

5. Duivon M, Perrier J, Joly F, Grellard J M, **Gernier F**, Fernette M, Clarisse B, Geffrelot J, Emile G, Lévy C, Viader F, Raoul L, Lequesne J, Lefèvre-Arbogast S, Lecouvey G, Eustache F, Desgranges B, Giffard B. **Impact of hormonal therapy for breast cancer on prospective memory assessed in virtual reality** (Soumis)

6. Desbois P, Nevière Z, Lefevre Arbogast S, Lequesne J, **Gernier F**, Grellard JM, Follana P, Floquet A, Lhommé C, Tredan O, Kalbacher E, Dohollou N, Berton-Rigaud D, Abadie-Lacourtoisie S, Alexandre J, Zanetti A, Le Mauff B, Joly F, Cherifi F. **Association between inflammatory cytokines and long-term fatigue among epithelial ovarian cancers long survivors: a VIVROVAIRE ancillary study.** (en cours de redaction)

7. Cherifi F, **Gernier F,** Jardin F, Lefèvre-Arbogast S, Bastien E, Lequesne J, Rigal O, Quilan F, Clarisse B, Grellard JM, Binarelli G, Fernette M, Lange M, Richard D, Morel A, Griffon B, Pépin LF, Leconte A, Faveyrial A, Leheurteur M, Beauplet B, Joly F. **Post-Traumatic-Stress-Disorder symptoms and quality of life among older cancer patients during the COVID-19 pandemic.** (en cours de soummission dans “The Gerontologis”t)

2. Communications affichées

Gernier F, Joly F, Pautier P, Kalbacher E, Fauvet R, Floquet A, Berton-Rigaud D, Tredan O, Follana P, Alexandre J, Zannetti A, Dohollou N, Trager S, Licaj I, Grellard JM, Clarisse B, Ahmed-Lecheheb D, Rousset-Jablonski C, Gompel A. **Menopausal symptoms in epithelial ovarian cancer survivors, the GINECO VIVROVAIRE2 study**. Journée normande de la recherche biomédicale, 19 novembre 2019, Caen (poster)

Gernier F, Licaj I, Joly F. **Fatigue à très long terme après le traitement d'un cancer localisé du sein, du col de l'utérus et colorectal.** 12è Journée Scientifique du Cancéropôle Nord-Ouest, 15-17 mai 2019, Deauville (poster)

Gernier F, Licaj I, Joly F. **Cancer-related fatigue among long-term survivors (15 years after diagnosis) of breast, cervical and colorectal cancer: a French case-control study.** Journée normande de la recherche biomédicale, 19 novembre 2019, Caen (poster)

Joly F, Pautier P, Kalbacher E, **Gernier F**, Fauvet R, Floquet A, Berton-Rigaud D, Tredan O, Follana P, Alexandre J, Zannetti A, Dohollou N, Trager S, Licaj I, Grellard JM, Clarrisse B, Ahmed-Lecheheb D, Rousset-Jablonski C, Gompel A**. Menopausal symptoms in epithelial ovarian cancer survivors, the GINECO VIVROVAIRE2 study**, ASCO 2019. (poster) Journal of Clinical Oncology 2019 37:15_suppl, 5555-555(Poster)

Mouriani L, Yaniz E, Genestie C, **Gernier F**, Gaultier de St Basile H, Follana P, Floquet A, Tredan O, Kalbacher E, Dohollou N, Berton Rigaud D, Alexandre J, Zannetti A, Raban N, Kaminski MC, Pautier P, Ferron G, Joly F, Blanc-Durand F, Leary A. **Immune features of high grade ovarian cancer associated with exceptional disease free survival (DFS), an analysis from VIVROVAIRE, a GINECO/GINEGEPS study.** (Poster ESMO Congress 2021) 10.1016/j.annonc.2021.08.1183

Le Bon P, **Gernier F,** Ory C, Clarisse B, Delorme C, Beauplet B, Joly F. **Implementing an advanced nurse led consultation to improve supportive care in cancer survivors**; MASCC 2021. (Poster)

Joly F, Ray-Coquard I, Floquet A, Lefèvre-Arbogast S, Dubot Poitelon C, Selle F, Berton D, Frank S, De La Motte Rouge T, Kalbacher E, Provansal M, Lortholary A, Orfeuvre H, Alexandre J, Augereau P, Nadeau C, Kurtz JE, Grellard JM, Clarisse B, Pautier P, **Gernier F. Long term quality of life after chemotherapy among nonepithelial ovarian cancer survivors: The case-control vivrovaire rare tumours study**; ESMO 2022 (poster) 10.1016/j.annonc.2022.07.663

Joly F, Ray-Coquard I, Floquet A, Lefèvre-Arbogast S, Dubot Poitelon C, Selle F, Berton D, Frank S, De La Motte Rouge T, Kalbacher E, Provansal M, Lortholary A, Orfeuvre H, Alexandre J, Augereau P, Nadeau C, Kurtz JE, Grellard JM, Clarisse B, Pautier P, **Gernier F. Long term quality of life after chemotherapy among nonepithelial ovarian cancer survivors: The case-control vivrovaire rare tumours study**; ESGO 2022 (Poster commenté)

3. Implication dans la recherche

a) Coordination et valorisation initiale

Vivre après un cancer rare de l'ovaire : Fatigue chronique, qualité de vie et effets tardifs de la chimiothérapie **VIVROVAIRE TR** (le protocole est détaillé en chapitre IV avec les résultats préliminaires). J'ai réalisé pour ce protocole les mises en place auprès des centres investigateurs, le suivi opérationnel, et le lien avec les différentes équipes ; la réalisation du monitoring des données du volet 1 de l'étude et après avoir participé à la publication du protocole de l'étude, je participe actuellement à la valorisation des données recueilli dans le volet 1.

b) Valorisation de données déjà acquises

Valorisation des données du PHRC **Qualité de vie et de réinsertion des patients considérés guéris d'un cancer, Etude réalisée à partir de registres de population »** (financement reçu en

2003, données recueillies en 2007) par 2 articles le 1er concernant la fatigue à très long terme après un cancer (+ de15 ans après un cancer) et le second la réinsertion professionnelle des patients considérés guéris d'un cancer.

c) Rédaction d'un protocole de recherche de financement

J'ai rédigé en équipe le protocole en qualité de coordinateur et d'investigateur principal de l'étude interventionnelle : « **AFTERGyn Phase pilote** : Optimiser l'accompagnement des patientes en onco-gynécologie pelvienne par des soins de supports adaptés dans la période de l'après cancer ». Nous avons obtenu un financement par la Ligue Nationale Contre le Cancer « Prix Rose sur Green » et par le GIRCI NO. Le protocole est détaillé en chapitre VI.

d) Participation en qualité d'investigateur principal ou investigateur associé dans différentes études hors thèse :

WEBAPPAC : Impact d'un accompagnement par web application versus prise en charge standard sur l'observance de l'hormonothérapie adjuvante à 18 mois chez les patientes traitées pour un cancer du sein. WEBAPPAC (WEB-APPlication et Programme Personnalisé de l'Après Cancer (PPAC)) (Coordinateur et IP). Début Ce travail a été soutenu par une subvention nationale du programme de recherche sur la performance du système de santé français (numéro de subvention : PREPS-18-0534). Coordinateur-Investigateur principal : François GERNIER. La 1ière patiente a été inclue en octobre 2020, 2 ans plus tard, 385 patientes ont été inclues sur 438. L'article "Impact of Web Application support versus standard management on adherence with adjuvant hormone therapy at 18 months in patients treated for breast cancer (WEBAPPAC) est en cours de soumission dans la revue BMC Cancer.

COVIPACT : Impact de l'épidémie infectieuse par COVID-19 sur la prise en charge des patients en onco-hématologie et sur les conséquences psychologiques chez les patients et les soignants. (Participation au recrutement et recueil des données)

ICELAND : Prévention de l'alopécIe chez les patientes atteintes d'un CancEr du sein localisé par scalp cooLing vs cAsque réfrigérant : étude contrôlée raNDomisée, avec évaluation médico-économique.

ŒUVRE : Adhésion et bénéfices de l'Onco Esthétique Adaptée aux patients atteints d'un Cancer des Voies Aéro Digestives Supérieures tout au long de leur prise en charge [ŒUVRE (Onco EsthétiqUe adaptée Voie aéRo digEstives)]

CINVAROM : Effet de l'aromathérapie inhalée sur les Nausées Vomissements Chimio Induits (NCVI)

MERMOSE : Intérêt d'une consultation hebdomadaire par un Manipulateur en Electro Radiologie Médicale (MERM) en complément du suivi par le radiothérapeute pour améliorer le recueil des toxicités radio induites chez les patients en cours de traitement de protonthérapie : essai randomisé

Liste des Tableaux

Chapitre I

Tableau 1 Caractéristiques socio démographiques des patients en rémission d'un cancer du sein, du col de l'utérus et du cancer colorectal et de leurs contrôles respectifs ..... p 55

Tableau 2 Caractéristiques cliniques des patients en rémission d'un cancer du sein, du col de l'utérus et du cancer colorectal ..... p 56

Tableau 3 Analyses de régression logistique (OR et leur IC 95%) de l'association entre la fatigue mentale et générale et un antécédent de cancer ..... p 59

Tableau 4 Comparaison de la qualité de vie et de l'anxiété entre les patients en rémission d'un cancer regroupés et leurs témoins ..... p 60

Chapitre II

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques des patients en rémission d'un cancer et des témoins p89

Tableau 2 : Association des facteurs sociodémographiques au statut d'emploi .....p 91

Tableau 3 : Situation professionnelle des patients en rémission d'un cancer et des témoins au moment de l'enquête ..... p 92

Tableau 4 : Analyse multivariable des patients en rémission et des témoins ..... p 93

Chapitre III

Tableau 1 : Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques des patientes en rémission d'un CEO ..... p 128

Tableau sup.1 : Qualité de vie des patientes en fonction des symptômes vasomoteurs (SVM)..... p 131

Tableau 2 : Comparaison des symptômes vasomoteurs et de la santé sexuelle entre les patientes en rémission d'un CEO avec ménopause chirurgicale et ménopause naturelle…p 132

Tableau sup. 2 : Qualité de vie chez les patientes en rémission d'un CEO ayant subi une ménopause chirurgicale en fonction des symptômes vasomoteurs……p 134

Tableau 3 : Résumé de la prévention et de la gestion des symptômes de la ménopause chez les patientes en rémission d'un CEO …… p 140

Chapitre IV

Tableau 1 : Caractéristiques médicales des patientes en rémission d'un cancer rare de l'ovaire traitées par chirurgie et chimiothérapie…… p 159

Tableau2 : Comparaisons des caractéristiques cliniques et sociodémographiques entre les patientes en rémission d'un cancer rare de l'ovaire et les femmes sans antécédent de cancer…… ……p 160

Tableau 3 : Comparaison de la fatigue, de la qualité de vie entre les patientes en rémission d'un cancer rare de l'ovaire et les femmes sans antécédent de cancer ……p 161

Annexes

Tableau 1. Récapitulatif des auto-questionnaires et examens à réaliser VIVROVAIRE TR…p209

Listes de Figures et illustrations

Figure 1 : Séquelles à long terme et potentiels effets indésirables tardifs du traitement et comment ils affectent les patients en rémission d'un cancer ?..... p 30

Figure2 : Logigramme de choix entre le QLQ-C30 de l'EORTC et le FACT-G ..... p 36

Chapitre I

Figure supplémentaire 1. Flow chart de la population étudiée ..... p 54

Figure 1 Comparaison du score moyen de fatigue entre les patients en longue rémission du cancer et les témoins ..... p 57

Chapitre II

Figure 1 : Flow-chart de l'échantillon d'analyse ..... p 88

Figure 2 : Comparaison de la qualité de vie des patients en rémission et des témoins.....p94

Chapitre III

Figure1 : Contre-indication théorique ou non au THS parmi les patientes en rémission d'un CEO sans THS ..... p 135

Chapitre IV

Poster ESMO: Long term quality of life after chemotherapy among rare ovarian cancer survivors ..... p 179

Chapitre V

Figure 1 : Schéma du projet de déploiement de l'étude AfterGyn..... p 183

Figure 2 : Schéma de l'étude AfterGyn.....p 188

Liste des sigles et abréviations

A

AERAS : Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé

AFSOS : Association Française des Soins Oncologiques de Support

ANAP : Agence Nationale d'Appui à la Performance

AMH : Anti-Müllerian hormone

ARC : Attaché de Recherche Clinique

ASCO: American Society of Clinical Oncology

B

BC : Breast cancer/ cancer du sein

BCS : Breast cancer survivors / survivantes du cancer du sein

BEP : bléomycine, étoposide et sels de platine

BPI : Brief Pain Inventory (ou QCD en français Questionnaire Concis de la Douleur)

C

CC : cancer du col de l'utérus

CCR : cancer colorectal

CCS survivants du cancer du col utérin

CCTIRS : Comité consultatif français pour le traitement des données concernant la recherche et la santé

CEO : cancer épithélial de l'ovaire

CI confidence interval : intervalle de confiance

CI : contre-indication

CNIL : commission nationale française de l'informatique et des libertés

CPP/ Centre de Protection des personne

CRC : cancer colorectal

CRCS : survivants du cancer colorectal

CS : cancer du sein

CSP : catégories socioprofessionnelles

CT : chimiothérapie

CTD: Centre de Traitement des Données

D

DM : Données manquantes

DMI : Différence Minimale Importante

DMO : Densitométrie osseuse

E

eCRF : electronic Case Report Form ou cahier d'observation électronique

EIM : Effets Indésirables liés aux Médicaments

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

EORTC QLQ-C30 : Quality of Life Questionnaire-Core 30 de l'EORTC

EPT : traitement hormonal substitutif combiné œstroprogestatif

ERI : Espace Rencontre et Information

ESMO : European Society for Medical Oncology

e.t : écarts types

ET : traitement hormonal substitutif œstrogène seul

EUSOMA: European Society of Mastology

EVA: Echelle Visuelle Analogique

F

FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy

FACT-Cog: Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive

FATC-G: General Functional Assessment of Cancer Therapy

FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group–Neurotoxicity subscale

FACT-F: Functional Assessment of Chronic Therapy-Fatigue subscale

FACT-O: Functional Assessment of Chronic Therapy- Ovarian subscale

FIGO : Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique

FQ : fatigue questionnaire/questionnaire de fatigue

G

GINECO : Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Étude des Cancers Ovariens et du sein

H

HAD: Hospitalisation A Domicile

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale,

HAS : Haute Autorité de Santé

I

IA : Inhibiteur de l'Aromatase

IC : intervalle de confiance

IDE : Infirmi (er) ère Diplômé(e) d'Etat

ID RCB : numéro d'Identification unique d'enregistrement de la recherche clinique et biomédiclae

IMC : indice de masse corporelle

INCa : institut du cancer

INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques

IOP : insuffisance ovarienne prématurée

IPA : Infirmière en Pratique Avancée

ISI : Insomnia Severity Index

M

MC : ménopause chirurgicale

MFI : Multidimentional Fatigue Inventory /inventaire multidimensionnel de la fatigue

MN : ménopause naturelle

N

NS : non significatif

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NCCS: National Coalition for Cancer Survivorship

O

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Odds Ratio / rapport de cotes

P

PPAC : Plan Personnalisé de l'Après Cancer

PROs: Patients reported outcomes

PROM Patient Reported Outcome Measures

PT : traitement hormonal substitutif progestatif seul

Q

QCD : Questionnaire Concis de la Douleur (=BPI)

QdV : qualité de vie

QLQ -C30 : Quality of Life Questionnaire-Core 30 items

QLQ BR23: Quality of Life Questionnaire-Breast 23 items

QoL : Quality of Life

R

RCP : Réunion de Concertation Pluri disciplinaire

RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données

RT : radiothérapie

S

SC : survivants du cancer

SCC : survivantes du cancer du col de l'utérus

SCP : Survivorship Care Plan

SCCR : survivants du CCR

SCEO : survivantes du cancer épithélial de l'ovaire

SCS : survivantes du cancer du sein

SOS : soins oncologiques de support

SPIRIT : Standard Protocol Items, namely Recommendations for Interventional Trials

SUS : System Usability Scale

SSE : statut socio-économique

T

TH : Tour de hanche

TMRG : Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

TT : Tour de taille

STAI : State-Trait Anxiety Inventory

SVM : symptômes vasomoteurs

THS : traitement hormonal substitutif

V

VAS : Visual Analog Scale

VICAN : VIe après le CANcer

VIF : facteur d'inflation de la variance

Vs: versus

VWf: Von Willebrand factor

Introduction générale

L'évolution rapide de l'arsenal thérapeutique contre le cancer, les progrès de la technologie génétique, les tests diagnostiques sophistiqués, les diagnostics plus précoces et le développement des soins oncologiques de support, ont permis au cours des dernières décennies d'améliorer le taux de survie à long terme des patients atteints de cancer [2-4]. Le nombre de personnes qui vivent après un cancer est donc en constante augmentation. En France, le nombre de cancers diagnostiqués augmente chaque année atteignant 382000 nouveaux cas en 2018. Cette même année, il a été estimé que 3.8 millions de personnes vivaient avec un ou après un cancer [5], représentant environ 5% de la population française.

Si l'avancée des thérapies a amélioré la survie globale après un diagnostic de cancer, les patients en rémission éprouvent des difficultés physiques et psychologiques dans leur vie après le traitement [6]. Les traitements du cancer sont à l'origine d'effets indésirables, tels que des symptômes physiques (douleurs résiduelles, fatigue…) et psychologiques. Ces symptômes peuvent, s'ils sont insuffisamment pris en charge, se chroniciser et impacter négativement la qualité de vie (QdV) des patients. Sur le long terme, des problèmes majeurs, sont fréquemment rapportés par les patients : une fatigue persistante et invalidante, une modification de l'image corporelle, une détresse émotionnelle, des difficultés sexuelles… Pour les patients qui surmontent les premières étapes de traitement, bien qu'ils restent suivis sur le plan carcinologique, le suivi durant l'après-cancer demeure perfectible. Cela nous amène à nous interroger sur des notions importantes : Quels sont les séquelles persistantes du cancer et les effets indésirables tardifs chez les personnes ayant survécu à leur cancer ? Parmi elles, lesquelles courent un risque particulier de développer des effets indésirables tardifs ? Quel impact un antécédent de cancer peut-il avoir sur la réinsertion professionnelle et sociale des individus ? Comment agir de manière efficace pour améliorer la qualité vie des personnes après le cancer ? Durant les 10 dernières années, l'identification et la prise en charge des séquelles après le cancer, les répercussions psychologiques et les impacts sur la QdV ont pris une place de plus en plus importante dans la littérature scientifique. Une attention particulière

est apportée à ces problématiques par les associations de patients et par les soignants. Cependant, certains thèmes encore peu étudiés doivent être approfondis, c'est le cas de :

- La fatigue et QdV des patients considérés comme guéris d'un cancer à très long terme (>15ans),
- La réinsertion socio-professionnelle à long terme après un cancer,
- Certaines localisations cancéreuses (comme le cancer des ovaires),
- L'étude de modèle pour améliorer l'accompagnement des patients dans l'après-cancer.

Le développement des connaissances sur les séquelles du cancer et des effets indésirables liés aux traitements, sur la mesure des impacts sur la qualité de vie des patients et l'amélioration de la prise en charge des patients dans l'après cancer sont devenus une priorité de santé publique [7-8]. Une meilleure compréhension de ces thématiques doit se traduire par la mise en place de programme d'actions visant à prévenir le poids des séquelles liées à la maladie ou aux traitements et à les prendre en charge le plus efficacement possible. La compréhension des besoins des patients dans l'après cancer est essentielle à l'élaboration de stratégies visant à y répondre et à la création de modèles de soins adaptés.

Dans un premier temps, le chapitre d'introduction de cette thèse décrit brièvement le contexte épidémiologique, une présentation succincte des séquelles du cancer et effets indésirables liées aux traitements, la définition du concept du « survivant », et enfin quelques notions concernant les « patient reported outcomes »et plus particulièrement ceux en lien avec la qualité de vie.

Ensuite, les objectifs de mon travail de thèse sont présentés ainsi que les différents travaux réalisés au cours de mon doctorat.

Les deux premiers chapitres présentent les résultats issus de données d'une vaste étude contrôlée de type exposé – non exposé basée sur des registres de population français. Le premier chapitre est consacré à l'étude de la fatigue liée au cancer chez les patients en rémission d'un cancer du sein, du col de l'utérus et du cancer colorectal plus de 15 ans après la fin de leurs traitements. Le deuxième compare la situation professionnelle de personnes dans la période de l'après cancer à une population indemne de cancer.

Le chapitre 3 expose les résultats de l'étude VIVROVAIRE2 dans laquelle nous avons notamment décrit les symptômes ménopausiques et troubles sexuels chez des patientes plus de 3 ans après un cancer épithélial de l'ovaire.

Le chapitre 4 présente le protocole de l'étude Vivrovaire TR dont l'objectif est d'évaluer la fatigue chronique, la qualité de vie et les effets secondaires à long terme de la chimiothérapie

chez les patientes traitées pour un cancer non épithélial de l'ovaire. Les résultats préliminaires de l'étapes 1 de cette étude sont brièvement présentés.

Le chapitre 5 est consacré à une étude interventionnelle en court de mise en place qui vise à optimiser l'accompagnement des patientes en onco-gynécologie pelvienne par des soins oncologiques de support adaptés dans la période de l'après cancer.

La dernière partie est une discussion sur les perspectives et les enjeux de ces travaux.

A. Contexte épidémiologique

En France environ 382000 nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués durant l'année 2018. [5]. Le cancer représente toujours la première cause de mortalité chez l'homme et la deuxième chez la femme. Malgré le vieillissement de la population française, le taux d'incidence du cancer reste stable. Grâce aux programmes de dépistage, au diagnostic précoce et à l'amélioration des traitements du cancer, le nombre de patients en rémission a augmenté [2-4]. Actuellement, on estime à 3.8 millions le nombre de personnes vivant avec ou après un cancer en France. Dans cette partie, une rapide présentation épidémiologique est proposée pour les localisations cancéreuses traitées dans les travaux de cette thèse.

Avec 58 459 nouveaux cas par an en France [9], le cancer du sein reste le cancer le plus fréquent chez la femme (1/3 des cancers féminins). Grâce aux campagnes de dépistage et à l'amélioration des traitements, le taux de survie à 5 ans est de 88% [9].

Le cancer du col de l'utérus touche près de 2900 femmes par an en France, le taux de survie à 5 ans des femmes diagnostiquées entre 2010 et 2015 étaient de 63% [5].

Le cancer colorectal est le 3^{ième} cancer le plus fréquent en France avec 43 336 cas (hommes et femmes). Le taux de survie à 5 ans est d'environ 2/3 [5].

Le taux de survie nette 15 ans après le diagnostic du cancer du sein, du cancer du col de l'utérus ou du cancer colorectal chez les patients âgés de moins de 75 ans est supérieure à 50 % [10, 11].

La survie nette dans le cancer de l'ovaire est en constante augmentation depuis plus de trente ans. En effet sur la période 1990-2015, le taux de survie est passé de 2/3 à plus de 4/5 à un an et de 1/5 à près de 50% à 5 ans. Il est à noter que ce gain de survie s'observe pour toutes les classes d'âge [12-13]. Cependant, les taux de survie du cancer de l'ovaire sont très différents en fonction du stade de découverte du cancer et de l'histologie de la tumeur.

Le cancer épithélial de l'ovaire (COE) est une tumeur gynécologique maligne dont le taux de survie à cinq ans de 44 % [5]. Le stade de la tumeur et le reliquat tumoral post-opératoire pour ces patientes sont des facteurs pronostiques majeurs.

Les tumeurs non épithéliales malignes de l'ovaire représentent moins de 20 % des cancers de l'ovaire chez l'adulte. Elles sont considérées comme des tumeurs rares de l'ovaires. Parmi ces tumeurs nous distinguons essentiellement les tumeurs germinales malignes (5%) et les tumeurs du stroma et/ou des cordons sexuels (7%) [14]. A l'inverse du cancer épithélial de l'ovaire souvent diagnostiqué à un âge moyen de 65 ans et associé à un mauvais pronostic, les cancers non-épithéliaux sont des tumeurs malignes rares qui touchent essentiellement les jeunes femmes et sont diagnostiqués à un stade précoce avec un bon pronostic et une longue survie (taux de survie de plus de 80% à 5ans) [15].

Pour l'année 2018, 8224 nouveaux cancers de l'endomètre (corps de l'utérus) ont été diagnostiqués [5], c'est le plus fréquent des cancers gynéco-pelviens. Ils sont principalement diagnostiqués après l'âge de la ménopause. La survie du cancer de l'endomètre est de 90 % à 1 an et de 74 % à 5 ans (84 % pour les femmes de 50 ans et de 63 % pour celles de 80 ans). Elle est de 78 % chez les femmes de 50 ans et de 56 % chez les femmes de 70 ans, 20 ans après le diagnostic.

Ainsi les patients avec un antécédent de cancer vivent plus longtemps et seront plus exposés aux effets à long terme et tardifs des traitements. Cette population est potentiellement à risque de problèmes médicaux et psychosociaux au cours de leur vie.

B. Les patients dans la période de l'après-cancer

L'adaptation à la vie après le cancer peut prendre beaucoup de temps, voire des années, à mesure que les effets secondaires du traitement se résorbent ou s'atténuent et que les patients intègrent leurs expériences dans leur image de soi et leurs rôles.

La transition entre la phase de traitement et la fin de traitement est parfois vécu difficilement par les patients, après une période de traitement où leur vie était rythmée par les rendez-vous médicaux et séjours hospitaliers… Les concepts et définitions pour décrire et définir cette période de l'après cancer diffèrent en fonctions des cultures et des pays.

1. Le concept américain de « Cancer Survivors »

Il y a 35 ans, Fitzhugh Mullan décrivait le parcours des patients atteints du cancer en plusieurs « phases » qu'il a appelé les « saisons de la survie ». Après le diagnostic du cancer, les personnes verraient leur vie se dérouler selon des phases successives, à savoir la **survie aiguë**, c'est-à-dire la période qui suit le diagnostic, la survie **prolongée** (« **extended phase** »), c'est-à-dire la période qui suit la fin du traitement, et la survie permanente (« **permanent survival phase** »), lorsque la récidive semble très improbable mais que les effets à long terme du traitement se poursuivent [16]. Dans le domaine du cancer, la survie se concentre sur la santé et le bien-être d'une personne atteinte d'un cancer, du moment du diagnostic jusqu'à la fin de sa vie. Selon la représentation de F. Mullan, les travaux de cette thèse s'intéressent au « survivant » dans les phases « prolongée » et/ou « permanente ».

La société américaine du cancer publiait en 1988, la déclaration des droits des survivants, l'évolution du terme de « victimes » du cancer à « **survivants du cancer** » constituait un acte militant fort [17]. F. Mullan et un groupe de survivants du cancer et de professionnels de l'oncologie ont fondé la National Coalition for Cancer Survivorship (NCCS), une association qui s'est efforcée de faire évoluer le lexique sociétal de « victime » du cancer à « survivant ». L'expression « cancer survivors » bien qu'usuellement utilisée, est parfois malgré tout critiquée par certains patients la trouvant trop proche du lexique guerrier..., d'autres évoquent un sentiment de culpabilité d'avoir « survécu » par rapport aux patients décédés sans pour autant avoir mieux ou moins bien combattu.

2. Le concept européen : la vie avec et après un cancer

Tous les patients et soignants ne sont pas forcément à l'aise avec le terme « survivant du cancer », et cela est d'autant plus vrai de ce côté de l'atlantique. En effet en Europe, le terme « survivant » est fortement connoté, et fréquemment utilisé pour évoquer les personnes ayant survécu aux camps de la mort.

On observe en Europe une préférence pour un concept basé sur deux périodes : la **vie avec un cancer** (« **living with cancer** ») qui se distingue de la **vie après un cancer** (« **living cancer-free** »). C'est la présence de la nécessité d'un traitement pour lutter contre l'évolution du cancer primitif qui différencient alors ces deux ensembles de trajectoires [18].

Dans les travaux de la thèse, il est traité uniquement de la phase de l'après cancer, « la vie après un cancer ». Lorsque le terme « survivant » est utilisé, il est évoqué dans sa vision européenne c'est-à-dire dans la période de l'après cancer (« extended phase » et (« permanent survival phase »).

La notion **de phase de rétablissement** pour parler des premières années de l'après cancer est de plus en plus utilisée. Cette terminologie a pour avantage d'être positive et de garder le patient dans une position d'acteur de sa santé. En effet, les actions de soins de support réalisées durant les premières années après les traitements actifs permettent une réhabilitation et ont pour objectifs de réduire les séquelles du cancer.

On parle de **rémission complète** lorsque le cancer n'est plus décelable (par imagerie ou biologie) et que les traitements (hors ceux d'entretien ou d'hormonothérapie adjuvante) sont terminés. **La guérison** du cancer est souvent définie comme une rémission qui dure plus de 5 ans. Les patients qui souffrent de séquelles du cancer, même s'ils ont terminé les traitements du cancer, ne se considèrent pas tous comme en rémission.

Les recommandations internationales se rejoignent sur 3 positions majeurs en ce qui concerne de la période de l'« après cancer »:

- Faire de la survie au cancer (la vie après un cancer) une phase distincte de celle de traitement du cancer
- Sensibiliser aux besoins des personnes en rémission d'un cancer
- Mettre en place des modèles permettant de répondre à ces besoins.

C. Les séquelles du Cancer et effets indésirables liés aux traitements

« **Limiter les séquelles de la maladie et améliorer la qualité de vie des patients** […] après les traitements » est la deuxième priorité de la nouvelle stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 [7]. Si les traitements multimodaux du cancer (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie et autres thérapies innovantes) ont permis d'améliorer la survie, deux tiers des patients en rémission se plaignent de séquelles du cancer et/ou d'effets indésirables liés aux traitements. Si la guérison du cancer a toujours été (et restera) une priorité autant pour le patient que pour les soignants, ces séquelles ne doivent être considérées comme le prix à payer pour cette guérison.

Dans l'enquête nationale VICAN5 (2016) par l'INCa (n=4174), **63,5% des personnes 5 ans après** un diagnostic de cancer déclaraient souffrir de **séquelles dues au cancer ou à ces traitements**, sur le plan physique mais aussi psychologique, social et professionnel, et certains estimaient « l'après-maladie comme plus difficile à vivre que la période des traitements » [19]. Parmi celles présentant des séquelles, seule un quart bénéficiait d'un suivi spécifique pour ces dernières.

La **fatigue et les douleurs** sont les principales plaintes citées spontanément par les patients dans la période de l'après-cancer. La **santé sexuelle** des patients à 5ans après leurs traitements paie aussi un lourd tribut et ce quelque soit la localisation cancéreuse. En effet, près de 40 % des femmes déclaraient avoir des sécheresses vaginales et plus de la moitié des hommes avait souffert de difficultés d'érection dans la semaine précédant l'enquête [19]. La survenue des difficultés sexuelles est souvent brutale et iatrogène (chirurgie, hormonothérapie…) et à défaut d'une prise en charge ces symptômes se chronicisent.

Ci-dessous, une liste (non exhaustive) issue de la littérature française et internationale [13, 19-24], établit les divers troubles, dysfonctionnements ou **séquelles physiques ou psychologiques** qui perturbent les patients dans la phase de rétablissement après cancer :

- Problèmes physiques : douleurs, troubles du sommeil, fatigue, addictions, troubles cognitifs (concentration, mémoire), santé sexuelle, troubles alimentaires, troubles digestifs, neuropathies périphériques, symptômes vasomoteurs, pertes d'autonomie

ou de capacité physique, troubles de la vision, perte d'audition, santé osseuse et articulaire…

- Problèmes émotionnels : peur de la récidive, anxiété, dépression, angoisse, perte d'enthousiasme, solitude, dégradation de l'image soi, stress…
- Problèmes sociaux : relations conjugales dégradées, projet de parentalité, relations parents/enfants perturbées, difficultés financières et d'assurance, difficultés professionnelles ou scolaires, relations amicales modifiées, accès aux soins…
- Problèmes spirituels : changements dans la foi ou les convictions, peur de mourir, sens donné à la vie…

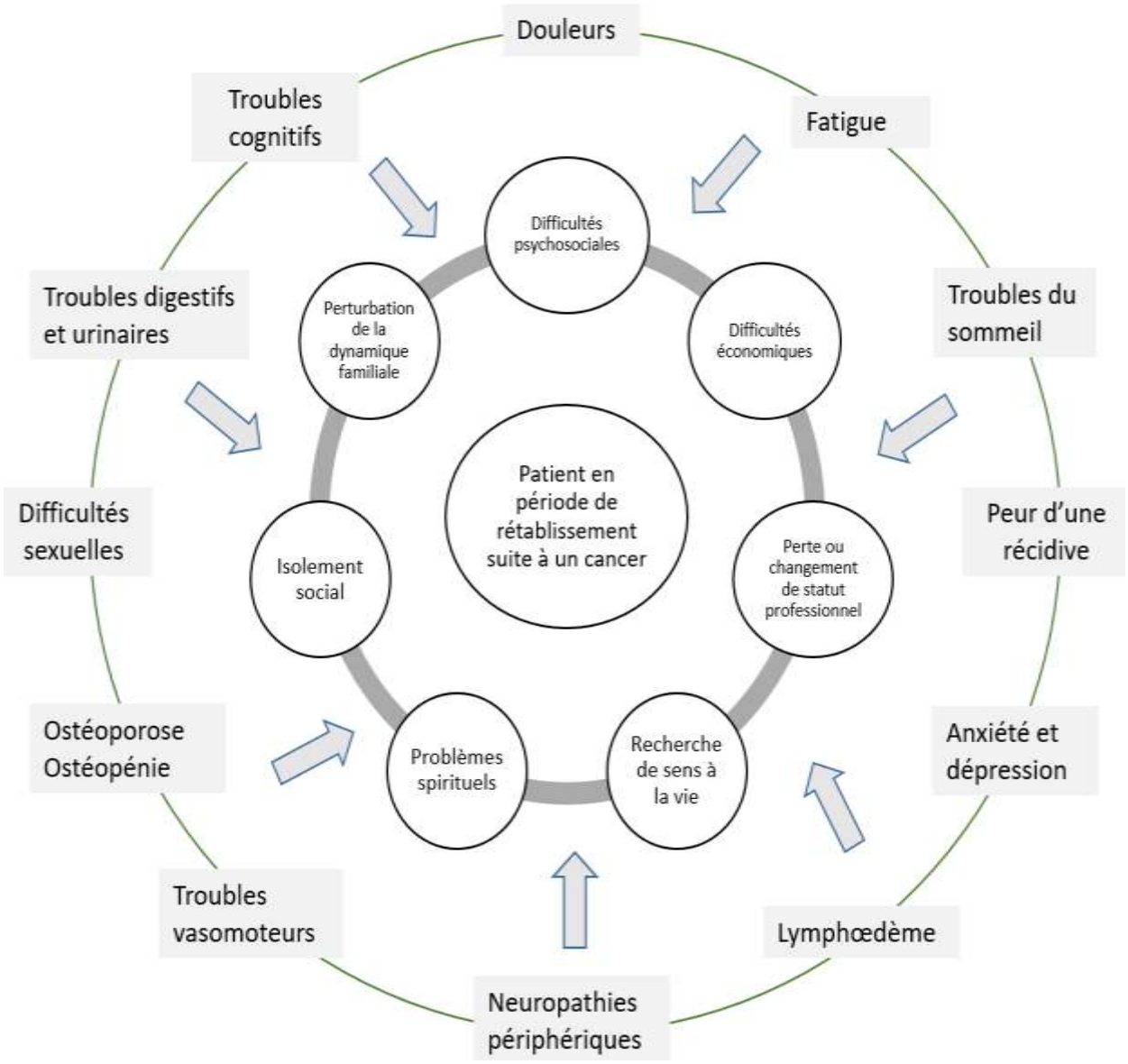
Les besoins des patients en rémission du cancer peuvent varier considérablement en raison de nombreux facteurs, notamment en fonction de la localisation du cancer, du diagnostic spécifique et des traitements administrés. Par exemple, une plus grande attention sera portée sur le risque de neuropathies périphériques chez les patients ayant été traités par sels de platine.

Des progrès ont été réalisés dans l'identification des facteurs de risque des effets à long terme et tardifs des traitements du cancer. Une meilleure compréhension des problèmes psychosociaux qui peuvent survenir entre le diagnostic et la fin du protocole thérapeutique, permet de mieux prendre en charge les problèmes conjugaux, financiers, interpersonnels et professionnels, ainsi que les problèmes psychiatriques.

Depuis 10 ans, le NCCN publie ses recommandations de pratiques cliniques pour une meilleure prise en charge des patients en rémission du cancer. Ces lignes directrices notent qu'une évaluation précise des besoins et des préoccupations de ces patients le plus précocement possible dans la prise en charge initiale est cruciale pour des soins de l'après cancer adaptés. Elles fournissent des lignes directrices fondées sur des preuves et des consensus pour le dépistage, l'évaluation et le traitement des conséquences courantes du cancer et du traitement du cancer [25, 26,27].

La figure 1 traduite et issue de l'article de Jacob & al. [13] propose une représentation des séquelles de l'après cancer et des impacts que ces derniers peuvent avoir.

Figure 1 : Séquelles à long terme et potentiels effets indésirables tardifs du traitement et comment ils affectent les patients en rémission d'un cancer ? (Traduction de la figure issue de l'article de Jacobs LA & al. Follow-up care of cancer survivors: challenges and solutions. Lancet Oncol. 2017 Jan, [13])



Les **séquelles et besoins non satisfaits** des patients dans l'après-cancer peuvent être à **l'origine d'une moins bonne qualité de vie**, notamment d'une plus grande déficience physique et d'un plus grand nombre de symptômes, d'une anxiété et d'une dépression accrues, et de la **persistance des besoins en soins oncologiques de support au fil du temps**. Un plan personnalisé de l'après cancer (**PPAC**) ou Survivorship Care Plan (SCP), reprenant le planning de surveillance carcinologique et les soins oncologiques de support répondant aux besoins des patients (fréquemment réévalués) doit être remis et expliqué dès la fin des traitements aux patients et aux autres intervenants les prenant en charge (médecins généralistes, paramédicaux, travailleurs sociaux…).

D. La qualité de vie et outils de mesure

1. Définition et concept de la qualité de vie

La qualité de vie (**QdV**) liée à la santé est un concept **subjectif** puisque chaque individu à sa propre définition de la QdV. Ce concept est plus large que celui de « Santé et de Bien-être » définit par l'organisation mondiale de la santé (OMS) en 1947. Il est **multidimensionnel** car composé d'éléments objectifs et subjectifs de la vie et du vécu antérieur de chaque personne. En 1993, l'OMS définit la QdV comme étant « *la perception qu'un individu a de sa place dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lequel il vit, en relation avec ses objectifs, ses attentes, ses normes et ses inquiétudes. C'est un concept très large qui peut être* ***influencé de manière complexe par la santé physique*** *du sujet, son* ***état psychologique et son niveau d'indépendance****, ses relations sociales et sa relation aux éléments essentiels de son environnement* » [28]. La prise en compte de la qualité de vie des patients est progressivement devenue incontournable et une obligation déontologique pour les soignants. L'évaluation de la QDV est devenue une nécessité mise au service des patients, permettant de mieux appréhender les symptômes, et leur niveau de bien-être en leur donnant la parole.

Les patient-reported outcome (PROs) que l'on peut traduire par « mesures de santé perçues par le patient » sont définies comme tout rapport sur l'état de santé du patient provenant directement du patient, sans interprétation de la réponse du patient par un clinicien ou toute autre personne. La **QdV** fait partie des mesures de santé perçues par le patient **PROs** tout comme la fatigue, la douleur et autres symptômes liés à la maladie. La mesure de la QdV est donc majoritairement réalisée par le biais d'auto-questionnaires complétés par les patients eux-mêmes.

La QdV est souvent déclinée en plusieurs dimensions :

- **Physique** : autonomie et activités physiques
- **Psychologique** : anxiété, dépression, émotion
- **Relationnel** : familial, social, professionnel
- **Symptomatique** : répercussions de la maladie et du traitement, fatigue, douleur
- Autres aspects : image de soi, aspect spirituel ….

2. Qualité de vie en cancérologie

L'intérêt de la QdV en cancérologie s'est développé tout d'abord **en recherche clinique**. En effet, la QdV était initialement principalement un **critère de jugement secondaire** après la survie globale pour l'évaluation de l'efficacité d'une stratégie thérapeutique. L'évaluation de de la QdV est d'ailleurs exigée par les agences européennes et américaines du médicament (FDA, EMA) [29,30]. L'utilisation de plus en plus fréquente de la survie sans progression (SSP) ou « progression free survival » (PFS) comme critère de jugement principal (centrée sur la tumeur) en recherche clinique a rendu indispensable la mesure de la QDV pour s'assurer que la SSP était associée à un bénéfice clinique.

La QdV s'est imposée dans certains contextes comme **critère de jugement principal** comme en **soins palliatifs**, en **oncogériatrie**, ou pour des études traitant de **patients** atteints de cancers à **pronostics sombres** par exemple, avec de nouveaux concept comme **la survie sans détérioration de la QdV** ou le délai **jusqu'à détérioration** de la QdV [31, 32].

Initialement outils d'évaluation collective, la mesure de la QdV et les PROs plus généralement commencent à se décliner comme outils de dépistage et de suivi individuel du patient, en recherche clinique ou en pratique courante notamment via les outils de la eSanté.

Cette évaluation permet d'améliorer la qualité de la communication patient /soignant (discussion via l'impact des traitements sur la QdV) avec un impact positif sur le bien-être des patients.

3. Comment et quels instruments pour mesurer la QdV et autres PROs ?

Il existe 2 méthodes pour apprécier la qualité de vie, **l'évaluation qualitative** basée sur les entretiens psychologiques et **l'évaluation quantitative** à l'aide des outils psychométriques (questionnaires). Si l'entretien psychologique possède une valeur thérapeutique et permet une évaluation plus globale, il est difficile de l'utiliser à grande échelle (coût élevé) et de le standardiser pour des études comparatives.

Les outils psychométriques permettant de mesurer la QdV se présentent sous forme de questionnaires ou d'échelles soit auto-administrés par le **patient (auto-évaluation**) soit lors

d'entretiens (hétéro-évaluation). Afin de garantir la qualité des variables recueillies par ces **questionnaires auto-administrés**, quelques présupposés sont de rigueur : il faut s'assurer que la personne soit en mesure de savoir lire et comprendre les questions. Le remplissage des auto-questionnaires s'effectue **sur papier** ou sur un **support informatisé** (ex. : ordinateur, téléphone mobile, tablette). Si les auto-évaluations complétées directement par les personnes sont toujours privilégiées, au besoin les réponses peuvent être saisies par un intermédiaire comme un aidant, un proche ou un membre de la famille.

Plusieurs questions ou items composent un questionnaire, elles amènent une **réponse** fermée dichotomique (**oui ou non**) ou une réponse à plusieurs modalités graduant une fréquence ou un intensité (**pas du tout, un peu, moyennement, beaucoup**), appelée échelle de « Likert ». Un **score** est **calculé** à partir des réponses à chacune des questions composant le questionnaire.

Les questionnaires utilisés doivent être **validés** dans la langue dans laquelle il est utilisé et dans le domaine (par exemple : cancérologie).

a) Les questionnaires génériques

Ces questionnaires ne sont pas orientés vers une population particulière ou une maladie. Ils peuvent être **utilisés aussi bien chez les malades que chez les non malades**. Ils permettent de comparer plusieurs maladies entre elles mais ils présentent une sensibilité au changement plus faible et risquent de ne pas pouvoir détecter des modifications de faible amplitude.

Le questionnaire 36-Item Short Form General Health Survey (SF-36) [33] et le questionnaire EuroQol Group 5-Dimension Self-Reported Questionnaire (EQ-5D) [34] sont les questionnaires génériques les plus souvent utilisés, ils sont traduits et validés en langue française. L'EQ-5D comporte 6 items et 5 dimensions (santé générale, santé physique (symptômes et capacité), santé mentale, santé sociale). Ce questionnaire d'évaluation permet de calculer un score d'utilité associé à un état de santé ; ce score est très souvent utilisé pour les analyses médico économiques.

Le SF-36 comporte 36 questions et 8 dimensions, il existe un version courte du SF36, composée de 12 items, le SF-12.

b) Les questionnaires spécifiques

Les **questionnaires spécifiques** sont des instruments adaptés à une pathologie donnée ou à un **symptôme** particulier (douleur, fatigue, insomnie…). Ils sont donc plus sensibles, c'est-à-dire qu'ils sont capables de détecter de manière fine les différences.

De nombreux questionnaires pour évaluer la QdV ont été développés spécifiquement pour la **cancérologie** avec des modules spécifiques de la localisation du cancer. Certains (qui ont été utilisés sur les travaux de thèse) seront brièvement présentés : l'« European Organization for Research and Treatment of Cancer » (EORTC) et le « Functional Assessment of Cancer Therapy » (FACT). Les propriétés psychométriques des deux questionnaires sont de qualités équivalentes.

Le QLQ-C30 [35] pour « Quality of Life Questionnaire-Core 30 items » a été mis au point par l'Organisation Européenne de Recherche et de Traitement du Cancer et est largement utilisé dans l'évaluation de la qualité de vie au sein des essais cliniques en oncologie. Il se compose de 30 items et permet d'évaluer 15 dimensions de qualité de vie :

- **5 échelles fonctionnelles** : physique, cognitive, sociale, émotionnelle ou psychologique et limitations dans les activités quotidiennes (rôle) ;

- **1 échelle de santé globale et qualité de vie globale**,

- et **9 échelles de symptômes et problèmes** : fatigue, nausée et vomissement, douleur, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation et diarrhée, problèmes financiers en lien avec la maladie.

Un score standardisé de 0 à 100 est généré pour chaque échelle. Un score élevé de qualité de vie globale indique une qualité de vie proche de la parfaite santé. De même, un score élevé pour une échelle fonctionnelle représente un niveau proche de la parfaite capacité. En revanche, un score élevé pour une échelle de symptômes représente un niveau élevé de problèmes ou de symptômes.

L'EORTC a développé des modules complémentaires par localisation cancéreuse avec plusieurs dimensions comme par exemple : le BR 23 pour le cancer du sein, le LC 13 pour le Poumon, le H&N 35 pour les cancers de la tête et du cou, le OV 28 pour le cancer de l'ovaire,

le EN24 pour le cancer de l'endomètre, les CR 38 et CR29 pour le cancer colorectal, le PR 25 pour le cancer de la prostate […] le OUT PASAT 35 pour la satisfaction des soins…

Le **FACT-G** [36] comporte 27 items construits sur une échelle de Likert à 5 modalités de réponses permettant d'évaluer 4 dimensions de bien-être :

- **Bien-être physique,**
- **Bien-être social/familial,**
- **Bien-être émotionnel, et**
- **Bien-être fonctionnel.**

Ces dimensions sont séparées dans le questionnaire par un titre pour chaque dimension.

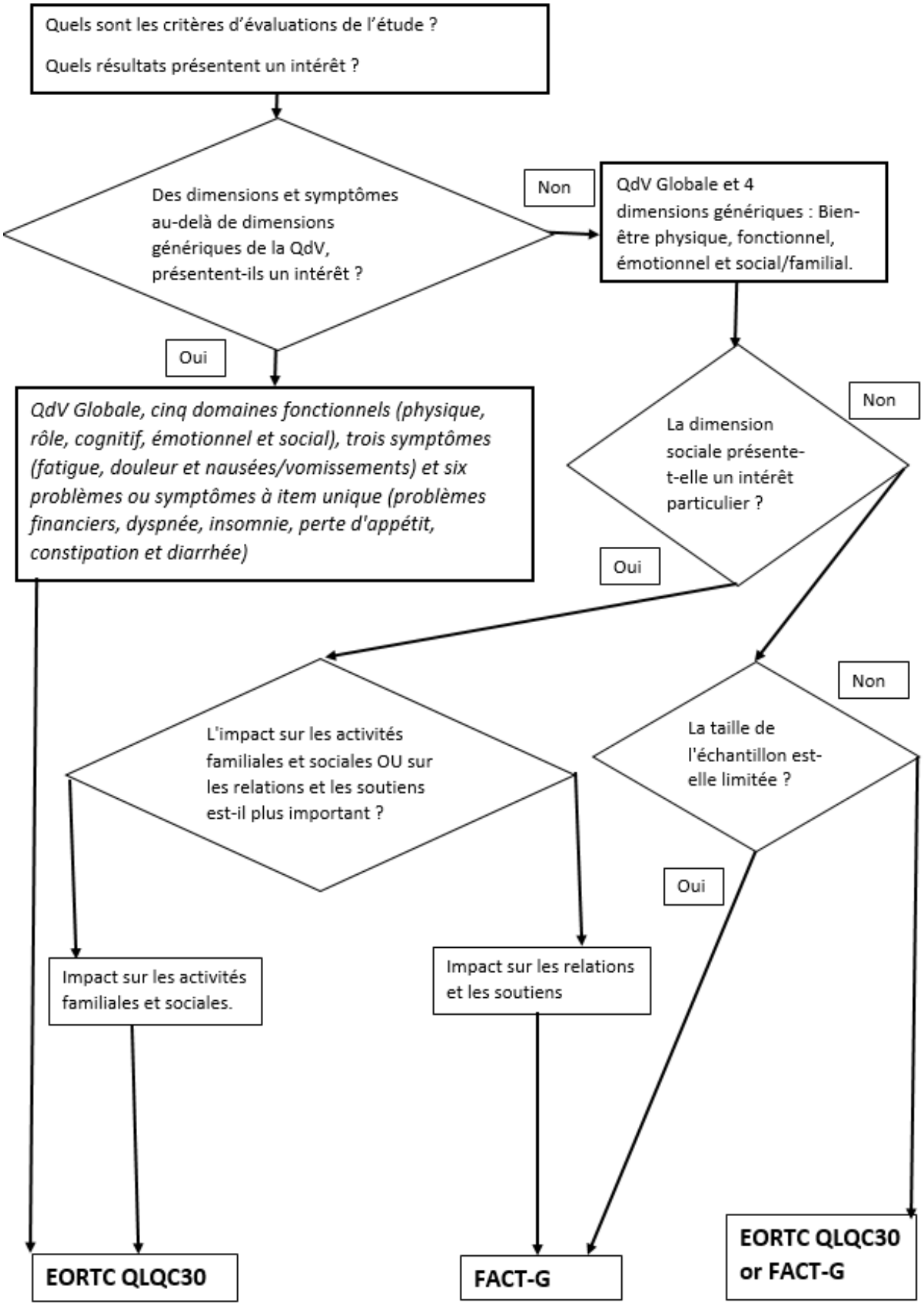
Des dimensions additionnelles au questionnaire FACT-G existent pour un grand nombre de localisations cancéreuses et symptômes comme par exemple : le FACT-O pour le cancer de l'ovaire, le FACT-B pour le sein, le FACT-L pour le cancer du poumon, FACT-H&N pour les cancers de la tête et du cou, FACT-Br pour le cancer du Cerveau, FACT-P pour le cancer de la prostate, FACT-Hep pour le cancer du foie ainsi que le FACIT-Fatigue pour évaluer le niveau de fatigue, le FACT/GOG-NTX pour évaluer les neurotoxicités, le FACT-Cog pour les plaintes cognitives, le FACIT-D pour la diarrhée, le FACT-B+4 pour le lymphœdème... Cette liste n'est pas exhaustive. Seul les outils utilisés dans les travaux de cette thèse sont ici brièvement présentés.

Le **FACT-O** [37] comprend 12 items évaluant les symptômes abdominaux, les autres effets indésirables de la chimiothérapie, les désordres hormonaux, l'image corporelle, la sexualité et l'attitude face à la maladie et à ses traitements. Il a été validé en langue française.

Le **FACT/GOG-NTX** est un module évaluant la neurotoxicité périphérique et est composé de 11 items sondant les points suivants : engourdissement ou picotement, malaise, arthralgie, crampes, faiblesse générale, acouphènes, problèmes auditifs, problèmes pour boutonner les vêtements, problèmes de sensibilité profonde (toucher de petits objets), problèmes de marche.

Le **FACT-Cog** est un questionnaire qui évalue subjectivement les plaintes cognitives des patients, il est composé de 37 items et couvre 4 dimensions : perception des troubles cognitifs, impact sur la QdV, commentaires de tiers, perception des capacités cognitives [38].

Figure2 : Logigramme de choix entre le QLQ-C30 de l'EORTC et le FACT-G selon Luckett [39]



L'évaluation de l'anxiété

Le questionnaire Spielberger **State-Trait Anxiety Inventory (STAI)** permet de mesurer 2 dimensions de l'anxiété : le trait et l'état [40]. L'anxiété d'état correspond au niveau d'anxiété que le participant ressent au moment de la passation. L'anxiété « trait » correspond à l'évaluation d'un trait de caractère. Chaque dimension est calculée en réalisant la somme des 20 items.

L'échelle « **Hospital And Depression Scale (HADS)** [41] permet à la fois de mesurer un score d'anxiété et un score de dépression. Cet auto-questionnaire mesure le niveau de la symptomatologie dépressive et anxieuse chez les participants. Il est composé de 14 items : 7 items évaluant la dépression et 7 items évaluant l'anxiété. Son remplissage est rapide et aisé. Les scores les plus élevés correspondent à la présence d'une symptomatologie plus sévère.

La fatigue

De nombreux auto-questionnaires permettent de mesurer la fatigue : le Multidimensional Fatigue inventory (MFI20), le Brief Fatigue Inventory (BFI), EORTC QLQ-FA12, le Fatigue Symptom Inventory (FSI), le Piper Fatigue Scale-revised (PFS)Somatic and Psychological Health Report fatigue scale. Seuls le MFI20 et le FACIT-Fatigue seront détaillés ci-dessous.

Le **FACIT-Fatigue** est composé de 13 items supplémentaires évaluant le niveau de fatigue du patient [42-43].

Le questionnaire de fatigue (Multidimensional Fatigue Inventory : **MFI-20**) est composé de 20 items et comporte l'avantage de décrire quatre dimensions [44, 45]. La dimension "fatigue générale" mesure la sensation générale d'être fatigué, dans l'aspect global de la fatigue perçue. La dimension "fatigue mentale" concerne l'aspect cognitif et apporte un point de vue psychologique. La dimension "motivation réduite" décrit la difficulté, ou non, d'imaginer profiter d'une activité agréable. La dimension "activités réduites" présente la capacité du patient à faire, ou à ne pas faire, physiquement. Les participants ayant un score de fatigue faible ont été considérés comme non fatigués, tandis que ceux ayant un score de fatigue modéré ou élevé ont été étiquetés comme fatigués.

Insomnie

L'index de Sévérité de l'Insomnie (ISI) : se compose de 7 items servant à évaluer quantitativement le niveau l'insomnie [46].

Activité Physique

Le questionnaire d'activité physique (IPAQ) présente l'avantage de donner une mesure de l'activité physique globale ainsi que de sa fréquence et de son intensité.

c) Interprétation des questionnaires de QdV et PRO

L'interprétation des scores de PROs et de leur importance clinique relève une certaine complexité, notamment en termes de différences de scores cliniquement pertinentes entre deux stratégies thérapeutiques, deux groupes de participants (exposés/non-exposés) ou deux temps de mesure.

La « différence statistiquement significative » est parfois insuffisante et la « différence minimale cliniquement importante » (**DMCI**) permet de pallier à cette problématique. En effet, la différence de score qui est statistiquement significative n'est pas toujours cliniquement significative. La DMCI est définie comme la plus petite différence des scores de QdV qui serait perçue comme ayant un sens clinique pour le patient [47].

Par exemple pour le questionnaire EORTC QLQ-C30, une différence du score global moyen (0-100) de 5 à 10 points est corrélée à un effet clinique faible, une différence de 10 à 20 points est corrélée à un effet clinique modéré et une différence de plus de 20 points est corrélée à un effet clinique important [47].

E. Références

1. The National Coalition for Cancer Survivorship: History of the National Coalition for Cancer Survivorship. 1995–2011. http://www.canceradvocacy.org/about-us/our-history/ (accès juillet, 2022).

2. F Bray, J Ferlay, I Soerjomataram, RL Siegel, LA Torre, A Jemal Global cancer statistic 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries CA Cancer J Clin, 68 (2018), pp. 394-424

3. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W., Comber H., et. al.: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013; 49: pp. 1374-1403.

4. Arnold M., Karim-Kos H.E., Coebergh J.W., Byrnes G., Antilla A., Ferlay J., et. al.: Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: analysis of the European Cancer Observatory. Eur J Cancer 2015; 51: pp. 1164-1187.

5. Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p

6. Mayer DK, Nasso SF, Earp JA. Defining cancer survivors, their needs, and perspectives on survivorship health care in the USA. Lancet Oncol. 2017 Jan;18(1):e11-e18.

7. Stratégie décennale de lutte contre les cancers 2021-2030 Feuille de toute 2021-2025 https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/feuille_de_route_-_strategie_decennale_de_lutte_contre_les_cancers.pdf (accès juillet, 2022)

8. « Communication-from-the-Commission-to-the-European-Parliament-and-the-Council ». https://primarysources.brillonline.com/browse/human-rights-documents-online/communication-from-the-commission-to-the-european-parliament-and-the-council;hrdhrd46790058 (16 septembre 2022).

9. Uhry Z, Hédelin G, Colonna M, Asselain B, Arveux P, Exbrayat C, Guldenfelds C, Soler-Michel P, Molinié F, Trétarre B, Rogel A, Courtial I, Danzon A, Guizard AV, Ancelle-Park R, Eilstein D, Duffy S (2011) Modelling the effect of breast cancer screening on related mortality using French data. Cancer Epidemiol 35(3):235–242. https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.10.009

4. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Voirin N, Guizard AV, Trétarre B, Bouvier AM, Colonna M, Bossard N, Woronoff AS, Grosclaude P; French network of Cancer registries (FRANCIM). Eur J Cancer Prev 2017; 26(6):461–468. doi: https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000372 .

10. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen WQ, Ogunbiyi OJ, Rachet B, Soeberg MJ, You H, Matsuda T, Bielska-Lasota M, Storm H, Tucker TC, Coleman MP, CONCORD Working Group (2015) Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of

individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet 385(9972):977–1010

11. Defossez G, le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra): Santé publique France, 2019. 372 p.

12. Wright JD, Chen L, Tergas AI, Patankar S, Burke WM, Hou JY, et al. Trends in relative survival for ovarian cancer from 1975 to 2011. Obstet Gynecol. 2015 Jun; 125(6):1345-52.

13. Jacobs LA, Shulman LN. Follow-up care of cancer survivors: challenges and solutions. Lancet Oncol. 2017 Jan;18(1):e19-e29

14. Bats AS, Larousserie F, Le Frère Belda MA, Metzger U, Lécuru F. Update on malignant non epithelialovariantumours. GynecolObstetFertil. 2009 Jul-Aug;37(7-8):627-32.

15. Trétarre B, Molinié F, Woronoff AS, Bossard N, Bessaoud F, Marrer E, Grosclaude P, Guizard AV, Delafosse P, Bara S, Velten M, Lapôtre-Ledoux B, Ligier K, Léone N, Arveux P, Uhry Z. Ovarian cancer in France: trends in incidence, mortality and survival, 1980-2012. GynecolOncol. 2015 Nov; 139(2):324-9.

16. Mullan F: Seasons of survival: reflections of a physician with cancer. N Engl J Med 1985; 313: pp. 270-273.

17. Spingam ND. The cancer survivors' bill of rights. Atlanta, GA: American Cancer Society; 1988

18. Mayer DK, Nasso SF, Earp JA. Defining cancer survivors, their needs, and perspectives on survivorship health care in the USA. Lancet Oncol. 2017 Jan;18(1):e11-e18.

19. La vie cinq ans après un diagnostic de cancer - VICAN5. [Internet]. INCa. Disponible sur:https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Le-point-sur/La-vie-cinq-ans-apres-undiagnostic-de-cancer (accès juillet2022)

20. Emery J, Butow P, Lai-Kwon J, Nekhlyudov L, Rynderman M, Jefford M. Management of common clinical problems experienced by survivors of cancer. Lancet. 2022;399(10334):1537-1550

21. Harrison JD, Young JM, Price MA, Butow PN, Solomon MJ: What are the unmet supportive care needs of people with cancer? A systematic review. Support Care Cancer 2009; 17: pp. 1117-1128.

22. Lisy K, Langdon L, Piper A, Jefford M: Identifying the most prevalent unmet needs of cancer survivors in Australia: a systematic review. Asia Pac J Clin Oncol 2019; 15: pp. e68-e78.

23. DiSipio T, Rye S, Newman B, Hayes S: Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2013; 14: pp. 500-515

24. Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et. al.: Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. J Clin Oncol 2020; 38: pp. 3325-3348.

25. Ligibel JA, Denlinger CS: New NCCN guidelines for survivorship care. J Natl Compr Canc Netw 2013; 11: pp. 640-644.

26. Denlinger CS, Ligibel JA, Are M, et. al.: NCCN guidelines insights: survivorship, version 1. 2016. J Natl Compr Canc Netw 2016; 14: pp. 715-724.

27. Denlinger CS, Sanft T, Moslehi JJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Survivorship, Version 2.2020. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(8):1016-1023. doi:10.6004/jnccn.2020.0037

28. Study protocol for the World Health Organization project to develop a Quality of Life assessment

29. Food U, Administration D (2007) Guidance for industry: Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. Washington, DC, US Food and Drug Administration: 1-19instrument (WHOQOL). Qual Life Res. 1993;2:153–9.

30. Petersen MA, Groenvold M, Bjorner JB, Aaronson N, Conroy T, Cull A, Fayers P, Hjermstad M, Sprangers M, Sullivan M, European Organisation for R, Treatment of Cancer Quality of Life G (2003) Use of differential item functioning analysis to assess the equivalence of translations of a questionnaire. Qual Life Res 12(4): 373-8

31. Anota A, Hamidou Z, Paget-Bailly S, Chibaudel B, Bascoul-Mollevi C, Auquier P, et al. Time to health-related quality of life score deterioration as a modality of longitudinal analysis for health-related quality of life studies in oncology: do we need RECIST for quality of life to achieve standardization? Qual Life Res. 2015;24:5–18.

32. Charton E, Bachet J, Hammel P, Desramé J, Chibaudel B, Cohen R, et al. Impact on health-related quality of life deterioration-free survival of a first-line therapy combining nab-paclitaxel plus either gemcitabine or simplified leucovorin and fluorouracil for patients with metastatic pancreatic cancer: Results of the randomized phase II AFUGEM GERCOR clinical trial. Cancer Med. 2019;8:5079–88.

33. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992;30(6):473-83.

34. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med 2001;33(5):337-43.

35. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC, 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 Mar 3;85(5):365-76.

36. Cella D.F., Tulsky D.S., Gray G., et. al.: The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. J. Clin. Oncol. 1993; 11: pp. 570-579.

37. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The functional assessment of Cancer therapy scale: development and validation of the 476 general measure. J Clin Oncol. 1993;11(3):570–9. https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.3.570.

38. Joly F, Lange M, Rigal O, Correia H, Giffard B, Beaumont JL, et al. French version of the functional assessment of Cancer therapy-cognitive function (FACT-cog) version 3. Support Care Cancer. 2012;20(12):3297–305. https://doi.org/10.1007/s00520-012-1439-232.

39. Luckett T, King MT, Butow PN, Oguchi M, Rankin N, Price MA, Hackl NA, Heading G. Choosing between the EORTC QLQ-C30 and FACT-G for measuring health-related quality of life in cancer clinical research: issues, evidence and recommendations. Ann Oncol. 2011 Oct;22(10):2179-90. 33.

40. Spielberger CD (1993) Paris: Centre de Psychologie Appliquée. Inventaire d'Anxiété tat-Trait: Adaptation Frana¸ise de Bruchon-Schweitzer M, Paulhan I; p 1–68. In French

41. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361–70. 480. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

42. Smith E., Lai J.S., Cella D.: Building a measure of fatigue: the functional assessment of chronic illness therapy fatigue scale. PM R 2010; 2: pp. 359-363.

43. Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E (1997) Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. J Pain Symptom Manage 13(2): 63-74

44. Gentile S, Delarozière JC, Favre F, Sambuc R, San Marco JL (2003) Validation of the French "multidimensional fatigue inventory" (MFI-20). Eur J Cancer Care 12(1):58–64

45. Smets EM, Garssen B, Cull A, de Haes JC (1996) Application of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) in cancer patients receiving radiotherapy. Br J Cancer 73(2):241–245

46. Bastien C.H., Vallières A., Morin C.M.: Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Med. 2001; 2: pp. 297-307. doi:10.1200/JCO.2002.20.1.73

47. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998 Jan;16(1):139-44

Objectifs de la thèse

L'objectif des travaux de cette thèse était d'une part **d'identifier les séquelles du cancer** et les **effets indésirables de ces traitements à long terme** et d'**évaluer leur impact dans le but** de **proposer des actions d'accompagnement global** afin que la vie des patients **après le cancer** soit la plus proche possible de ce qu'elle aurait pu être sans la survenue de dernier. Les 4 premiers chapitres traitent de la fatigue, de la réinsertion professionnelle, des séquelles du cancer et le dernier présente une étude visant à tester un modèle d'intervention en vue d'**améliorer la prise en charge des patients dans l'après cancer**.

Les premiers travaux sont basés sur des études de type exposé/non exposé permettant de comparer la fatigue et le niveau d'insertion professionnel de personnes en rémission d'un cancer en comparaison avec des personnes sans antécédent de cancer.

Dans le premier chapitre, l'objectif était de **comparer la fatigue à très long terme** (> 15 ans après le diagnostic) mais aussi, la qualité de vie et l'anxiété chez **les patients en rémission d'un cancer** du sein, du col de l'utérus et colorectal dans des analyses groupées et séparément, avec des **personnes sans antécédent de cancer.**

Dans le **deuxième chapitre**, le travail avait pour objectif principal **d'étudier le statut d'emploi** chez les **patients en longue rémission** d'un cancer du sein, du col utérin ou du cancer colorectal cinq, dix ou quinze ans après le diagnostic et de le **comparer à celui de sujets sans antécédent de cancer** issus de la population générale. Les objectifs secondaires étaient de rechercher des facteurs sociodémographiques associés à la perte d'emploi chez les patients en longue rémission.

Les travaux suivants se sont intéressés uniquement à des cancers féminins.

La population étudiée dans le **chapitre trois** est un groupe de femmes prises en charge pour un **cancer épithélial de l'ovaire** (CEO) sans rechute pendant au moins t**rois ans après le traitement de première ligne**. L'objectif principal était de **décrire les symptômes vasomoteurs (SVM) en lien avec la ménopause** et de les comparer en fonction de l'étiologie de la ménopause (cause naturelle ou chirurgicale). Les autres objectifs étaient de décrire la **santé sexuelle, l'ostéoporose**, la **qualité de vie de ces femmes** et d'identifier les patientes bénéficiant d'un traitement hormonal substitutif (**THS**).

Le **chapitre quatre** détaille le protocole de **l'étude VIVROVAIRE Tumeurs Rares** et présente les résultats préliminaires. Cette étude avait pour objectif d'évaluer la **fatigue chronique et la qualité de vie** et les **effets secondaires à long terme** de **la chimiothérapie** chez les patientes à plus de 2 ans des traitements d'un **cancer rare de l'ovaire** (non épithéliale).

Le **chapitre cinq** décrit une **étude interventionnelle.** L'étude AfertGyn dans sa phase pilote a pour objectif **d'optimiser l'accompagnement des patientes en onco-gynécologie pelvienne par des soins oncologiques de support adaptés dans la période de l'après cancer**.

Cette thèse se termine sur une rapide présentation des perspectives données par ce travail.

CHAPITRE I : Fatigue des patients en longue rémission d'un cancer du sein, du col de l'utérus et colorectal : une étude basée sur un registre français.

A. Résumé

Contexte : Alors que plusieurs études ont documenté la fatigue à court terme pendant et après le traitement du cancer, la fatigue à long terme des patients en rémission du cancer est sous-déclarée et mal connue. Dans cette étude, nous avons comparé la fatigue, la qualité de vie (QdV) et l'anxiété entre des patients sans rechute 15 ans après le diagnostic d'un cancer et des personnes sans antécédent de cancer.

Méthodes : Les patients en longue rémission ont été sélectionnés au hasard dans trois registres des cancers (Bas-Rhin, Calvados et Doubs, France). Les témoins sans antécédent de cancer ont été choisis au hasard sur les listes électorales avec une stratification sur le groupe d'âge, la zone de résidence et le sexe. Tous les participants ont rempli des auto-questionnaires sur la fatigue (MFI-20), la qualité de vie (EORTC QLQ-C30) et l'anxiété (STAI). Une régression logistique univariable et multivariable a été utilisée pour étudier l'association entre la fatigue et le statut du cancer, dans la population totale puis dans les trois sous-groupes de cancer : cancer du sein (CS), cancer du col de l'utérus (CC) et cancer colorectal (CCR).

Résultats : Deux cent soixante-trois patients en longue rémission et 688 témoins (125/275, 45/153, 93/260 SC/témoins pour CS, CC et CCR respectivement) ont été inclus. L'âge moyen était de 66 ans. Dans les analyses multivariées, les patients en longue rémission présentaient une fatigue générale et mentale plus élevée que les témoins $p = 0,04$ et $p = 0,02$, respectivement. Plus de 15 ans après le diagnostic, les patients en rémission du cancer signalaient deux fois plus de fatigue générale et mentale que les témoins sans antécédent de cancer et présentent un niveau d'anxiété plus élevé.

La moitié des patients ont fait état d'une fatigue à long terme. Cependant, aucune différence de qualité de vie globale n'a été observée entre les patients en longue rémission et les témoins. Les personnes exposées au cancer étaient plus anxieuses que les témoins ($p < 0,01$). L'anxiété était associée à la fatigue générale ($p < 0,0001$) et à la fatigue mentale ($p < 0,0001$).

Conclusion : Quinze ans après le diagnostic, les patients en longue rémission du cancer ont signalé une plus grande fatigue générale et mentale par rapport aux témoins. Nos résultats renforcent les recommandations, identifiant la fatigue comme un symptôme persistant.

B. Introduction

Grâce aux programmes de dépistage, au diagnostic précoce et à l'amélioration des traitements du cancer, le nombre de patients en longue rémission du cancer a augmenté [1,2,3]. La survie nette 15 ans après le diagnostic du cancer du sein (CS), du cancer du col de l'utérus (CC) ou du cancer colorectal (CCR) chez les patients âgés de moins de 75 ans est supérieure à 50 % [4, 5]. Dans une perspective de santé publique, l'étude de la fatigue à long terme rencontrée chez ces patients est intéressante concernant les cancers pour lesquels un traitement curatif existe. C'est notamment le cas pour les cancers du sein, du côlon, du rectum et du col de l'utérus.

Après les traitements initiaux, les patients considérés en rémission ou guéris doivent faire face aux conséquences de la maladie et au retour à la vie familiale, sociale et professionnelle. Cependant, une forte proportion de ces patients rapporte une fatigue après le traitement [6, 7]. Celle-ci persiste dans le temps et impact négativement sur leur qualité de vie (QdV) [8, 9] et plus spécifiquement leur bien-être mental et émotionnel [10].

Selon l'American Society of Clinical Oncology (ASCO), l'évaluation de la fatigue liée au cancer doit être basée sur une approche multidimensionnelle incluant les aspects physiques, émotionnels et cognitifs. Des outils validés permettront ainsi de détecter les patients présentant une fatigue persistante après traitement. Des stratégies doivent ensuite être proposées pour les aider à faire face à la fatigue et améliorer leur qualité de vie [11].

Jusqu'à 91 % des patients ont déclaré ressentir une fatigue liée au cancer pendant le traitement [12, 13]. Bien que la fatigue liée au cancer soit un problème courant ayant un impact négatif important sur la qualité de vie, elle n'est pas toujours signalée par les patients et n'est pas traitée par les cliniciens [14]. Dans une étude américaine incluant 379 patients traités pour un cancer, 76% déclaraient la fatigue comme symptôme le plus courant et 30% ressentaient de la fatigue quotidiennement [15]. Alors que de faibles niveaux de fatigue ont été identifiés juste après la chirurgie du cancer colorectal, l'intensité de la fatigue a augmenté pendant la chimiothérapie/radiothérapie et est restée importante pendant l'année qui a suivi [16]. Au-delà de la période de traitements, une plainte de fatigue est observée jusqu'à 10 ans après la fin de ceux-ci [17]. Peu d'études ont évalué la fatigue au-delà de 10 ans après le diagnostic du cancer [18,19,20,21,22].

Une précédente publication, utilisant les mêmes données et portant sur la qualité de vie à long terme après un cancer du sein, décrivait une fatigue générale plus importante chez les patientes, 5 ans après le diagnostic, que chez les témoins [20].

De même, une fatigue mentale plus importante a été observée chez les patientes en longue rémission d'un cancer du col de l'utérus [21] et 5 et 10 ans après le diagnostic des cancers colorectaux [22]. La fatigue reste un problème important à long terme après un cancer du sein, du col de l'utérus ou colorectal [20, 21, 22]. Comme la fatigue à long terme a été ressentie de manière similaire pour ces trois cancers et afin de l'analyser dans un modèle multivariable, nous avons comparé la fatigue mais aussi, la qualité de vie et l'anxiété chez les patients en longue rémission (> 15 ans après le diagnostic) des cancers du sein, du col de l'utérus et colorectal séparément et dans des analyses groupées, avec des personnes sans antécédent de cancer.

C. Méthodes

La conception de l'étude a été décrite précédemment pour chaque type de cancer indépendamment [20,21,22]. Bien qu'incluant 3 cancers indépendants, la fatigue, l'anxiété, la qualité de vie et d'autres variables ont été mesurées à l'aide des mêmes questionnaires. Les données sont issues de la base de données du Programme Hospitalier de Recherche Français " Qualité de vie et réinsertion des patients considérés comme guéris d'un cancer ", qui incluait les patients atteints de CS, CC, et CCR. Dans cette étude, les patients ont été recrutés 5, 10 et 15 ans après leur diagnostic. Les trois études publiées précédemment portaient sur un seul type de cancer et décrivaient trois groupes de patients en rémission à 5, 10 et 15 ans après le diagnostic. Dans cette étude, nous n'avons retenu que les patients ayant un suivi de 15 ans. En résumé, une étude sur les patients en rémission d'un cancer du sein, du col de l'utérus et du cancer colorectal a été réalisée en 2007. Les patients en rémission du cancer ont été sélectionnés de manière aléatoire à partir de trois différents registres du cancer basés sur la population en France, à savoir le Bas-Rhin (nord-est de la France), le Calvados (nord-ouest de la France) et le Doubs (est de la France). Ces registres sont liés à des hôpitaux desservant une population totale de 2,2 millions d'habitants, soit 3,6% de la population française en 2007.

1. Procédure et approbation éthique

Toutes les procédures effectuées ont été approuvées par le Comité d'éthique du CHU de Besançon (Doubs, France) ainsi que par la commission nationale française de l'informatique et des libertés (CNIL). Dans l'étude initiale, les patients en longue rémission étaient éligibles s'ils n'avaient pas développé de cancer métastatique à distance et n'avaient pas reçu de traitement depuis au moins 5 ans. Nous avons sélectionné pour la présente analyse le groupe de patients traités avec un suivi de 15 ans (± 1 an). Tous les participants étaient âgés de plus de 18 ans et ont donné leur consentement écrit. Les personnes sans antécédent de cancer (2 à 3 par patient en rémission) ont été sélectionnés au hasard à partir des listes électorales des trois zones de registre du cancer, avec une stratification sur l'âge (± 10 ans), le lieu de résidence (urbain, > 2000 habitants ; rural, < 2000 habitants) et le sexe. Au total, la population de la présente étude comprenait 263 patients en longue rémission d'un cancer et 688 témoins (125/275, 45/153, 93/260 patients/témoins pour CS, CC et CCR, respectivement). Le consentement éclairé a été obtenu de tous les participants inclus dans l'étude.

2. Questionnaires

Les patients en longue rémission et les témoins ont rempli des questionnaires standardisés et validés sur la fatigue, l'anxiété et la qualité de vie, brièvement présentés ci-après. Ils ont également rempli un questionnaire portant sur leurs caractéristiques sociodémographiques et conditions de vie.

*La **fatigue*** a été évaluée à l'aide de la version française de l'inventaire multidimensionnel de la fatigue MFI-20, qui comporte quatre dimensions [23,24,25]. La dimension "fatigue générale" mesure la sensation générale d'être fatigué, dans l'aspect global de la fatigue perçue. La dimension "fatigue mentale" concerne l'aspect cognitif et apporte un point de vue psychologique. La dimension "motivation réduite" décrit la difficulté, ou non, d'imaginer profiter d'une activité agréable. La dimension "activités réduites" présente la capacité du patient à faire, ou à ne pas faire, physiquement. Un score plus élevé indique un degré de fatigue plus important. La discrétisation des scores a été effectuée en sous-classes de fatigue " faible ", " modérée " et " élevée ", correspondant respectivement à un score allant jusqu'à 47, de 47 à 73 et supérieur à 73, précédemment validé par Gentle et al [24]. Les participants ayant un score de fatigue faible ont été considérés comme non fatigués, tandis que ceux ayant un score de fatigue modéré ou élevé ont été étiquetés comme fatigués.

*La **qualité de vie générale** (QdV)* a été évaluée à l'aide du Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) [26, 27]. Ce questionnaire de 30 items mesure la santé globale, cinq domaines fonctionnels (physique, rôle, cognitif, émotionnel et social), trois symptômes (fatigue, douleur et nausées/vomissements) et six problèmes ou symptômes à item unique (problèmes financiers, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation et diarrhée). Chaque échelle est notée de 0 à 100 ; pour les échelles fonctionnelles, des valeurs plus élevées indiquent une meilleure santé perçue et pour les échelles évaluant les symptômes et les difficultés financières, des valeurs plus élevées indiquent une plus grande sévérité des symptômes ou des problèmes.

*L'**anxiété*** a été évaluée à l'aide de la version française du Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI) [28]. Seule l'anxiété d'état (niveau d'anxiété actuelle) a été analysée car elle semblait plus appropriée pour cette étude. Le score global a été calculé comme la somme des 20 items.

En outre, des informations sur le statut marital (célibataire/divorcé/veuf ou marié/vivant en couple), le nombre d'enfants (aucun, 1, 2, ≥ 3 enfants), le fait de vivre seul (vivant seul ou non), le niveau d'éducation (faible (< 14 ans), moyen (14 18 ans), élevé (> 18 ans)), le statut professionnel (employé, chômeur/retraité/femme au foyer), le revenu mensuel (0-1500 euros, > 1501 euros), le statut de propriétaire (propriétaire ou non), l'impact de la santé sur le niveau d'activité physique (faible, modéré, élevé), les comorbidités (aucune comorbidité, 1 ou 2 comorbidités, et ≥ 3 comorbidités), les traitements (type), le nombre de visites chez le médecin traitant ou les spécialistes, la présence d'hospitalisation(s) (oui ou non), et la durée de l'hospitalisation (aucune hospitalisation, 1-6 jours, et ≥ 7 jours) ont été collectées.

Pour les patients en longue rémission, les informations sur les variables cliniques (date du diagnostic, grade de la tumeur, extension de la tumeur, chirurgie, radiothérapie, curiethérapie, chimiothérapie, hormonothérapie, récidive) ont été extraites des dossiers médicaux.

3. Analyse statistique

Pour la distribution des caractéristiques sélectionnées de la population étudiée, nous avons calculé les pourcentages (%) ou les moyennes avec les écarts types (± e.t.). Nous avons utilisé les tests du Chi2 pour les variables catégorielles et le test non paramétrique de Kruskal-Wallis pour les variables continues afin de rapporter les différences brutes entre les patients en longue rémission et les témoins. Nous avons utilisé à la fois des analyses stratifiées par sous-groupes (CS, CC et CRC) et des analyses groupées. Les analyses groupées ont permis de faire des comparaisons directes entre les trois types de cancer.

Les scores moyens de fatigue, d'anxiété et de qualité de vie ont été comparés entre les patients en longue rémission et les témoins. Des tests bilatéraux ont été utilisés pour présenter les résultats.

Nous avons ensuite estimé les odds ratios univariables et multivariables et leur intervalle de confiance (IC) à 95 % en utilisant des modèles de régression logistique stratifiés. Nous avons testé les tendances entre les catégories en utilisant les valeurs médianes dans chacune des trois catégories de fatigue (faible, modérée et élevée). Les variables de stratification (zone de registre, lieu de résidence (urbain ou rural), âge et sexe) ont été systématiquement incluses dans le modèle.

Pour être retenue dans le modèle final, la suppression de la covariable devait entraîner une modification des coefficients de régression (de l'association entre la fatigue et le statut de cancer (exposé/non exposé)) d'au moins 10 % dans l'une des catégories de fatigue. Cette méthode a permis de sélectionner la même liste de covariables que celle issue de la procédure d'élimination pas à pas descendante. La liste des covariables testées était la situation familiale, le nombre d'enfants, le fait de vivre seul, le niveau d'éducation, le statut professionnel, le revenu mensuel, le statut de propriétaire, les comorbidités, le traitement anxiolytique, les médicaments pour le sommeil, l'hospitalisation et le nombre de visites chez le médecin traitant ou les spécialistes. Ensuite, dans le modèle multivariable final, le revenu mensuel, le fait d'être propriétaire et le statut marital ont été inclus. L'anxiété n'a pas été incluse dans le modèle car elle était fortement corrélée à la fatigue.

Nous avons utilisé le coefficient de corrélation de Pearson pour tester l'association entre la fatigue et les 15 dimensions du QLQC30 et également entre la fatigue et l'anxiété.

Les participants pour lesquels des informations manquaient dans les questionnaires sur la fatigue ($n_{exopsés_groupés}$= 25 (8,7%) et $n_{contôles_groupés}$= 66 (8,7%)) ont été exclus. Aucune différence n'a été constatée lors de la comparaison des différentes caractéristiques (âge, sexe, zone d'enregistrement, lieu de résidence) entre les participants ayant des données manquantes et ceux ayant des informations complètes dans les questionnaires sur la fatigue (figure supplémentaire 1).

Les informations manquantes dans le QLQC30 (données manquantes = 2,5 %) et l'anxiété (données manquantes = 5,1 %) ont été traitées conformément aux recommandations publiées [27, 28].

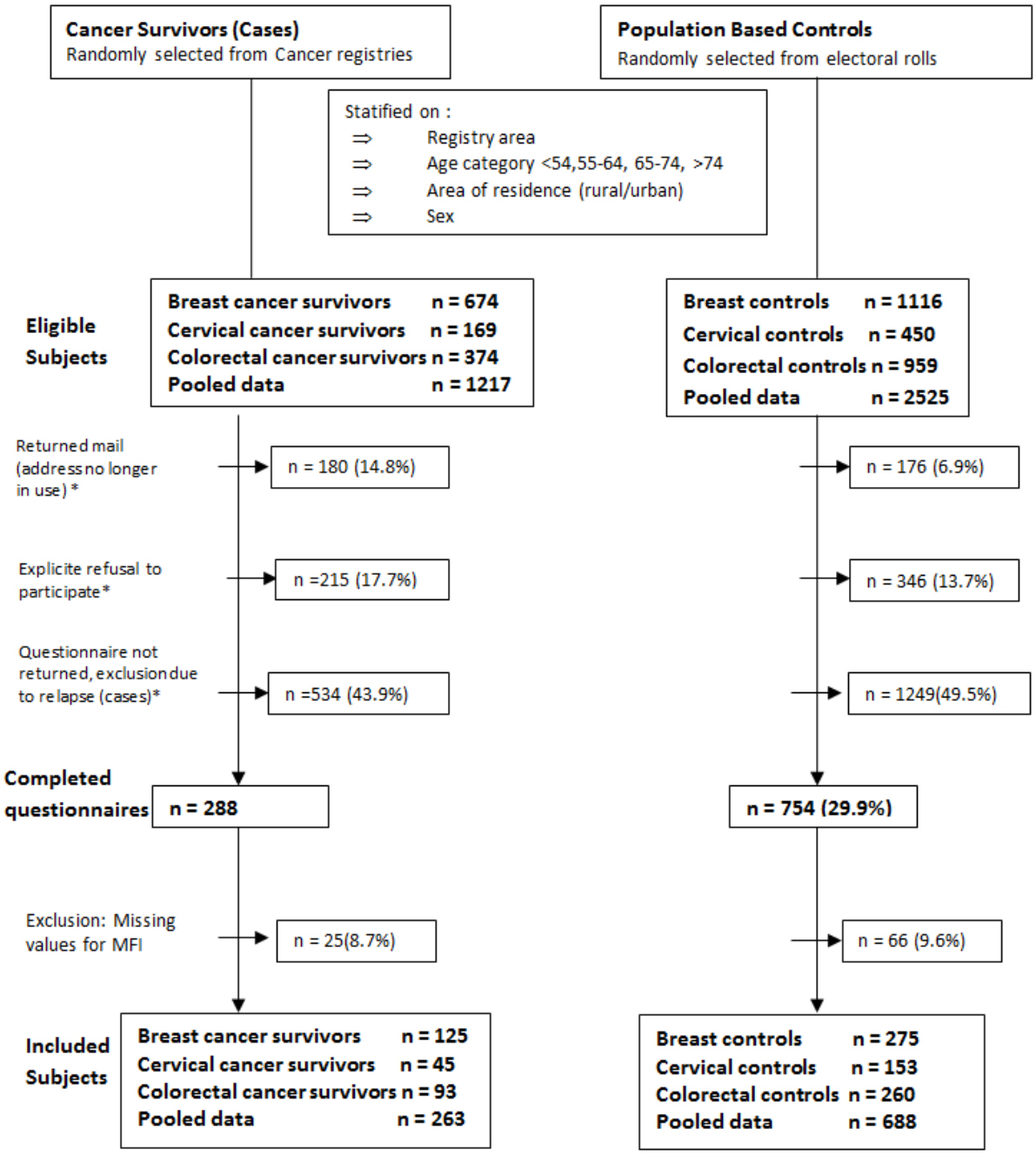
Le logiciel d'analyse statistique (version 9.4 ; SAS Institute Inc., Cary, NC) a été utilisé pour analyser les données.

D. Résultats

1. Taux de participation et caractéristiques des participants

L'organigramme détaillé (flowchart) de nos analyses est présenté dans la figure supplémentaire 1. Deux cent soixante-trois patients en longue rémission et 688 témoins ont été sélectionnés (125 CS, 45 CC et 93 CRC et 275, 153 et 260 témoins respectifs).

Figure supplémentaire1. Flowchart de la population étudiée



**Les patients en longue rémission exclus pour cause d'adresse non valide, de refus ou de questionnaires non valides ne différaient pas des autres participants à l'étude en fonction du stade de la tumeur, de la chimiothérapie, de la chirurgie ou de la radiothérapie (données non présentées).*

Abréviations : MFI Multidimentional Fatigue Inventory.

L'âge moyen au moment de l'enquête était de 66,5 ans (écart-type = 10,7) pour les patients en longue rémission et de 65,7 ans (écart-type = 13,3) pour les témoins. Les caractéristiques sociodémographiques de chaque groupe de patients en rémission du cancer par rapport aux témoins sont présentées dans le tableau 1. Les patientes en rémission d'un cancer du sein (CS) vivaient moins souvent seules (p = 0,04) et possédaient plus souvent un appartement/maison par rapport à leurs témoins respectifs (p = 0,02) ; par contre celles-ci avaient un revenu mensuel inférieur par rapport aux témoins (p = 0,02) (tableau 1). Aucune autre différence n'a été observée entre les patients en longue rémission et les témoins dans les analyses groupées et de sous-groupes.

Tableau 1 Caractéristiques socio démographiques des patients en rémission d'un cancer du sein, du col de l'utérus et colorectal et de leurs contrôles respectifs

Characteristic	BCS	Controls	*p* value	CCS	Controls	p value	CRCS	Controls	*p* value
	n = 125	*n* = 275		*n* = 45	*n* = 153		*n* = 93	*n* = 260	
Age (years) Mean at time of survey	66	64.2	0.17	58.1	58.2	0.96	71.4	71.7	0.80
	n (%)	*n* (%)		*n* (%)	*n* (%)		*n* (%)	*n* (%)	
Gender									
Men	/	/	/	/	/	/	51 (55)	122 (47)	0.19
Women	125 (100)	275 (100)		45(100)	153 (100)		42 (45)	138 (53)	
Marital status [a]									
Single/divorced/widowed	32 (26)	97 (35)	0.052	13 (29)	42 (27)	0.85	29 (31)	102 (39)	0.35
Married/living as	93 (74)	177 (66)		32 (71)	111 (73)		63 (69)	158 (61)	
Children [a]									
Yes	112 (90)	237 (86)	0.41	42 (93)	137 (90)	0.45	83 (91)	239 (92)	0.83
No	12 (10)	37 (14)		3 (7)	16 (10)		8 (9)	21 (8)	
Number of children[a]									
0	12 (10)	37 (13)	0.16	3 (7)	16 (10)	0.26	8 (9)	21 (8)	0.71
1	26 (21)	46 (17)		12 (27)	24 (16)		10 (11)	39 (15)	
2	48 (39)	84 (31)		15 (33)	68 (44)		35 (38)	86 (33)	
≥ 3	38 (30)	107 (39)		15 (33)	45 (30)		38 (42)	113 (44)	
Living alone[a]									
Yes	25 (20)	82 (30)	0.038	9 (20)	37 (24)	0.61	25 (28)	88 (34)	0.24
No	99 (80)	190 (70)		35 (80)	116 (76)		66 (72)	170 (66)	
Educational level[a]									
Low (under 14 years)	67 (54)	130 (48)	0.14	24 (55)	57 (37)	0.13	43 (48)	121 (47)	0.90
Middle (14-18 years)	41 (33)	85 (31)		12 (27)	56 (37)		33 (37)	94 (36.)	
High (after 18 years)	16 (13)	58 (21)		8 (18)	39 (26)		13 (15)	43 (17)	
Employment status[a]									
Employed	98 (78)	206 (80)	0.74	20 (44)	80 (52)	0.35	12 (13)	29 (11)	0.65
Unemployed/retired/ housewife	27 (22)	52 (20)		25 (56)	73 (48)		81 (87)	231 (89)	
Monthly income (Euros) [a]									
0–1500	47 (41)	97 (38)	0.53	17 (45)	37 (26)	0.022	38 (46)	100 (42)	0.53
> 1501	68 (59)	162 (62)		21 (55)	107 (74)		45 (54)	141 (59)	
Own the living flat/house [a]									
Yes	110 (88)	202 (74)	0.002	31 (69)	120 (78)	0.19	71 (78)	203 (78)	0.99
No	15 (12)	73 (26)		14 (31)	33 (22)		20 (22)	57 (22)	
n of comorbidities[a]									
0	18 (14)	26 (9)	0.24	8 (18)	21 (15)	0.81	7 (7)	20 (8)	0.98
1 or 2	70 (56)	151 (55)		26 (58)	83 (57)		49 (53)	135 (53)	
≥ 3	37 (30)	98 (36)		11 (24)	41 (28)		37 (40)	98 (39)	
Hospitalization in the last 12 months[a]									
Yes	19 (15)	44 (17)	0.07	9 (20.9)	24 (16.1)	0.46	21 (23.6)	52 (21)	0.55
No	106 (85)	221 (83)		34 (79.1)	125 (83.9)		68 (76.4)	201 (79)	

BC cancer du sein, BCS survivants du cancer du sein, CC cancer du col utérin, CCS survivants du cancer du col utérin, CRC cancer colorectal, CRCS survivants du cancer colorectal

a Données manquantes : état civil : 1 BC, 1 CRC ; enfants : 2 BC, 1 CRC ; nombre d'enfants : 2 BC, 3 CRC ; vivant seule : 4 BC, 1 CC, 4 CRC ; niveau d'éducation : 3 BC, 2 CC, 6 CRC ; situation professionnelle : 17 BC ; revenu mensuel : 26 BC, 16 CC, 29 CRC ; propriétaire de l'appartement/maison : 2CRC ; nombre de comorbidités : 8 CC, 7CRC ; hospitalisation : 11 BC, 6CC, 11 CRC;

Le délai moyen entre le diagnostic et le remplissage des questionnaires était de 15,8 ans (e.t. = 0,9). Les caractéristiques cliniques des patients en longue rémission sont présentées dans le tableau 2. La moitié des patients en rémission d'un CCR présentaient un cancer localisé avancé, contrairement à moins de 7% des patientes en rémission d'un CS ou d'un CC qui présentaient des cancers localisés. Presque tous les patients en longue rémission ont subi une intervention chirurgicale. Un curage ganglionnaire a été effectué chez une grande proportion de patients, 62%, 75% et 100% pour les CS, CC et CCR respectivement. Une chimiothérapie a été administrée pour environ la moitié des patientes atteintes de CS, moins de 6% pour celles traitées pour un CC et 20% pour ceux traités d'un CCR. Nous n'avons pas observé d'association entre la fatigue et les différents traitements, dans les sous-groupes ou les analyses groupées.

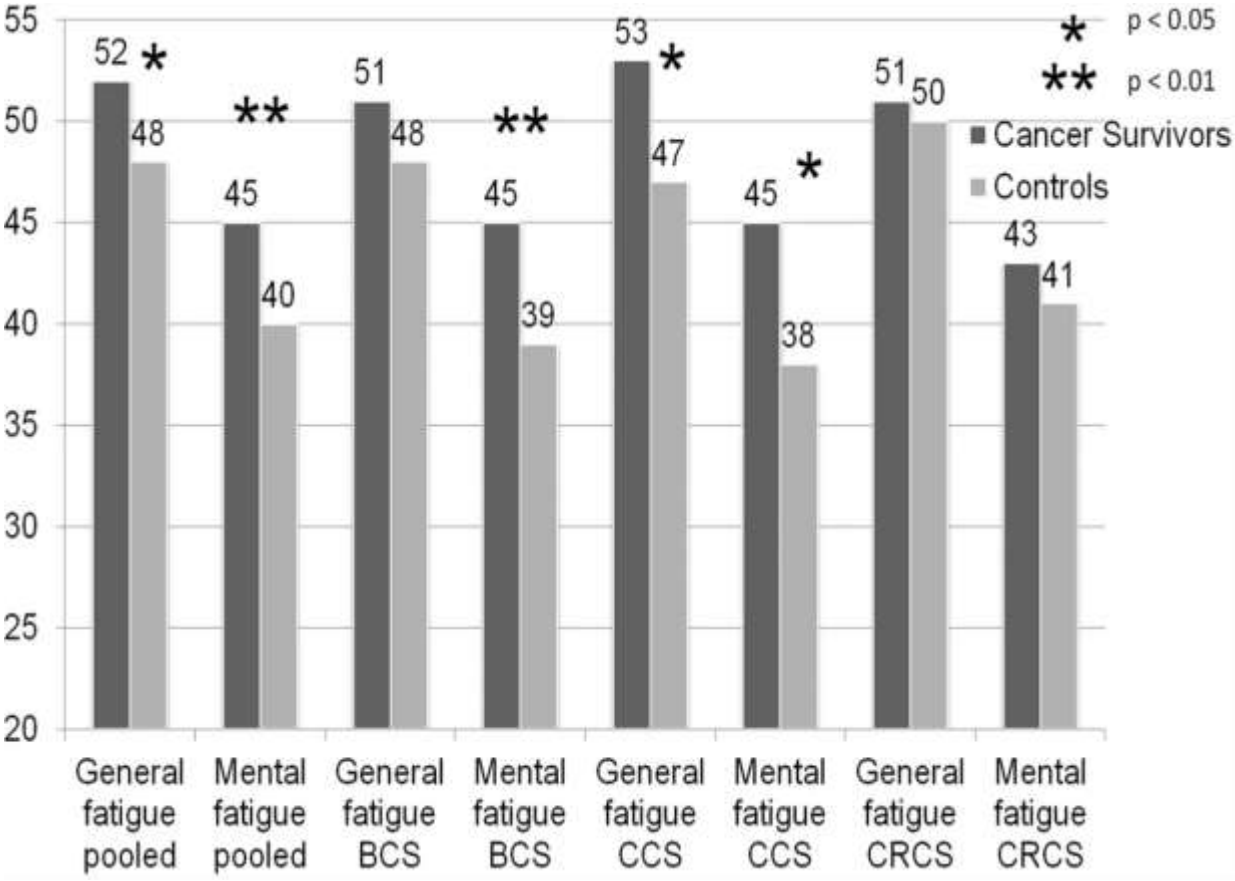
Tableau 2 Caractéristiques cliniques des patients en rémission d'un cancer du sein, du col de l'utérus et du cancer colorectal

Characteristic	BCS	CCS	CRCS	Pooled analysis
	n = 125, *n* (%)	*n* = 45, *n* (%)	*n* = 93, *n* (%)	*n* = 263, *n* (%)
Stage TNM				
T0	1(1.2)	1 (3.1)	6 (8.6)	8 (4.5)
T1	45 (60.8)	26 (81.3)	14 (20.0)	85 (48.3)
T2	23 (31.1)	4 (12.5)	17 (24.3)	44 (25.0)
T3	4 (5.4)	1 (3.1)	32 (45.7)	37 (21.1)
T4	1(1.3)	0	1 (1.4)	2 (1.1)
Unknown (n)	51	13	23	87
N0	77 (69.4)	13 (81.3)	66 (81.5)	156 (75.0)
N1- N2	34 (30.4)	3 (18.7)	15 (18.5)	52 (25.0)
Unknown (n)	14	29	12	84
M0	78 (100.0)	21 (100.0)	78 (97.5)	177 (98.9)
M1	0	0	2 (2.5)	2 (1.1)
Unknown (n)	47	24	13	84
Surgery				
No	0	1 (2.7)	0	1 (0.4)
Yes	115(100.0)	36 (97.3)	82 (100.0)	233 (99.6)
Unknown (n)	10	8	11	29
Lymphadenectomy				
No	43(37.7)	8 (25.0)	0	51 (22.4)
Yes	71(62.3)	24 (75.0)	82 (100.0)	177 (77.6)
Unknown (n)	11	9	11	31
Radiotherapy/brachytherapy				
No	17 (15.2)	14 (37.8)	62 (75.6)	93 (40.3)
Yes	95 (84.8)	23 (62.2)	20 (24.4)	138 (59.7)
Unknown (n)	13	8	11	32
Chemotherapy				
No	66 (57.9)	34 (94.4)	64 (78.0)	164 (70.7)
Yes	48 (42.1)	2 (5.6)	18 (22.0)	68 (29.3)
Unknown (n)	11	9	11	31
Hormone therapy				
No	59 (52.2)			
Yes	53 (47.8)			
Unknown (n)	12			

2. Comparaison du score de fatigue entre les patients en longue rémission et les témoins

Les différentes dimensions du score de fatigue pour les patients en longue rémission et leurs témoins (à la fois dans les analyses groupées et de sous-groupes) sont présentées dans la figure 1. Les patients en rémission d'un cancer avaient un score moyen de fatigue générale plus élevé (52) que les témoins (48) (p = 0,016). Nous avons observé des scores de fatigue mentale statistiquement plus élevés chez les patients en longue rémission (45) que chez les témoins (40) (p < 0,01) et aucune différence pour les dimensions activité réduite (45 vs 44, et p = 0,43) et motivation réduite (43 vs 43, p = 0,76).

Fig. 1 Comparaison du score moyen de fatigue entre les patients en longue rémission d'un cancer et leurs témoins.



Des scores plus élevés indiquent une plus grande sévérité de la fatigue (min = 20, max = 100). Abréviations : BCS survivants du cancer du sein, CCS survivants du cancer du col de l'utérus, CRCS survivants du cancer colorectal.

Dans les analyses de sous-groupes, les patientes en rémission d'un CS avaient des scores de fatigue mentale plus élevés (45) que leurs témoins respectifs (39) (p = 0,005) ; celles en rémission d'un CC avaient un score moyen de fatigue générale (53) et mentale (45) plus élevé,

par rapport à leurs témoins (47 et 38 respectivement) ($p < 0,05$) (Fig. 1). Cependant, aucune différence n'a été observée entre les patients en rémission d'un CCR et les témoins avant et après stratification par sexe. En effet, parmi les 93 patients en rémission d'un CCR, 51 hommes avaient un score moyen de fatigue générale (50) et mentale (45) similaire à celui de 42 femmes (53 et 41 respectivement) ($p = 0,51$ et $p = 0,44$).

Analyse du score de fatigue en catégories

Environ la moitié des patients en longue rémission ont signalé une fatigue générale (modérée ou élevée), contre 42% des témoins ($p < 0,01$). Cette proportion était de 51,2% pour les CS, 48,9% pour les CC et 45,2% pour les CCR, sans différence statistiquement significative entre les sous-groupes (CS vs CC $p= 0,79$; CS vs CCR $p = 0,37$; CC vs CCR $p = 0,68$).

Trente-sept pour cent des patients en rémission et 32 % des témoins souffraient de fatigue mentale ($p < 0,01$). Cette proportion était de 40,0 % pour les patientes en rémission d'un CS, 37,8 % pour les CC et 32,3 % pour les patients en rémission d'un CCR, sans différence statistiquement significative entre les sous-groupes (CS vs CC $p = 0,79$; CS vs CCR $p = 0,24$; CC vs CCR $p = 0,52$).

3. Résultats de la régression logistique

Le tableau 3 résume les résultats des régressions logistiques stratifiées univariables et multivariables. Dans les analyses univariables, la fatigue générale et mentale était associée au statut de cancer : des probabilités plus élevées de fatigue générale et mentale (niveau de fatigue élevé par rapport à faible) ont été estimées chez les patients en rémission à long terme.

Dans les analyses multivariables, la fatigue générale et la fatigue mentale restent associées au statut de cancer : des probabilités plus élevées de fatigue générale et de fatigue mentale (élevée par rapport à faible) ont été estimées chez les patients en longue rémission (Odds Ratio(OR) $_{\text{élevé par rapport à faible}} = 2,05$; IC à 95 %, 1,09-3,83, tendance p 0,036) et ($OR_{\text{élevé par rapport à faible}} = 1,98$; IC à 95 %, 1,12-3,51, tendance p 0,017) respectivement.

Dans les analyses univariables de sous-groupes, la fatigue mentale était associée au statut CS avec un $OR_{\text{modéré vs faible}}$ multivariable de 1,84 (IC à 95 %, 1,08-3,13) et un $OR_{\text{élevé vs faible}}$ de 2,00 (IC à 95 %, 0,96-4,14), tendance $p = 0,02$; la fatigue générale et mentale était associée au statut CC avec des $OR_{\text{élevé vs faible}}$ de 5,02 (IC à 95 %, 1,20-20,9) et 6,18 (IC à 95 %, 1,67-22,8), respectivement.

Ces associations n'étaient pas statistiquement significatives dans les analyses multivariables.

La fatigue générale et la fatigue mentale n'étaient pas associées au statut CCR (tableau 3).

Tableau 3 Analyses de régression logistique (OR et leur IC 95%) de l'association entre la fatigue mentale et générale et un antécédent de cancer

	Cancer survivors		Univariable analysis, OR [a] (95% CI)	Multivariable analysis, OR [b] (95% CI)
Pooled analysis cases *n* = 263 and controls *n* = 688				
General fatigue	Low	135	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Moderate	102	1.20 (0.88–1.64)	1.01 (0.79–1.53)
	High	26	2.08 (1.20–3.61)	2.05 (1.09–3.83)
p of trend test¥			0.01	0.04
Mental fatigue	Low	166	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Moderate	66	1.24 (0.88–1.74)	1.15 (0.79–1.68)
	High	31	2.18 (1.31–3.62)	1.98 (1.12–3.51)
p of trend test¥			< 0.01	0.02
Breast cancer cases *n* = 125 and controls *n* = 275				
General fatigue	Low	61	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Moderate	52	1.43 (0.89–2.28)	1.47 (0.92–2.36)
	High	12	1.67 (0.73–3.78)	1.92 (0.83–4.42)
p of trend test¥			0.09	*0.03*
Mental fatigue	Low	75	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Moderate	34	1.83 (1.08–3.11)	1.84 (1.08–3.13)
	High	16	1.85 (0.90–3.79)	2.00 (0.96–4.14)
p of trend test¥			0.02	0.02
Cervical cancer cases *n* = 45 and controls *n* = 153				
General fatigue	Low	23	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Moderate	16	1.14 (0.53–2.45)	0.97 (0.42–2.25)
	High	6	5.02 (1.20–20.9)	4.06 (0.91–18.21)
p of trend test¥			0.08	0.10
Mental fatigue	Low	28	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Moderate	10	0.95 (0.43–2.16)	0.70 (0.25–2.00)
	High	7	6.18 (1.67–22.8)	2.02 (0.32–12.70)
p of trend test¥			0.04	0.05
Colorectal cancer cases *n* = 93 and controls *n* = 260				
General fatigue	Low	51	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Moderate	34	0.78 (0.36–1.65)	0.70 (0.32–1.54)
	High	8	2.22 (0.52–9.54)	2.04 (0.45–9.29)
p of trend test ¥			0.79	0.96
Mental fatigue	Low	63	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Moderate	22	0.87 (0.39–1.93)	0.82 (0.36–1.87)
	High	8	1.60 (0.43–6.00)	1.54 (0.40–5.93)
p of trend test¥			0.76	0.854

OR odds ratio : rapport de cotes ; CI confidence interval : intervalle de confiance ;
[a] stratifié sur la zone de registre, l'âge, la zone de résidence (rural, urbain), le sexe ; [b] analyse multivariable (ajustée sur le revenu mensuel, l'état civil et le statut de propriétaire) ; ¥ test de tendance entre les catégories de mesures de la fatigue, basé sur la médiane de chaque catégorie.

4. Comparaison de la qualité de vie et de l'anxiété entre les patients en longue rémission et les témoins.

Nous n'avons observé aucune différence dans les scores moyens de la qualité de vie entre les patients en longue rémission et les témoins dans l'analyse groupée, à l'exception de la

diarrhée dont le score moyen était plus élevé chez les patients en longue rémission que chez les témoins (p < 0,01). Les patients en rémission du cancer du col de l'utérus et du cancer colorectal traités par radiothérapie se plaignaient plus souvent de diarrhées que les témoins (p < 0,05).

Les patients en longue rémission étaient plus anxieux (33,3) que les témoins (28,2) (p < 0,01) (tableau 4). L'anxiété était associée à la fatigue mentale (r = 0,63, p < 0,0001) et à la fatigue générale (r = 0,64, p < 0,0001).

Tableau 4 Comparaison de la qualité de vie et de l'anxiété entre les patients en longue rémission et leurs témoins.

	Cancer survivors		Controls			p value
QLQ-C30	*n*	Mean (s.d.)	*n*	Mean (s.d.)	M.D	
Global health status/QoL[a]	262	67.2 (20.7)	685	69.5(20.2)	− 2.3	N.S
Physical functioning[a]	261	84.4 (17.3)	684	84.3 (18.9)	0.1	N.S
Role functioning[a]	258	82.5 (26.1)	682	84.3 (25.2)	− 1.8	N.S
Emotional functioning[a]	259	75.8 (26.1)	684	77.1 (23.3)	− 1.3	N.S
Social functioning[a]	262	84.2 (25.2)	683	87.5 (24.2)	− 3.3	N.S
Cognitive functioning[a]	262	80.1 (21.8)	684	82.1 (21.3)	− 2.0	N.S
Fatigue[b]	259	26.2 (23.8)	682	24.9 (24.3)	1.4	N.S
Nausea/vomiting[b]	258	5.0 (16,0)	684	2.7 (9.4)	2.3	N.S
Pain[b]	262	19.6 (27.1)	687	23.6 (26.8)	4.2	N.S
Dyspnea[b]	256	19.1 (27.1)	678	15.7 (23.8)	3.5	N.S
Insomnia[b]	260	32.4 (33.6)	677	30.6 (31.5)	1.9	N.S
Appetite loss[b]	259	8.1 (19.6)	681	6.3 (17.5)	1.8	N.S
Constipation[b]	257	16.2 (26.7)	681	12.9 (24.6)	3.3	N.S
Diarrhea[b]	257	11.0 (21.9)	680	6.7 (17.2)	4.4	*< 0.01*
Financial problems[b]	260	7.8 (20.6)	683	5.4 (16.2)	2.4	N.S
Anxiety (STAI-Y-A)[b]	255	33.3(24.7)	679	28.2 (21.1)	5.1	*< 0.01*

QLQ-C30 Quality of Life Questionnaire-Core 30 Items, STAI-Y-A State-Trait Anxiety Inventory module state anxiety

[a] Des scores plus élevés indiquent un degré de qualité de vie plus élevé

[b] Des scores plus élevés indiquent une plus grande sévérité des symptômes ou des problèmes. Les mentions en italique indiquent une association significative avec une valeur p < 0,01.

Dans les analyses de sous-groupes, les patientes en rémission d'un CC avaient des scores d'anxiété plus élevés que leurs témoins : 38,9 contre 28,4, avec p = 0,01.

Les patients en longue rémission utilisaient plus souvent des anxiolytiques (18,5%) et des somnifères (23,1%) que les témoins (12,5 et 15,7% respectivement (p < 0,01)). Par ailleurs, aucune différence n'a été trouvée concernant le besoin d'aide psychologique et de consultations avec le psychiatre.

E. Discussion

Dans cette étude, plus de 15 ans après le diagnostic, les patients en rémission du cancer signalent deux fois plus de fatigue générale et mentale que les témoins sans antécédent de cancer et présentent un niveau d'anxiété plus élevé. Chez les patientes en rémission d'un CS, plus de la moitié présentaient une fatigue générale et 40,0 % d'entre elles une fatigue mentale.

La moitié des patients ont fait état d'une fatigue à long terme ; ce résultat est conforme aux recherches antérieures sur la fatigue liée au cancer menées 5 et 10 ans après le diagnostic.

D'autres études ont montré qu'entre un quart et un tiers des personnes en rémission d'un cancer continuent à ressentir de la fatigue 5 à 10 ans après le diagnostic [15, 17, 29]. Dans une vaste étude néerlandaise, 39 % des patients en rémission d'un cancer de l'endomètre et du colon rectum ont signalé une fatigue 5 ans après le diagnostic, contre 21 % dans la population générale [30].

Nos résultats sont également en accord avec les quelques études existantes qui ont évalué la fatigue > 10 ans après le diagnostic [8].

En utilisant le questionnaire de fatigue (FQ) en 14 points, une étude récente a montré une moyenne de score de fatigue physique et mentale plus élevée chez des hommes guéris d'un cancer du testicule (en moyenne 11 ans après le traitement) que chez les témoins [31]. La prévalence de la fatigue générale observée était presque deux fois plus élevée chez des hommes guéris d'un cancer du testicule que chez les témoins. Ils ont également montré que leurs cas avaient une moins bonne qualité de vie et divers problèmes psychosociaux et somatiques par rapport aux témoins. Une autre étude longitudinale menée en Norvège chez des hommes guéris d'un cancer du testicule (12 (enquête I) et 19 ans (enquête II) après le traitement) a montré que la prévalence de la fatigue augmentait avec le temps. La fatigue était associée à l'anxiété, à la dépression et à certains effets secondaires du traitement (comme la neuropathie) [18].

La fatigue observée chez les patients 15 ans après le diagnostic pourrait être associée au cancer et au traitement correspondant. Il est bien connu que les thérapies anticancéreuses induisent des problèmes de santé qui peuvent devenir permanents, et la fatigue est l'un des

effets secondaires à long terme le plus fréquemment rapporté [15,16,17]. Les répercussions sur la vie quotidienne sont multiples. La fatigue est un déterminant majeur de la qualité de vie des patients, qui peut avoir un impact sur toutes les dimensions physiques et psychologiques [18,19,20]. Dans la récente enquête française VICAN (vie après le cancer) [29], la moitié des patients ont rapporté une fatigue persistante sans amélioration à 5 ans.

Une étude prospective longitudinale norvégienne a rapporté qu'un tiers des femmes atteintes du cancer du sein se plaignent de fatigue chronique jusqu'à 10 ans après le traitement [32]. Ils ont également observé que pour un sous-groupe de patientes qui avait signalé une fatigue dans l'année suivant le traitement, aucune amélioration n'était survenue au fil du temps [32]. Dans notre étude, 40% des femmes en rémission d'un CS ont rapporté une fatigue mentale. Nous n'avons pas observé de lien entre la fatigue et les différents traitements du cancer du sein. Il a été démontré que la chimiothérapie (CT) et, dans une moindre mesure, la radiothérapie (RT) contribue de manière importante au développement de la fatigue pendant la phase de traitement, en particulier pour la fatigue cognitive. Cependant, d'autres études n'ont signalé aucune association entre les traitements du cancer du sein et la fatigue à long terme [33].

Alors que dans les analyses univariables, nous avons observé une plus grande fatigue chez les patientes en rémission d'un CC que chez les témoins avec respectivement, une prévalence de 45,2 % et 37,8 % pour la fatigue générale et mentale, cette association n'était plus statistiquement significative après stratification et contrôle des facteurs de confusion dans les analyses multivariables (en particulier les paramètres socio-économiques). Plus de la moitié des patientes en rémission d'un CC avaient un niveau d'éducation faible et de faibles revenus. Le statut socio-économique (SSE) est connu pour être un facteur fortement associé à une mauvaise qualité de vie et à une fatigue persistante [34]. Nous n'avons par contre observé aucune association entre le type de traitement et la fatigue dans ce sous-groupe. Une étude norvégienne incluant 382 patientes en rémission d'un CC avec plus de 10 ans de suivi post-traitement a montré que les patientes traitées par radiothérapie et chimiothérapie concomitante rapportaient plus de fatigue que celles traitées uniquement par chirurgie [35]. Cependant, dans notre étude, si presque toutes les patientes ont été opérées, seule la moitié d'entre elles ont reçu une radiothérapie et peu ont reçu des chimiothérapies.

Parmi les patients en longue rémission d'un CCR, nous n'avons pas observé plus de fatigue chez les patients en longue rémission que chez les témoins. Dans la lignée de nos résultats,

une étude a rapporté un taux de fatigue similaire chez les patients en rémission d'un CCR à long et très long terme par rapport à une population sans antécédent de cancer [30]. Dans notre étude, le CCR concernait un groupe de patients âgés (âge moyen > 70 ans) qui rapportent classiquement moins de fatigue que les populations plus jeunes [30, 36]. Il est important de noter que les analyses du CCR peuvent avoir souffert d'une puissance statistique insuffisante avec seulement 93 patients en longue rémission inclus.

Nous avons observé une anxiété plus élevée chez les patients en longue rémission par rapport aux contrôles ($p < 0,01$). Ces résultats sont cohérents avec ceux d'études précédentes [37, 38]. Nous n'avions pas de données dans notre étude sur la dépression et l'insomnie qui s'avèrent être corrélées à la fatigue à long terme [37, 39]. De plus, les patients en longue rémission ont utilisé plus souvent des anxiolytiques et des médicaments pour le sommeil que les témoins, alors qu'aucune différence n'a été trouvée concernant le besoin d'assistance psychologique et de consultations avec le psychiatre.

Nous avons observé des niveaux similaires de scores de qualité de vie entre les patients en longue rémission et les témoins, sauf pour la diarrhée. Bien que certains patients en longue rémission aient du mal à faire face au cancer et aux effets du traitement, beaucoup sont capables de résilience et peuvent donner un nouveau sens au concept de qualité de vie ou modifier leurs propres normes internes en s'adaptant aux limitations associées à la maladie ou à son traitement [40,41,42].

Dans notre étude, les patients en longue rémission du cancer du col de l'utérus et colorectal traités par radiothérapie se sont plaints plus souvent de diarrhées. Ce symptôme spécifique commun aux patients atteints de cancers abdominaux a été largement rapporté comme un effet secondaire de la radiothérapie [38].

La force de notre étude est d'avoir comparé un large échantillon national de patients en longue rémission du cancer à des témoins sans antécédent de cancer, ce qui a permis de comparer les dimensions de la fatigue et des symptômes attendus dans la population générale du même âge. C'est également la première étude qui fournit des données sur la fatigue à très long terme (> 15 ans) chez des patients en rémission de cancer du sein, du col de l'utérus et colorectal. Nous avons utilisé des questionnaires validés et complémentaires sur l'anxiété liée à la fatigue et la qualité de vie, dont les propriétés psychométriques sont bien connues. Grâce à la stratification du modèle de régression logistique et aux analyses multivariables, nous

avons estimé les OR en contrôlant les différents facteurs de confusion et en particulier les facteurs socio-économiques qui peuvent associer la fatigue et la qualité de vie [39, 42].

Néanmoins, notre étude présente certaines limites : elle est de type transversal et ne comporte pas d'évaluation de la fatigue et de la qualité de vie dans le temps. Une autre limite importante est que les patients en longue rémission ont été diagnostiqués en 1992, et depuis cette période, d'importantes améliorations des stratégies thérapeutiques ont été observées en matière de chirurgie, de chimiothérapie, de radiothérapie et de soins oncologiques de support. Pourtant, des études récentes portant sur des cancers diagnostiqués entre 2000 et 2017 ont rapporté une fatigue à long terme, quelles que soient les nouvelles modalités de traitements [29, 43,44,45]. Bien qu'il s'agisse d'une étude importante, il ne peut être exclu que les résultats parmi des sous-groupes de patients souffrent d'une puissance statistique insuffisante. En outre, nous ne disposons d'aucune information sur la santé mentale et physique avant le diagnostic du cancer. Bien que nos OR aient été stratifiés par sexe, nous n'avons pas pu explorer en détail les différences entre les sexes dans les analyses groupées. Le taux de participation de 30% est attendu dans ce type d'études [32, 46].

Les patients en longue rémission rapportent plus de fatigue générale et mentale 15 ans après le cancer que leurs témoins, en particulier après un cancer du sein. Par rapport aux témoins, les patients en longue rémission présentent une qualité de vie globalement similaire, mais une plus grande anxiété. Nos résultats renforcent différentes recommandations, identifiant la fatigue comme un symptôme persistant souvent sous-estimé [11, 43]. D'autres recherches sont encore nécessaires pour identifier les patients qui développeront une fatigue à long terme afin de mettre en place des interventions précoces pour les aider à faire face et à gérer cet important effet secondaire. La fatigue à très long terme reste un problème incontesté, et des études supplémentaires pour mesurer l'impact des nouvelles directives sur la fatigue semblent nécessaires. Afin d'étudier la fatigue à très long terme (> 15 ans), de nouvelles études devront relever le même défi que l'évolution rapide des traitements anticancéreux. Notre étude pourrait fournir une comparaison historique pour les études prospectives interventionnelles avec une prise en charge précoce en soins oncologiques de support et suivi au long court.

F. Références

1. Uhry Z, Hédelin G, Colonna M, Asselain B, Arveux P, Exbrayat C, Guldenfelds C, Soler-Michel P, Molinié F, Trétarre B, Rogel A, Courtial I, Danzon A, Guizard AV, Ancelle-Park R, Eilstein D, Duffy S (2011) Modelling the effect of breast cancer screening on related mortality using French data. Cancer Epidemiol 35(3):235–242. https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.10.009

2. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S (2007) Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 370(9590):890–907

3. Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L (1999) Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome. Br J Surg 86:379–384

4. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Voirin N, Guizard AV, Trétarre B, Bouvier AM, Colonna M, Bossard N, Woronoff AS, Grosclaude P; French network of Cancer registries (FRANCIM). Eur J Cancer Prev 2017; 26(6):461–468. doi: https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000372.

5. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen WQ, Ogunbiyi OJ, Rachet B, Soeberg MJ, You H, Matsuda T, Bielska-Lasota M, Storm H, Tucker TC, Coleman MP, CONCORD Working Group (2015) Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet 385(9972):977–1010

6. Kuhnt S, Ernst J, Singer S, Rüffer JU, Kortmann R-D, Stolzenburg J, Schwarz R (2009) Fatigue in cancer survivors – prevalence and correlates. Onkologie 32:312–317

7. Bower JE (2014) Cancer-related fatigue-mechanisms, risk factors, and treatments. Nat Rev Clin Oncol 11:597–609

8. Harrington CB, Hansen JA, Moskowitz M, Todd BL, Feuerstein M (2010) It's not over when it's over: long-term symptoms in cancer survivors—a systematic review. Int J Psychiatry Med 40(2):163–181. https://doi.org/10.2190/PM.40.2.c

9. Sekse RJT, Raaheim M, Blaaka G, Gjengedal E (2010) Life beyond cancer: women's experiences 5 years after treatment for gynaecological cancer. Scand J Caring Sci 24(4):799–807

10. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR (2007) Cancer-related fatigue: the scale of the problem. Oncologist 12(Suppl 1):4–10. https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-S1-4

11. Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, Schnipper HH, Lacchetti C, Ligibel JA, Lyman GH, Ogaily MS, Pirl WF, Jacobsen PB, American Society of Clinical Oncology (2014) Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. J Clin Oncol 32:1840–1850

12. Gaston-Johansson F, Fall-Dickson JM, Bakos AB, Kennedy MJ (1999) Fatigue, pain, and depression in pre-autotransplant breast cancer patients. Cancer Pract 7(5):240–247

13. Jacobsen PB, Hann DM, Azzarello LM, Horton J, Balducci L, Lyman GH (1999) Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates. J Pain Symptom Manag 18(4):233–242

14. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Scherr SL, Portenoy RK (1997) Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. Semin Hematol 34(3 Suppl 2):4–12

15. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Miaskowski C, Scherr SL, Portenoy RK, Vogelzang NJ (2000) Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the fatigue coalition. Oncologist. 5:353–360

16. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernaards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR (2006) Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. Cancer. 106(4):751–758

17. Fabi A, Falcicchio C, Giannarelli D, Maggi G, Cognetti F, Pugliese P (2017) The course of cancer related fatigue up to ten years in early breast cancer patients: what impact in clinical practice? Breast 34:44–52

18. Sprauten M, Haugnes HS, Brydøy M, Kiserud C, Tandstad T, Bjøro T, Bjerner J, Cvancarova M, Fosså SD, Oldenburg J (2015) Chronic fatigue in 812 testicular cancer survivors during long-term follow-up: increasing prevalence and risk factors. Ann Oncol 26:2133–2140

19. Oh HS, Seo WS (2011) Systematic review and meta-analysis of the correlates of cancer-related fatigue. Worldviews Evid-Based Nurs 8:191–201. https://doi.org/10.1111/j.1741-6787.2011.00214.x

20. Klein D, Mercier M, Abeilard E, Puyraveau M, Danzon A, Dalstein V, Pozet A, Guizard AV, Henry-Amar M, Velten M (2011) Long-term quality of life after breast cancer: a French registry-based controlled study. Breast Cancer Res Treat 129(1):125–134. https://doi.org/10.1007/s10549-011-1408-3

21. Le Borgne G, Mercier M, Woronoff AS et al (2013) Quality of life in long-term cervical cancer survivors: a population-based study. Gynecol Oncol 129:222–228

22. Caravati-Jouvenceaux A, Launoy G, Klein D, Henry-Amar M, Abeilard E, Danzon A, Pozet A, Velten M, Mercier M (2011) Health-related quality of life among long-term survivors of colorectal cancer: a population-based study. Oncologist. 16(11):1626–1636. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0036

23. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC (1995) The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. J Psychosom Res 39(3):315–325

24. Gentile S, Delarozière JC, Favre F, Sambuc R, San Marco JL (2003) Validation of the French “multidimensional fatigue inventory” (MFI-20). Eur J Cancer Care 12(1):58–64

25. Smets EM, Garssen B, Cull A, de Haes JC (1996) Application of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) in cancer patients receiving radiotherapy. Br J Cancer 73(2):241–245

26. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 85(5):365–376

27. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A (2001) In (eds): EORTC QLQ-C30 scoring manual, 3rd edn. EORTC Quality of Life Group, Brussels, pp 1–49

28. Spielberger CD (1993) Paris: Centre de Psychologie Appliquée. Inventaire d'Anxiété tat-Trait: Adaptation Frana¸ise de Bruchon-Schweitzer M, Paulhan I; p 1–68. In French

29. « La vie cinq ans après un diagnostic de cancer », INCa, juin 2018. Available from: https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Rapport Accessed February16, 2019

30. Husson O, Mols F, Poll-Franse L, De VJ, Schep G, Thong MS (2015) Variation in fatigue among 6011 (long-term) cancer survivors and a normative population: a study from the population-based PROFILES registry. Support Care Cancer 23(7):2165–2174

31. Orre IJ, Fosså SD, Murison R, Bremnes R, Dahl O, Klepp O et al (2008) Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer. J Psychosom Res 64(4):363–371

32. Reinertsen KV, Cvancarova M, Loge JH, Edvardsen H, Wist E, Fosså SD (2010) Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. J Cancer Surviv 4:405–414. https://doi.org/10.1007/s11764-010-0145-7

33. Schmidt ME, Chang-Claude J, Seibold P, Vrieling A, Heinz J, Steindorf DF-JK (2015) Determinants of long-term fatigue in breast cancer survivors: results of a prospective patient cohort study. Psycho-Oncology 24:40–46

34. Greenwald HP, McCorkle R, Baumgartner K, Gotay C, Neale AV (2014) Quality of life and disparities among long-term cervical cancer survivors. J Cancer Surviv 8(3):419–426

35. Steen R, Dahl AA, Hess SL, Kiserud CE (2017) A study of chronic fatigue in Norwegian cervical cancer survivors. Gynecol Oncol 146(3):630–635

36. Wu H-S, Harden JK (2015) Symptom burden and quality of life in survivorship: a review of the literature. Cancer Nurs 38:E29–E54

37. Vahdaninia M, Omidvari S, Montazeri A (2010) What do predict anxiety and depression in breast cancer patients? A follow-up study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 45(3):355–361

38. Vistad I, Fossa S, Kristensen G, Dahl AA (2007) Chronic fatigue and its correlates in long-term survivors of cervical cancer treated with radiotherapy. BJOG 114:1150–1158

39. Fosså SD, Dahl AA, Loge JH (2003) Fatigue, anxiety, and depression in long-term survivors of testicular cancer. J Clin Oncol 21(7):1249–1254

40. Kröz M, Reif M, Bartsch C, Heckmann C, Zerm R, Schad F et al (2014) Impact of autonomic and self-regulation on cancer-related fatigue and distress in breast cancer patients--a prospective observational study. J Cancer Surviv 8(2):319–328

41. Sprangers MA, Schwartz CE (1999) Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. Soc Sci Med 48(11):1507–1515

42. Pertl MM, Quigley J, Hevey D (2014) 'I'm not complaining because I'm alive': barriers to the emergence of a discourse of cancer-related fatigue. Psychol Health 29:141–161. https://doi.org/10.1080/08870446.2013.839792

43. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi CL (2012) Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. J Clin Oncol 30:3687–3696. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.7238

44. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, Cleeland C, Dotan E, Eisenberger MA, Escalante CP, Jacobsen PB, Jankowski C, LeBlanc T, Ligibel JA, Loggers ET, Mandrell B, Murphy BA, Palesh O, Pirl WF, Plaxe SC, Riba MB, Rugo HS, Salvador C, Wagner LI, Wagner-Johnston ND, Zachariah FJ, Bergman MA, Smith C, National comprehensive cancer network (2015) Cancer-related fatigue, version 2.2015. National comprehensive cancer network. J Natl Compr Cancer Netw 13(8):1012–1039

45. Joly F, Lange M, Dos Santos M, Di Meglio IVLA (2019) Long-term fatigue and cognitive disorders in breast cancer survivors. Cancers 11:1896

46. Hager MA, Wilson S, Pollak TH, Rooney PM (2003) Response rates for mail surveys of nonprofit organizations: a review and empirical test. Nonprofit Volunt Sect Q 32:252–267

Article publié dans la revue “Suppotive Care in Cancer” Cancer-related fatigue among long-term survivors of breast, cervical, and colorectal cancer: a French registry-based controlled study. Au 15 aout 2022: 735 Accès, 9 Citations

Supportive Care in Cancer (2020) 28:5839–5849
https://doi.org/10.1007/s00520-020-05427-8

ORIGINAL ARTICLE

Cancer-related fatigue among long-term survivors of breast, cervical, and colorectal cancer: a French registry–based controlled study

François Gernier[1,2] · Florence Joly[1,2,3,4] · Delphine Klein[5] · Mariette Mercier[6,7,8] · Michel Velten[5,9] · Idlir Licaj[1,2,10]

Received: 21 November 2019 / Accepted: 19 March 2020 / Published online: 6 April 2020
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

Abstract

Background While several studies have documented fatigue during and after cancer treatment, long-term cancer survivor fatigue is underreported. In this study, we compare fatigue, quality of life (QoL), and anxiety between relapse-free cancer survivors 15 years after diagnosis and healthy controls.

Methods Cancer survivors (CS) were randomly selected from three large population-based cancer registries (Bas-Rhin, Calvados, and Doubs, France). Cancer-free controls were randomly selected from electoral lists with stratification on age group, residence area, and gender. All participants completed self-reported fatigue (MFI), QoL (EORTC QLQ-C30), and anxiety (STAI) questionnaires. Univariable and multivariable logistic regression were used to study the association between fatigue and cancer status, in three cancer subgroups: breast cancer (BC), cervical cancer (CC), and colorectal cancer (CRC).

Results Two hundred sixty-three CS and 688 controls (125/275, 45/153, 93/260 CS/controls for BC, CC, and CRC respectively) were included. The mean age was 66 years. In multivariable analyses, CS had higher general and mental fatigue than controls $p = 0.04$ and $p = 0.02$, respectively. No difference in QoL was observed between CS and controls. CS were more anxious than controls ($p < 0.01$). Anxiety was associated with general fatigue ($p < 0.0001$) and mental fatigue ($p < 0.0001$).

Conclusion Fifteen years after diagnosis, cancer survivors reported more general and mental fatigue compared with controls. Our results reinforce guidelines, identifying fatigue as a persistent symptom.

Keywords Long-term survivors · Fatigue · Population-based study · Colorectal cancer · Breast cancer · Cervical cancer

Introduction

Thanks to the screening programs, early diagnosis, and improvements in cancer treatments, the number of long-term cancer survivors increased [1–3]. The net survival 15 years after the diagnosis of breast cancer (BC), cervical cancer (CC), or colorectal cancer (CRC) for patients aged < 75 years is more than 50% [4, 5]. From a public health perspective, the study of fatigue problems experienced in long-term survivors is of interest for cancers

Electronic supplementary material The online version of this article (https://doi.org/10.1007/s00520-020-05427-8) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ François Gernier
f.gernier@baclesse.unicancer.fr

[1] Clinical Research Departement, François Baclesse Comprehensive Cancer Center, UNICANCER, 3 av General Harris, Caen 14076, France

[2] INSERM, U1086, Caen, France

[3] UMR-S1077, Université de Caen Basse-Normandie, Caen, France

[4] Department of Oncology, CHU de Caen, Caen, France

[5] Registre des cancers du Bas-Rhin, Inserm IRFAC UMR-S 1113, Université de Strasbourg, Strasbourg, France

[6] EA3181, University of Franche-Comté, Besançon, France

[7] INSERM UMR 1098, University of Franche-Comte, Besançon, France

[8] French National Quality of Life in Oncology Platform, Besançon, France

[9] Service de Santé Publique, Centre Paul Strauss, Strasbourg, France

[10] Department of Community Medicine, Faculty of Health Sciences, The UiT Arctic University of Norway, Tromsø, Norway

as "low," "moderate," and "high" fatigue subclasses, corresponding respectively to a score of up to 47, from 47 to 73, and above 73 previously validated by Gentle et al. [24]. Participants with a low fatigue score were subsequently considered to be non-fatigued, while those with a moderate or high fatigue score were labeled as fatigued.

General Quality of Life (QOL) was assessed using the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) [26, 27]. This 30-item questionnaire measures global health, five functional domains (physical, role, cognitive, emotional, and social), three symptoms (fatigue, pain, and nausea/vomiting), and six single-item problems or symptom (financial problems, dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation, and diarrhea). Each scale is scored from 0 to 100; for functional scales, higher values indicate better perceived health and for scales evaluating symptoms and financial difficulties, higher values indicate a higher severity of symptoms or problems.

Anxiety was assessed using the French version of the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI) [28]. Only state anxiety (level of present anxiety) was analyzed because it seemed more appropriate for this study. The global score was calculated as the sum of the 20 items.

In addition, information about marital status (single/divorced/widowed or married/living as), number of children (no, 1, 2, ≥ 3 children), living alone (living alone or no), education levels (low (< 14 years), middle (14-18 years), high (> 18 years)), professional status (employed, unemployed/retired/housewife), monthly income (0–1500 Euros, > 1501 Euros), homeownership status (owner or no), impact of health on physical activity levels (low, moderate, high), comorbidities (no comorbidity, 1 or 2 comorbidities, and ≥ 3 comorbidities), treatments (type), number of visits to treating physician or specialists, hospitalization (yes or no), and length of hospitalization (no hospitalization, 1–6 days, and ≥ 7 days) were collected.

For cancer survivors, information on clinical variables (date of diagnosis, tumor grade, tumor extension, surgery, radiotherapy, brachytherapy, chemotherapy, hormone therapy, recurrence) was retrieved from medical records.

Statistical analysis

For the distribution of selected characteristics of the study population, we calculated percentages (%) or means with standard deviations (± s.d.) and used chi^2 tests for categorical variables and the non-parametric Kruskal-Wallis test for continuous variables to report raw differences between cancer survivors and controls. We used both subgroups stratified (BC, CC, and CRC) and pooled analyses. Pooled analyses allowed making direct comparisons between the three cancer types.

Mean scores of fatigue, anxiety, and quality of life were compared between cases and controls. Two-sided tests were used in reporting the results.

We further estimated univariable and multivariable odds ratios and their 95% confidence interval (CI) using stratified logistic regression models. We tested for trends across categories using the median values in each of the three categories of fatigue (low, moderate, and high). Stratification variables (registry area, place of residence (urban vs. rural) age, and sex) were systematically included in the model.

In order to be retained in the final model, the removal of the covariate had to lead to a change in the regression coefficients (of the association between fatigue and cancer status (case or control)) of at least 10% in any of the fatigue categories. This method resulted in the selection of the same list of covariates as the one from the descending stepwise elimination procedure. The list of tested covariates was marital status, number of children, living alone, educational level, professional status, monthly income, home ownership status, comorbidities, anxiolytic treatment, sleep medication, hospitalization, and the number of visits to treating physician or specialists. Then, in the final multivariable model, monthly income, owner, and marital status were included. Anxiety was not included in the model because it was strongly correlated with fatigue.

We used Pearson's correlation coefficient to test the association between fatigue and the 15 dimensions of QLQC30 and also between fatigue and anxiety.

Participants with missing information on fatigue questionnaires ($n_{pooled_cases} = 25$ (8.7%) and $n_{pooled_controls} = 66$ (8.7%)) were deleted. No difference was found when comparing different characteristics (age, sex, registry area, place of residence) between participants with missing data and those with complete information in fatigue questionnaires (Supplementary Figure 1).

Missing information in QLQC30 (overall missing = 2.5%) and anxiety (overall missing = 5.1%) were treated according to the published recommendations [27, 28].

The Statistical Analysis Software (version 9.4; SAS Institute Inc., Cary, NC) was used to analyze the data.

Results

Participation rate and participants' characteristics

The detailed flowchart of our analyses is presented in Supplementary Figure 1. Two hundred sixty-three cancer survivors and 688 controls were selected (125 BC, 45 CC, and 93 CRC and 275, 153, and 260 respective controls).

The mean age at the time of survey was 66.5 years (s.d. = 10.7) for the cancer survivors and 65.7 (s.d. = 13.3) for the controls. Socio-demographic characteristics of each group of cancer survivors compared with controls are presented in

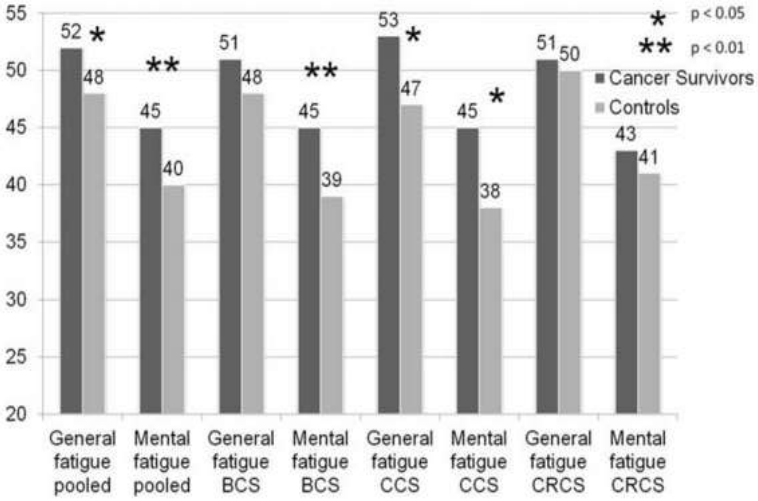


Fig. 1 Comparison of mean fatigue score between cancer survivors and controls. Higher scores indicate a higher severity of fatigue (min = 20, max = 100). *Abbreviations*: BCS breast cancer survivors, CCS cervical cancer survivors, CRCS colorectal cancer survivors

Table 1. BC survivors (BCS) lived less often alone ($p = 0.04$) and more often owned a flat/house compared with their respective controls ($p = 0.02$); CC survivors (CCS) had a lower monthly income compared with controls ($p = 0.02$) (Table 1). No other difference was observed between cases and controls in the pooled and subgroup analyses.

The mean time between the diagnosis and the completion of the questionnaires was 15.8 years (s.d. = 0.9). Clinical characteristics of cases are presented in Table 2. Half of CRC survivors (CRCS) presented advanced localized cancer, in contrast with less than 7% of BCS and CCS who had advanced localized diseases. Almost all cancer survivors underwent surgery. Node dissection was performed in a large proportion of patients, 62%, 75%, and 100% for BCS, CCS, and CRCS respectively. Chemotherapy was delivered for about half of the patients with BC, less than 6% for CCS and 20% for CRCS. We did not observe an association between fatigue and the different CS treatments, in subgroups or pooled analyses.

Comparison of mean score fatigue between survivors and controls

The different fatigue score dimensions for cancer survivors and controls (both in pooled and subgroup analyses) are shown in Fig. 1. Cancer survivors had a higher mean score of general fatigue (52), compared with controls (48) ($p = 0.016$). We observed statistically higher mental fatigue scores in cancer survivors (45) than in controls (40) ($p < 0.01$) and no difference for the reduced activity (45 vs 44, and $p = 0.43$) and reduced motivation dimensions (43 vs 43, $p = 0.76$).

In the subgroup analyses, BCS had higher mental fatigue scores (45) than their respective controls (39) ($p = 0.005$); CCS had a higher mean score of general (53) and mental (45) fatigue, compared with their controls (47 and 38 respectively) ($p < 0.05$) (Fig. 1). However, no difference was observed between CCRS and controls before and after stratification by sex. Indeed, among the 93 CRCS, 51 men had a similar mean score of general (50) and mental (45) fatigue compared with 42 women (53 and 41 respectively) ($p = 0.51$ and $p = 0.44$).

Approximately half of the cancer survivors reported general fatigue (moderate or high) in comparison with 42% of controls ($p < 0.01$). This proportion was 51.2% for BCS, 48.9% for CCS, and 45.2% for CRCS, with no statistically significant difference between the subgroups (BCS vs CC $p = 0.79$; BCS vs CRCS $p = 0.37$; CC vs CRC $p = 0.68$).

Thirty-seven percent of cancer survivors and 32% of control had mental fatigue ($p < 0.01$). This proportion was 40.0% for BCS, 37.8% for CCS, and 32.3%, with no statistically significant difference between the subgroups (BCS vs CC $p = 0.79$; BCS vs CRCS $p = 0.24$; CC vs CRC $p = 0.52$).

Logistic regression results

Table 3 summarizes the results of univariable and multivariable stratified logistic regressions. In univariable analyses, general and mental fatigue were associated with cancer status: higher odds of general and mental fatigue (high versus low fatigue level) were observed among long-term survivors.

In pooled multivariable analyses, general and mental fatigue remain associated with cancer status: higher odds of general and mental fatigue (high vs low) were observed among long-term survivors ($OR_{high\ vs\ low} = 2.05$; 95% CI, 1.09–3.83, p trend 0.036) and ($OR_{high\ vs\ low} = 1.98$; 95% CI, 1.12–3.51, p trend 0.017) respectively.

In subgroup univariable analyses, mental fatigue was associated with BCS with a multivariable $OR_{moderate\ vs\ low}$ of 1.84 (95% CI 1.08–3.13) and $OR_{hight\ vs\ low}$ of 2.00 (95% CI 0.96–4.14), p trend = 0.02; general and mental fatigue were associated with CCS status with $OR_{high\ vslow}$ of 5.02 95% CI 1.20–20.9 and 6.18 95% CI 1.67–22.8, respectively. These

Table 1 Characteristics at baseline among BCS, CCS, and CRCS and their respective controls

Characteristic	BCS $n = 125$	Controls $n = 275$	p value	CCS $n = 45$	Controls $n = 153$	p value	CRCS $n = 93$	Controls $n = 260$	p value
Age (years) Mean at time of survey	66	64.2	0.17	58.1	58.2	0.96	71.4	71.7	0.80
	***n* (%)**	***n* (%)**		***n* (%)**	***n* (%)**		***n* (%)**	***n* (%)**	
Gender									
Men	/	/	/	/	/	/	51 (55)	122 (47)	0.19
Women	125 (100)	275 (100)		45(100)	153 (100)		42 (45)	138 (53)	
Marital status [a]									
Single/divorced/widowed	32 (26)	97 (35)	0.052	13 (29)	42 (27)	0.85	29 (31)	102 (39)	0.35
Married/living as	93 (74)	177 (66)		32 (71)	111 (73)		63 (69)	158 (61)	
Children [a]									
Yes	112 (90)	237 (86)	0.41	42 (93)	137 (90)	0.45	83 (91)	239 (92)	0.83
No	12 (10)	37 (14)		3 (7)	16 (10)		8 (9)	21 (8)	
Number of children[a]									
0	12 (10)	37 (13)	0.16	3 (7)	16 (10)	0.26	8 (9)	21 (8)	0.71
1	26 (21)	46 (17)		12 (27)	24 (16)		10 (11)	39 (15)	
2	48 (39)	84 (31)		15 (33)	68 (44)		35 (38)	86 (33)	
≥3	38 (30)	107 (39)		15 (33)	45 (30)		38 (42)	113 (44)	
Living alone[a]									
Yes	25 (20)	82 (30)	0.038	9 (20)	37 (24)	0.61	25 (28)	88 (34)	0.24
No	99 (80)	190 (70)		35 (80)	116 (76)		66 (72)	170 (66)	
Educational level[a]									
Low (under 14 years)	67 (54)	130 (48)	0.14	24 (55)	57 (37)	0.13	43 (48)	121 (47)	0.90
Middle (14-18 years)	41 (33)	85 (31)		12 (27)	56 (37)		33 (37)	94 (36.)	
High (after 18 years)	16 (13)	58 (21)		8 (18)	39 (26)		13 (15)	43 (17)	
Employment status[a]									
Employed	98 (78)	206 (80)	0.74	20 (44)	80 (52)	0.35	12 (13)	29 (11)	0.65
Unemployed/retired/ housewife	27 (22)	52 (20)		25 (56)	73 (48)		81 (87)	231 (89)	
Monthly income (Euros) [a]									
0–1500	47 (41)	97 (38)	0.53	17 (45)	37 (26)	0.022	38 (46)	100 (42)	0.53
> 1501	68 (59)	162 (62)		21 (55)	107 (74)		45 (54)	141 (59)	
Own the living flat/house [a]									
Yes	110 (88)	202 (74)	0.002	31 (69)	120 (78)	0.19	71 (78)	203 (78)	0.99
No	15 (12)	73 (26)		14 (31)	33 (22)		20 (22)	57 (22)	
n of comorbidities[a]									
0	18 (14)	26 (9)	0.24	8 (18)	21 (15)	0.81	7 (7)	20 (8)	0.98
1 or 2	70 (56)	151 (55)		26 (58)	83 (57)		49 (53)	135 (53)	
≥3	37 (30)	98 (36)		11 (24)	41 (28)		37 (40)	98 (39)	
Hospitalization in the last 12 months[a]									

Table 1 (continued)

Characteristic		BCS $n = 125$	Controls $n = 275$	p value	CCS $n = 45$	Controls $n = 153$	p value	CRCS $n = 93$	Controls $n = 260$	p value
	Yes	19 (15)	44 (17)	0.07	9 (20.9)	24 (16.1)	0.46	21 (23.6)	52 (21)	0.55
	No	106 (85)	221 (83)		34 (79.1)	125 (83.9)		68 (76.4)	201 (79)	

BC breast cancer, *BCS* breast cancer survivors, *CC* cervical cancer, *CCS* cervical cancer survivors, *CRC* colorectal cancer, *CRCS* colorectal cancer survivors

[a] Missing data: marital status: 1 BC, 1 CRC; children: 2 BC, 1 CRC; number of children: 2 BC, 3 CRC; living alone: 4 BC, 1 CC, 4 CRC; educational level: 3 BC, 2 CC, 6 CRC; employment status: 17 BC; monthly income: 26 BC, 16 CC, 29 CRC; own the living flat/house: 2CRC; number of comorbidities: 8 CC, 7CRC; hospitalization: 11 BC, 6CC, 11CRC;

associations were not statistically significant in multivariable analyses. General and mental fatigues were not associated with CRCS status (Table 3).

Comparison of QoL and anxiety between survivors and controls

We observed no differences in mean scores of QoL between cancer survivors and controls in the pooled analysis except for diarrhea with higher mean score among cancer survivors compared with controls ($p < 0.01$). Cervical and colorectal cancer survivors treated with radiotherapy complained more often of diarrhea than controls ($p < 0.05$).

Cancer survivors were more anxious (33.3) than controls (28.2) ($p < 0.01$) (Table 4). Anxiety was associated with mental fatigue ($r = 0.63$, $p < 0.0001$), and general fatigue ($r = 0.64$, $p < 0.0001$).

In the subgroup analyses, CCS had higher anxiety scores than their controls 38.9 versus 28.4, 29.6 with $p = 0.01$.

Cancer survivors used more often anxiolytics (18.5%) and sleep medication (23.1%) than controls (12.5 and 15.7% respectively ($p < 0.01$)). Furthermore, no difference was found regarding the need for psychological assistance and consultations with the psychiatrist.

Discussion

In this study, more than 15 years after diagnosis, cancer survivors report twice as much general and mental fatigue as healthy controls and show a higher level of anxiety.

Half of the patients reported long-term fatigue; this result is consistent with previous researches on cancer-related fatigue conducted 5 and 10 years after diagnosis.

Other studies have shown that between one-quarter and one-third of cancer survivors continue to experience fatigue 5 to 10 years after the diagnosis [15, 17, 29]. In a large Dutch study, 39% of endometrial and CR cancer survivors reported fatigue 5 years after diagnosis, compared with 21% in the general population [30].

Our results are also in line with the few existing studies that have assessed fatigue > 10 years after diagnosis [8].

Using the 14-item fatigue questionnaire (FQ), a recent case-control study showed a higher mean of physical and mental fatigue score in testicular cancer survivors (an average of 11 years post-treatment) than in controls [31]. The prevalence of general fatigue observed was nearly twice as high among testicular cancer survivors as among controls. They also showed that survivors had a poorer quality of life and various psychosocial and somatic problems when compared with controls. Another longitudinal study conducted in Norway among testicular long-term survivors (12 (survey I) and 19 years (survey II) after treatment) showed that the

Table 2 Clinical characteristics of breast, cervical and colorectal cancer survivors

Characteristic	BCS $n = 125$, n (%)	CCS $n = 45$, n (%)	CRCS $n = 93$, n (%)	Pooled analysis $n = 263$, n (%)
Stage TNM				
T0	1(1.3)	1 (3.1)	6 (8.6)	8 (4.5)
T1	45 (60.8)	26 (81.3)	14 (20.0)	85 (48.3)
T2	23 (31.1)	4 (12.5)	17 (24.3)	44 (25.0)
T3	4 (5.4)	1 (3.1)	32 (45.7)	37 (21.1)
T4	1(1.3)	0	1 (1.4)	2 (1.1)
Unknown (n)	51	13	23	87
N0	77 (69.4)	13 (81.3)	66 (81.5)	156 (75.0)
N1- N2	34 (30.4)	3 (18.7)	15 (18.5)	52 (25.0)
Unknown (n)	14	29	12	84
M0	78 (100.0)	21 (100.0)	78 (97.5)	177 (98.9)
M1	0	0	2 (2.5)	2 (1.1)
Unknown (n)	47	24	13	84
Surgery				
No	0	1 (2.7)	0	1 (0.4)
Yes	115(100.0)	36 (97.3)	82 (100.0)	233 (99.6)
Unknown (n)	10	8	11	29
Lymphadenectomy				
No	43(37.7)	8 (25.0)	0	51 (22.4)
Yes	71(62.3)	24 (75.0)	82 (100.0)	177 (77.6)
Unknown (n)	11	9	11	31
Radiotherapy/brachytherapy				
No	17 (15.2)	14 (37.8)	62 (75.6)	93 (40.3)
Yes	95 (84.8)	23 (62.2)	20 (24.4)	138 (59.7)
Unknown (n)	13	8	11	32
Chemotherapy				
No	66 (57.9)	34 (94.4)	64 (78.0)	164 (70.7)
Yes	48 (42.1)	2 (5.6)	18 (22.0)	68 (29.3)
Unknown (n)	11	9	11	31
Hormone therapy				
No	59 (52.2)			
Yes	53 (47.8)			
Unknown (n)	12			

prevalence of fatigue increased over time. Fatigue was associated with anxiety, depression, and some side effects of treatment (such as neuropathy) [18].

The observed fatigue among cancer patients 15 years after diagnosis might be associated with the cancer and the corresponding treatment. It is well known that cancer therapies induce health issues that may become permanent, and fatigue is one of the most frequent long-term side effects reported [15–17]. The repercussions on everyday life are multiple. Fatigue is a major determinant of patients' quality of life, which can impact all physical and psychological dimensions [18–20]. In the recent French VICAN (life after cancer) survey [29], half of the patients reported persistent fatigue with no improvement at 5 years.

A prospective longitudinal Norwegian study reported that one-third of BCS complain of chronic fatigue up to 10 years after BC treatments [32]. They further observed that for a subgroup of patients who reported fatigue within a year after treatment, no improvement occurred over time [32]. In our study, 40% of BCS reported mental fatigue. We did not observe any link between fatigue and the different BC treatments. Chemotherapy (CT) and, to a lower extent, radiotherapy (RT) have been shown major contributors to the development of fatigue during the treatment phase, especially for cognitive fatigue. However, other studies have reported no association between BC treatments and long-term fatigue [33].

While in univariable analyses, we observed more fatigue among CCS than among controls with a prevalence of 45.2%

Table 3 Logistic regression analyses (OR and their 95% CI) of association between mental and general fatigue and cases-control status

	Cancer survivors		Univariable analysis, OR [a] (95% CI)	Multivariable analysis, OR [b] (95% CI)
Pooled analysis cases $n = 263$ and controls $n = 688$				
General fatigue	Low	135	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Moderate	102	1.20 (0.88–1.64)	1.01 (0.79–1.53)
	High	26	2.08 (1.20–3.61)	2.05 (1.09–3.83)
p of trend test[¥]			0.01	0.04
Mental fatigue	Low	166	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Moderate	66	1.24 (0.88–1.74)	1.15 (0.79–1.68)
	High	31	2.18 (1.31–3.62)	1.98 (1.12–3.51)
p of trend test[¥]			< 0.01	0.02
Breast cancer cases $n = 125$ and controls $n = 275$				
General fatigue	Low	61	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Moderate	52	1.43 (0.89–2.28)	1.47 (0.92–2.36)
	High	12	1.67 (0.73–3.78)	1.92 (0.83–4.42)
p of trend test[¥]			0.09	*0.03*
Mental fatigue	Low	75	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Moderate	34	1.83 (1.08–3.11)	1.84 (1.08–3.13)
	High	16	1.85 (0.90–3.79)	2.00 (0.96–4.14)
p of trend test[¥]			0.02	0.02
Cervical cancer cases $n = 45$ and controls $n = 153$				
General fatigue	Low	23	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Moderate	16	1.14 (0.53–2.45)	0.97 (0.42–2.25)
	High	6	5.02 (1.20–20.9)	4.06 (0.91–18.21)
p of trend test[¥]			0.08	0.10
Mental fatigue	Low	28	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Moderate	10	0.95 (0.43–2.16)	0.70 (0.25–2.00)
	High	7	6.18 (1.67–22.8)	2.02 (0.32–12.70)
p of trend test[¥]			0.04	0.05
Colorectal cancer cases $n = 93$ and controls $n = 260$				
General fatigue	Low	51	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Moderate	34	0.78 (0.36–1.65)	0.70 (0.32–1.54)
	High	8	2.22 (0.52–9.54)	2.04 (0.45–9.29)
p of trend test ¥			0.79	0.96
Mental fatigue	Low	63	1.00 (Reference)	1.00 (Reference)
	Moderate	22	0.87 (0.39–1.93)	0.82 (0.36–1.87)
	High	8	1.60 (0.43–6.00)	1.54 (0.40–5.93)
p of trend test[¥]			0.76	0.854

OR odds ratio; *CI* confidence interval

[a] Stratified on registry area, age, area of residence, sex

[b] Multivariable analysis (adjusted on monthly income, marital status, and homeownership status)

[¥] Trend test across categories of measures of fatigue, based on the median in each category

and 37.8% for general and mental fatigue, respectively; this association was no longer statistically significant after stratifying and controlling for confounders in multivariable analyses, especially socioeconomic parameters. More than half of CCS had a poor educational level and low incomes associate with long-term fatigue. Socioeconomic status (SES) is known to be a strong factor associated with poor QoL and persistent fatigue as we showed in our study [34]. We also did not observe any association of the type of treatment on fatigue among CCS survivors. A Norwegian study which included 382 CCS with more than 10 years of post-treatment follow-up showed that patients treated with radiotherapy and

Table 4 Comparison of quality of life and anxiety between pooled cancer survivors and their controls

	Cancer survivors		Controls			*p* value
QLQ-C30	*n*	Mean (s.d.)	*n*	Mean (s.d.)	M.D	
Global health status/QoL[a]	262	67.2 (20.7)	685	69.5(20.2)	− 2.3	N.S
Physical functioning[a]	261	84.4 (17.3)	684	84.3 (18.9)	0.1	N.S
Role functioning[a]	258	82.5 (26.1)	682	84.3 (25.2)	− 1.8	N.S
Emotional functioning[a]	259	75.8 (26.1)	684	77.1 (23.3)	− 1.3	N.S
Social functioning[a]	262	84.2 (25.2)	683	87.5 (24.2)	− 3.3	N.S
Cognitive functioning[a]	262	80.1 (21.8)	684	82.1 (21.3)	− 2.0	N.S
Fatigue[b]	259	26.2 (23.8)	682	24.9 (24.3)	1.4	N.S
Nausea/vomiting[b]	258	5.0 (16,0)	684	2.7 (9.4)	2.3	N.S
Pain[b]	262	19.6 (27.1)	687	23.6 (26.8)	4.2	N.S
Dyspnea[b]	256	19.1 (27.1)	678	15.7 (23.8)	3.5	N.S
Insomnia[b]	260	32.4 (33.6)	677	30.6 (31.5)	1.9	N.S
Appetite loss[b]	259	8.1 (19.6)	681	6.3 (17.5)	1.8	N.S
Constipation[b]	257	16.2 (26.7)	681	12.9 (24.6)	3.3	N.S
Diarrhea[b]	257	11.0 (21.9)	680	6.7 (17.2)	4.4	*< 0.01*
Financial problems[b]	260	7.8 (20.6)	683	5.4 (16.2)	2.4	N.S
Anxiety (STAI-Y-A)[b]	255	33.3(24.7)	679	28.2 (21.1)	5.1	*< 0.01*

QLQ-C30 Quality of Life Questionnaire-Core 30 Items, *STAI-Y-A* State-Trait Anxiety Inventory module state anxiety

[a] Higher scores indicate a higher degree of QOL

[b] Higher scores indicate a higher severity of symptoms or problems

Italicized entry indicated significant association with p value < 0.01

concomitant chemotherapy reported more fatigue than surgery [35]. However, in our study, if almost all patients had surgery, only half of them received radiotherapy and few received chemotherapy. Among the CRCS, we did not observe more fatigue in survivors than in controls. In line with our results, a population-based study reported a similar fatigue rate among long-term and very long-term CRS compared with a healthy population [30]. CRC in our study concerned a group of elderly patients (mean age > 70 years) who classically report less fatigue than younger populations [30, 36]. It is important to note that CRC analyses may have suffered from insufficient statistical power with only 93 cases included. We observed higher anxiety among CS compared with controls ($p < 0.01$). These results are consistent with those of previous studies [37, 38]. We had no data in our study on depression and insomnia that are found to be correlated with long-term fatigue [37, 39]. Moreover, CS used more often anxiolytics and sleep medication than controls, while no difference was found regarding the need for psychological assistance and consultations with the psychiatrist.

We observed similar levels of QoL scores between cancer survivors and controls except for diarrhea. Although some survivors struggle to cope with cancer and treatment effects, many are capable of resilience and may establish a new meaning of the concept of QoL or change their own internal standards as a result of adaptation to the limitations associated with the disease or its treatment [40–42].

In our study, cervical and colorectal cancer survivors treated with radiotherapy complained more often of diarrhea which is a common specific symptom of patients with abdominal cancers and has largely been reported as a side effect of radiation therapy [38]. The strength of our study is to compare a large national sample of cancer survivors to healthy controls which provide a comparator to the range of expected fatigue and symptoms in the general population of the same age. This is also the first study that provides data on a very long-term fatigue (> 15 years) among breast, cervical, and colorectal cancer patients. We used validated and complementary fatigue anxiety and QoL questionnaires, with well-known psychometric properties. Through logistic regression model stratification and multivariable analyses, we estimated ORs controlling for different confounders and particularly for socioeconomic factors that may associate fatigue and QoL [39, 42].

Nevertheless, our study has some limitations: it has a cross-sectional design, with no fatigue and QoL assessments over time. Another important limitation is that cancer survivors were diagnosed in 1992, and over this period, important therapeutic strategy improvements have been observed in surgery, irradiation, and supportive care. Yet, recent studies focusing on cancers diagnosed from 2000 and 2017 have reported long-

term fatigue, whatever the new modalities of treatments [29, 43–45]. Although this is an important study, it cannot be excluded that results among subgroups of patients may suffer from insufficient statistical power. Furthermore, we have no information on mental and physical health before primary cancer diagnosis which may associate fatigue after treatments. Although our ORs were stratified by sex, we could not explore in detail sex differences in the pooled analyses. The participation rate of 30% is expected in this type of studies [32, 46].

Cancer survivors report more general and mental fatigue 15 years after cancer than their controls, particularly in BCS. Compared with controls, cancer survivors showed globally similar QoL, but more anxiety. Our results reinforce different guidelines, identifying fatigue as a persistent symptom often underestimated [11, 43]. More researches are still needed to identify patients who will develop long-term fatigue to initiate early interventions to help them to cope and manage this important side effect. Very long-term fatigue remains an undisputed issue, and further studies to measure the impact of the new guidelines on fatigue appear to be necessary. In order to study very long-term fatigue (> 15 years), new studies will have to deal with the same challenge of fast-changing cancer treatments. Our study could provide a historical comparison for future studies.

Author contributions Material preparation and data collection were performed by Bas-Rhin, Calvados, Doubs cancers registries, Florence Joly, Delphine Klein, Mariette Mercier, and Michel Velten. Analysis was performed by François Gemier and Idlir Licaj. The first draft of the manuscript was written by François Gemier. Florence Joly, Michel Velten, and Idlir Licaj commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding information This work was supported by the French hospital research program (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) and the National Institute of Cancer (INCa).

Compliance with ethical standards

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional research committee (the Ethics Committee of the University Hospital of Besançon (Doubs, France) as well as by the National French Data Protection Authority (CNIL)) and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

Informed consent was obtained from all participants included in the study.

Conflict of interest The authors declare that they have no conflict of interest.

References

1. Uhry Z, Hédelin G, Colonna M, Asselain B, Arveux P, Exbrayat C, Guldenfelds C, Soler-Michel P, Molinié F, Trétarre B, Rogel A, Courtial I, Danzon A, Guizard AV, Ancelle-Park R, Eilstein D, Duffy S (2011) Modelling the effect of breast cancer screening on related mortality using French data. Cancer Epidemiol 35(3):235–242. https://doi.org/10.1016/j.canep.2010.10.009
2. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S (2007) Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 370(9590):890–907
3. Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L (1999) Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome. Br J Surg 86: 379–384
4. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Voirin N, Guizard AV, Trétarre B, Bouvier AM, Colonna M, Bossard N, Woronoff AS, Grosclaude P; French network of Cancer registries (FRANCIM). Eur J Cancer Prev 2017; 26(6):461–468. doi: https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000372.
5. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, Bannon F, Ahn JV, Johnson CJ, Bonaventure A, Marcos-Gragera R, Stiller C, Azevedo e Silva G, Chen WQ, Ogunbiyi OJ, Rachet B, Soeberg MJ, You H, Matsuda T, Bielska-Lasota M, Storm H, Tucker TC, Coleman MP, CONCORD Working Group (2015) Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). Lancet 385(9972):977–1010
6. Kuhnt S, Ernst J, Singer S, Rüffer JU, Kortmann R-D, Stolzenburg J, Schwarz R (2009) Fatigue in cancer survivors – prevalence and correlates. Onkologie 32:312–317
7. Bower JE (2014) Cancer-related fatigue-mechanisms, risk factors, and treatments. Nat Rev Clin Oncol 11:597–609
8. Harrington CB, Hansen JA, Moskowitz M, Todd BL, Feuerstein M (2010) It's not over when it's over: long-term symptoms in cancer survivors—a systematic review. Int J Psychiatry Med 40(2):163–181. https://doi.org/10.2190/PM.40.2.c
9. Sekse RJT, Raaheim M, Blaaka G, Gjengedal E (2010) Life beyond cancer: women's experiences 5 years after treatment for gynaecological cancer. Scand J Caring Sci 24(4):799–807
10. Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR (2007) Cancer-related fatigue: the scale of the problem. Oncologist 12(Suppl 1):4–10. https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-S1-4
11. Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, Schnipper HH, Lacchetti C, Ligibel JA, Lyman GH, Ogaily MS, Pirl WF, Jacobsen PB, American Society of Clinical Oncology (2014) Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. J Clin Oncol 32:1840–1850
12. Gaston-Johansson F, Fall-Dickson JM, Bakos AB, Kennedy MJ (1999) Fatigue, pain, and depression in pre-autotransplant breast cancer patients. Cancer Pract 7(5):240–247
13. Jacobsen PB, Hann DM, Azzarello LM, Horton J, Balducci L, Lyman GH (1999) Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates. J Pain Symptom Manag 18(4):233–242
14. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Scherr SL, Portenoy RK (1997) Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. Semin Hematol 34(3 Suppl 2):4–12
15. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM, Johnson DH, Miaskowski C, Scherr SL, Portenoy RK, Vogelzang NJ (2000) Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the fatigue coalition. Oncologist. 5:353–360
16. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernaards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR (2006) Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. Cancer. 106(4):751–758

17. Fabi A, Falcicchio C, Giannarelli D, Maggi G, Cognetti F, Pugliese P (2017) The course of cancer related fatigue up to ten years in early breast cancer patients: what impact in clinical practice? Breast 34: 44–52
18. Sprauten M, Haugnes HS, Brydøy M, Kiserud C, Tandstad T, Bjøro T, Bjerner J, Cvancarova M, Fosså SD, Oldenburg J (2015) Chronic fatigue in 812 testicular cancer survivors during long-term follow-up: increasing prevalence and risk factors. Ann Oncol 26:2133–2140
19. Oh HS, Seo WS (2011) Systematic review and meta-analysis of the correlates of cancer-related fatigue. Worldviews Evid-Based Nurs 8:191–201. https://doi.org/10.1111/j.1741-6787.2011.00214.x
20. Klein D, Mercier M, Abeilard E, Puyraveau M, Danzon A, Dalstein V, Pozet A, Guizard AV, Henry-Amar M, Velten M (2011) Long-term quality of life after breast cancer: a French registry-based controlled study. Breast Cancer Res Treat 129(1):125–134. https://doi.org/10.1007/s10549-011-1408-3
21. Le Borgne G, Mercier M, Woronoff AS et al (2013) Quality of life in long-term cervical cancer survivors: a population-based study. Gynecol Oncol 129:222–228
22. Caravati-Jouvenceaux A, Launoy G, Klein D, Henry-Amar M, Abeilard E, Danzon A, Pozet A, Velten M, Mercier M (2011) Health-related quality of life among long-term survivors of colorectal cancer: a population-based study. Oncologist. 16(11):1626–1636. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0036
23. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC (1995) The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. J Psychosom Res 39(3):315–325
24. Gentile S, Delarozière JC, Favre F, Sambuc R, San Marco JL (2003) Validation of the French "multidimensional fatigue inventory" (MFI-20). Eur J Cancer Care 12(1):58–64
25. Smets EM, Garssen B, Cull A, de Haes JC (1996) Application of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) in cancer patients receiving radiotherapy. Br J Cancer 73(2):241–245
26. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, Filiberti A, Flechtner H, Fleishman SB, de Haes JC (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 85(5):365–376
27. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A (2001) In (eds): EORTC QLQ-C30 scoring manual, 3rd edn. EORTC Quality of Life Group, Brussels, pp 1–49
28. Spielberger CD (1993) Paris: Centre de Psychologie Appliquée. Inventaire d'Anxiété tat-Trait: Adaptation Frana¸ise de Bruchon-Schweitzer M, Paulhan I; p 1–68. In French
29. « La vie cinq ans après un diagnostic de cancer », INCa, juin 2018. Available from: https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Rapport Accessed February16, 2019
30. Husson O, Mols F, Poll-Franse L, De VJ, Schep G, Thong MS (2015) Variation in fatigue among 6011 (long-term) cancer survivors and a normative population: a study from the population-based PROFILES registry. Support Care Cancer 23(7):2165–2174
31. Orre IJ, Fosså SD, Murison R, Bremnes R, Dahl O, Klepp O et al (2008) Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer. J Psychosom Res 64(4):363–371
32. Reinertsen KV, Cvancarova M, Loge JH, Edvardsen H, Wist E, Fosså SD (2010) Predictors and course of chronic fatigue in long-term breast cancer survivors. J Cancer Surviv 4:405–414. https://doi.org/10.1007/s11764-010-0145-7
33. Schmidt ME, Chang-Claude J, Seibold P, Vrieling A, Heinz J, Steindorf DF-JK (2015) Determinants of long-term fatigue in breast cancer survivors: results of a prospective patient cohort study. Psycho-Oncology 24:40–46
34. Greenwald HP, McCorkle R, Baumgartner K, Gotay C, Neale AV (2014) Quality of life and disparities among long-term cervical cancer survivors. J Cancer Surviv 8(3):419–426
35. Steen R, Dahl AA, Hess SL, Kiserud CE (2017) A study of chronic fatigue in Norwegian cervical cancer survivors. Gynecol Oncol 146(3):630–635
36. Wu H-S, Harden JK (2015) Symptom burden and quality of life in survivorship: a review of the literature. Cancer Nurs 38:E29–E54
37. Vahdaninia M, Omidvari S, Montazeri A (2010) What do predict anxiety and depression in breast cancer patients? A follow-up study. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol 45(3):355–361
38. Vistad I, Fossa S, Kristensen G, Dahl AA (2007) Chronic fatigue and its correlates in long-term survivors of cervical cancer treated with radiotherapy. BJOG 114:1150–1158
39. Fosså SD, Dahl AA, Loge JH (2003) Fatigue, anxiety, and depression in long-term survivors of testicular cancer. J Clin Oncol 21(7): 1249–1254
40. Kröz M, Reif M, Bartsch C, Heckmann C, Zerm R, Schad F et al (2014) Impact of autonomic and self-regulation on cancer-related fatigue and distress in breast cancer patients–a prospective observational study. J Cancer Surviv 8(2):319–328
41. Sprangers MA, Schwartz CE (1999) Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. Soc Sci Med 48(11):1507–1515
42. Pertl MM, Quigley J, Hevey D (2014) 'I'm not complaining because I'm alive': barriers to the emergence of a discourse of cancer-related fatigue. Psychol Health 29:141–161. https://doi.org/10.1080/08870446.2013.839792
43. Pachman DR, Barton DL, Swetz KM, Loprinzi CL (2012) Troublesome symptoms in cancer survivors: fatigue, insomnia, neuropathy, and pain. J Clin Oncol 30:3687–3696. https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.7238
44. Berger AM, Mooney K, Alvarez-Perez A, Breitbart WS, Carpenter KM, Cella D, Cleeland C, Dotan E, Eisenberger MA, Escalante CP, Jacobsen PB, Jankowski C, LeBlanc T, Ligibel JA, Loggers ET, Mandrell B, Murphy BA, Palesh O, Pirl WF, Plaxe SC, Riba MB, Rugo HS, Salvador C, Wagner LI, Wagner-Johnston ND, Zachariah FJ, Bergman MA, Smith C, National comprehensive cancer network (2015) Cancer-related fatigue, version 2.2015. National comprehensive cancer network. J Natl Compr Cancer Netw 13(8): 1012–1039
45. Joly F, Lange M, Dos Santos M, Di Meglio IVLA (2019) Long-term fatigue and cognitive disorders in breast cancer survivors. Cancers 11:1896
46. Hager MA, Wilson S, Pollak TH, Rooney PM (2003) Response rates for mail surveys of nonprofit organizations: a review and empirical test. Nonprofit Volunt Sect Q 32:252–267

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

CHAPITRE II : Situation professionnelle à long terme après un cancer : étude réalisée à partir de registres de population

A. Résumé

Introduction : Peu d'études ont exploré la situation professionnelle à long terme après un cancer. Notre objectif était d'étudier le statut d'emploi des patients en longue rémission d'un cancer à cinq, dix ou quinze ans après diagnostic et de le comparer à celui des sujets sans antécédent de cancer.

Méthodes : À partir des données d'une étude transversale, réalisée auprès de patients en longue rémission d'un cancer du sein, du col utérin ou du cancer colorectal tirés au sort à partir de trois registres des cancers en France et comparés à des sujets sans antécédent de cancer tirés au sort sur liste électorale, nous avons sélectionné les participants actifs âgés de moins de 60 ans au moment de l'enquête. Nous avons étudié le statut d'emploi des patients en longue rémission et des témoins et les facteurs associés à ce statut.

Résultats : Trois cent soixante patients en longue rémission d'un cancer et 811 témoins, âgés de 20 à 59 ans, ont été inclus dans cette étude. Dix-sept pour cent des patients en longue rémission (n=63) avaient perdu leur emploi depuis le diagnostic contre 13 % des témoins ($p = 0,02$). Les patients qui avaient perdu leur emploi étaient plus âgés, avaient un niveau d'éducation plus bas, des revenus plus faibles, un contrat de travail plus précaire, plus de comorbidités, étaient également plus fatigués que ceux ayant gardé leur emploi. Ils présentaient aussi une qualité de vie dégradée. En effet, 60 % et 72 % avaient respectivement une fonction physique et une santé globale réduites contre 36 % et 54 % de ceux qui ont maintenu leur emploi ($p < 0,01$). De plus, ils occupaient de façon plus fréquente un emploi à temps partiel (28 % des patients en longue rémission contre 22 % des témoins [$p < 0,01$]). Cependant dans l'analyse multivariée, nous n'observions pas de différence significative concernant le statut d'emploi entre les patients en longue rémission et les témoins.

Discussion : Bien que le statut d'emploi des patients en longue rémission était comparable à la population témoin, il faut intensifier les efforts pour accompagner les patients dans la période de l'après cancer et faciliter le retour à l'emploi.

B. Introduction

Au cours des dernières décennies, le diagnostic précoce et l'amélioration des traitements ont permis d'augmenter la survie de la plupart des personnes atteintes d'un cancer [1, 2, 3]. Cette meilleure survie a conduit à consacrer plus d'attention à la qualité de vie de ces personnes, et à leur réinsertion dans la vie sociale et professionnelle.

En France, 3,8 millions de personnes étaient traitées ou en cours de rémission d'un cancer en 2017. Parmi les 400 000 nouveaux patients pour qui un cancer est diagnostiqué chaque année en France, 160 000 (40 %) sont en activité professionnelle [4].

Les traitements du cancer induisent des séquelles qui peuvent être ressenties plusieurs mois voire plusieurs années après le diagnostic et avoir des répercussions sur la vie. En 2014, une étude australienne de Gordon *et al.* a montré qu'à douze mois du diagnostic, 27 % des patients traités pour un cancer colorectal ont arrêté de travailler [5]. Dans une autre étude, réalisée à douze mois du diagnostic auprès de patients en rémission d'un cancer, 47 à 53 % des patients avaient changé de travail ou arrêté de travailler [6]. Dans une étude finlandaise, 26 % des patients ont vu leurs capacités physiques diminuer et 19 % leur capacité mentale de travail se détériorer cinq ans après le diagnostic du cancer [7]. Cependant, une étude américaine réalisée auprès de 4364 patients en longue rémission d'un cancer a indiqué que la plupart de ces patients ne rapportaient aucun problème lié à l'emploi et étaient facilement recrutés sur le marché du travail [8]. Une autre étude a montré que parmi les patientes traitées pour un cancer du sein et qui travaillent encore, les heures de travail et les salaires étaient plus élevés que ceux des femmes sans antécédents de cancer [9].

Toutefois, les études publiées sur l'impact du cancer sur les changements dans la vie professionnelle des patients restent peu nombreuses [5, 7, 9-16]. Le plus souvent, ces études sont des études rétrospectives et sans population témoin, avec des résultats hétérogènes et difficilement comparables.

En France, les études qui ont évalué l'impact du cancer sur l'emploi et les facteurs associés au retour à l'emploi après un cancer sont encore peu fréquentes : l'étude « VIe après un CANcer » (VICAN) a démontré que parmi les personnes en activité au moment du diagnostic, 20 % ne travaillaient plus cinq ans après [17]. Dans une étude récente, 39 % des femmes actives vivant en Côte d'Or ont vu leurs revenus diminuer au-delà de cinq ans après le diagnostic d'un cancer gynécologique [18]. En 2015, Sevellec *et al.* ont analysé le devenir d'une cohorte de 153 salariés six ans après leur retour au travail suite à un cancer. Ils ont observé que 46 % des

salariés qui ont repris le travail sont dans la même entreprise et 20 % des salariés de moins de 55 ans avaient cessé de travailler [19].

Notre objectif principal était d'étudier le statut d'emploi chez les patients en longue rémission ou d'un cancer du sein, du col utérin ou du cancer colorectal cinq, dix ou quinze ans après le diagnostic et de le comparer à celui de sujets sans antécédent de cancer issus de la population générale.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher des facteurs sociodémographiques associés à la perte d'emploi chez les patients en longue rémission et de comparer leur qualité de vie à long terme à celle des témoins.

C. Méthodes

Les données utilisées dans la présente étude ont été décrites en détail dans des publications antérieures [20-23]. Brièvement, il s'agissait d'une étude transversale réalisée auprès des patients en longue rémission d'un cancer comparés à des sujets sans antécédent de cancer issus de la population générale.

Les patients en longue rémission ont été sélectionnés au hasard à partir de trois registres des cancers en France : Bas-Rhin (Nord-Est de la France), Calvados (Nord-Ouest de la France) et Doubs (Est de la France). Ces registres couvraient une population totale de 2,2 millions d'habitants représentant 3,6 % de la population française. Les patients en longue rémission de leur cancer ont été sélectionnés dans les trois localisations tumorales suivantes : sein, col de l'utérus et côlon-rectum dont le diagnostic était établi en 1991 (± 1 an), 1996 (± 1 an), ou 2001 (± 1 an), ayant un recul de cinq, dix ou quinze ans au début de l'enquête.

Au moins deux témoins sans antécédent de cancer (en dehors d'un éventuel cancer non invasif de la peau) par patients en longue rémission ont été inclus, pour chaque localisation tumorale et pour chacune des trois périodes (cinq, dix ou quinze ans). Les témoins ont été choisis par tirage au sort sur les listes électorales des trois départements, avec stratification sur la classe d'âge, le sexe et l'habitat (urbain/rural [INSEE]).

1. Échantillon d'analyse

Pour étudier le statut vis-à-vis de l'emploi, nous avons sélectionné une population active à la date de l'enquête. Nous avons utilisé la définition de l'INSEE de la population active : « La population active regroupe les chômeurs et la population active occupée appelée aussi "population active ayant un emploi" ».

Nous avons limité l'âge à 60 ans correspondant à l'âge moyen du départ à la retraite, au moment de l'enquête (2006-07) [24]. De plus, nous avons exclu de l'analyse les personnes qui ont pris leur retraite avant l'âge de 60 ans.

2. Collecte de données

Les patients tirés au sort à partir des registres ont reçu une lettre présentant le but de l'étude signée par le médecin référent de l'établissement où ils étaient traités ou, pour les témoins, par le co-investigateur chargé de l'étude dans la zone d'enregistrement. Cette lettre était accompagnée d'un formulaire de consentement éclairé et d'une enveloppe affranchie pour le retour. Un rappel a été envoyé après un mois.

3. Questionnaires

Un « questionnaire de conditions de vie » a été utilisé permettant entre autre d'apprécier le statut d'emploi et les problèmes liés à la réinsertion professionnelle. Il a été élaboré par l'équipe du Registre général des tumeurs du Calvados et utilisé dans plusieurs études [25, 26]. Le questionnaire comprend 27 items abordant les changements dans la vie familiale, l'activité professionnelle et les projets d'avenir. Les participants ont été interrogés sur leur situation matrimoniale, leur niveau d'étude, leur situation professionnelle (sans activité, en activité), le temps de travail (temps plein ou partiel) au moment de l'enquête et cinq, dix ou quinze ans auparavant. Ils étaient interrogés également sur l'impact de la santé sur leur vie professionnelle, le changement de leurs ambitions professionnelles et les difficultés à obtenir un prêt bancaire.

La qualité de vie a été évaluée par un auto-questionnaire validé « l'EORTC-QLQ-C30 » (EORTC Quality Of Life Questionnaire-core 30 items). Deux dimensions fonctionnelles « fonction physique » et « santé globale » et le symptôme « douleur » ont été utilisés pour notre analyse (ces dimensions sont fréquemment mises en avant dans la littérature [14]). Les dimensions étaient scorées de 0 à 100. Nous avons calculé les scores puis classé les dimensions en deux catégories chacune en prenant comme seuil les scores moyens de la population générale française (89,1 pour la fonction physique, 68,2 pour la santé globale et 19,6 pour la douleur) [27]. Des scores élevés indiquent une meilleure santé perçue pour les dimensions fonctionnelles et pour le symptôme « douleur », des valeurs élevées indiquent une douleur plus importante.

La fatigue a été évaluée par la version française validée du MFI-20 « Multidimensional Fatigue Inventory ». Ce questionnaire comporte 20 items et mesure entre autres la perception

générale et la perception physique de la fatigue. Le score global MFI-20 va de 20 à 100. Nous avons classé la fatigue globale en trois catégories : « absence de fatigue » (score inférieur à 47), « fatigue modérée » (score entre 47 et 73), « fatigue élevée » (score supérieur à 73) [28].

L'anxiété a été mesurée par la dimension d'anxiété état « STAI-Y-A » de la version française de l'échelle d'anxiété de Spielberger « State-Trait Anxiety Inventory ». Le score global était calculé par la somme des scores des 20 items et varie de 20 à 80. Le niveau d'anxiété était classé en « absence d'anxiété » pour un score inférieur ou égal à 36, « présence d'anxiété » pour un score supérieur à 36 [29].

Les caractéristiques sociodémographiques étaient collectées au moment de l'enquête. Il était demandé aux patients en longue rémission de décliner leur situation (revenus ; type de contrat…) au moment de l'enquête et du diagnostic. Les témoins quant à eux, renseignaient leur situation au moment de l'enquête ainsi qu'à cinq, dix ou quinze ans auparavant (en fonction de leur appariement avec les patients en longue rémission).

4. Analyses statistiques

Le statut d'emploi était mesuré en croisant la situation professionnelle (« en emploi » ou « au chômage ») au moment du diagnostic et au moment de l'enquête. La variable était codée en binaire « pas de changement » (incluant les personnes qui ont trouvé un emploi) et « perte d'emploi ».

La comparaison des caractéristiques sociodémographiques, des comorbidités et de la situation professionnelle au moment de l'enquête a été réalisée à l'aide du test du Chi ^{2} ou du test *t* de Student selon la nature de la variable correspondante. Nous avons également comparé l'impact de la santé sur la vie professionnelle, la modification des ambitions professionnelles ainsi que les difficultés à obtenir un prêt bancaire entre les patients en longue rémission et les témoins. Nous avons fait un *focus* sur les patients en longue rémission, afin d'identifier les facteurs associés au statut d'emploi.

Nous avons construit un modèle de régression logistique multivarié stratifié sur le sexe, la classe d'âge, l'habitat et la zone de registre, afin d'estimer des odds ratios (OR) et leurs intervalles de confiance à 95 %, en ajustant sur des facteurs confondants similaires à ceux de la littérature [10, 30, 31] ou qui étaient associés en analyse univariable au statut d'emploi avec un seuil de significativité de 10 %. Ces facteurs étaient le type de contrat, le temps de travail, les revenus, le niveau d'étude et les comorbidités. Nous avons vérifié la multi-colinéarité des

co-variables introduites dans le modèle par le calcul du facteur d'inflation de la variance (VIF). Un VIF inférieur à 10 signifie l'absence de multi-colinéarité [32].

Des analyses univariables complémentaires ont été effectuées pour comparer la qualité de vie, l'anxiété et la fatigue entre les patients en longue rémission et les témoins.

Une valeur de *p* inférieure à 0,05 a été retenue comme étant statistiquement significative.

La majorité des données manquantes étaient inférieures à 5 % pour les variables « niveau d'étude », « revenus », « type de contrat », « temps de travail », « comorbidités ». Nous avons créé des *dummy variables* pour les données manquantes des variables introduites dans le modèle et avons vérifié qu'elles n'étaient pas associées entre elles et aussi à des variables complètes comme statut cancer/témoin et l'âge. Nous avons choisi de faire l'analyse en ne gardant que les données complètes.

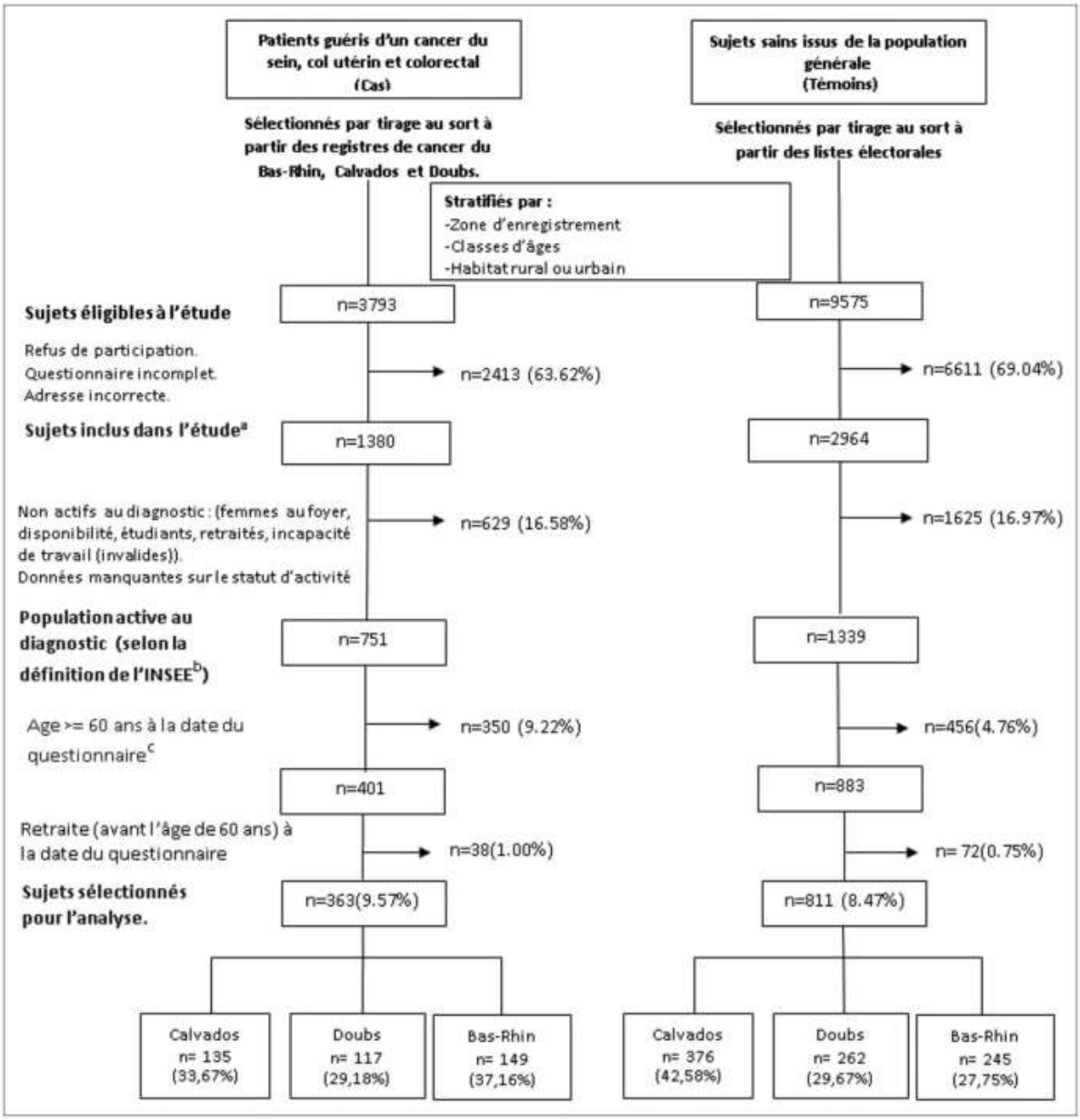
Les données manquantes des questionnaires EORTC QLQ-C-30 et STAI-Y-A ont été traitées selon les recommandations publiées [29, 33].

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique SAS®, version 9.4.

D. Résultats

Parmi les 3793 patients en longue rémission éligibles à l'étude, 1380 ont complété les questionnaires et parmi les 9575 témoins contactés, 2964 ont accepté de participer à l'enquête initiale. Dans notre étude, nous avons retenu 363 patients en longue rémission (56 % cancer du sein, 24 % cancer du col utérin et 20 % cancer colorectal) et 811 témoins (figure1), âgés de 20 à 59 ans au moment de l'enquête, avec une moyenne d'âge de 52 (± 6) ans pour les patients en longue rémission et 51 (± 7) ans pour les témoins.

Figure 1 : Flow-chart de l'échantillon d'analyse



Flow-chart de l'échantillon d'analyse : a : les sujets inclus dans l'étude sont les sujets éligibles ayant une adresse correcte et complété les questionnaires sans données manquantes ; b : définition de la population active (INSEE) : la population active regroupe la population active occupée (appelée aussi « population active ayant un emploi ») et les chômeurs ; c : nous avons choisi la population active âgée de moins de 60 ans au questionnaire (âge moyen de départ à la retraite en 2004), qui est en mesure et en âge de pouvoir retourner au travail 5, 10 et 15 après leur cancer.

Les caractéristiques sociodémographiques et les comorbidités n'étaient pas significativement différentes entre les patients en rémission et les témoins, sauf pour le niveau d'étude. Un niveau d'étude plus bas était observé chez les patients en rémission ($p < 0,01$) (tableau 1).

Tableau 1 Caractéristiques sociodémographiques des patients en rémission et des témoins (n = 1174)

Variables N(%)	Patients en rémission N=363	Témoins N=811	p-value*
Sexe			
Homme	44 (12)	90(11)	
Femme	319 (88)	721 (89)	0,61
Classes d'âge			
≤44 ans	47 (13)	108 (13)	
45-54 ans	167 (46)	425 (53)	
55-59ans	149 (41)	278 (34)	0,07
Période			
5 ans	190 (52)	371 (46)	
10 ans	108 (30)	283 (35)	
15 ans	65 (18)	157 (19)	0.10
Localisation du cancer			
Sein	203 (56)		
Col utérin	88 (24)		
Colon/rectum	72 (20)		
Habitat			
Rural	111 (31)	213 (26)	
Urbain	252 (69)	598 (74)	0,13
Statut matrimonial			
Célibataire	25(6,89)	67 (8)	
En couple	282 (77)	687(78)	
Séparé ou veuf	55 (15)	126(14)	0,82
Données manquantes**	1 (1)	3 (1)	
Niveau d'éducation			
Bas (<BAC)	214 (59))	402 (49)	
Moyen (BAC)	62 (17)	138 (17)	
Elevé (>BAC)	86 (23)	266 (33)	<0,01
Données manquantes**	1 (1)	5 (1)	
Revenus			
≤1500 €	88 (24)	175 (21)	
1501€-3000 €	137 (38)	321 (40)	
>3000 €	117 (32)	290 (36)	0,42
Données manquantes**	21 (6)	25 (3)	
Comorbidités			
0	81 (22)	169 (21)	
1ou 2	212 (58)	486 (60)	
≥3	68 (19)	147 (18)	0,82
Données manquantes**	2 (1)	9 (1)	

** Test du Chi-deux. ** Les données manquantes ne sont pas prises en compte pour le calcul des tests statistiques.*

Parmi les patients en rémission : 17 % avaient perdu leur emploi depuis le diagnostic (19 % pour le cancer du sein et le cancer colorectal et 13 % pour le cancer du col utérin). Comparés aux patients qui ont maintenu leur emploi, les patients qui ont perdu leur emploi étaient plus âgés, avaient un niveau d'éducation plus bas, des revenus plus faibles, possédaient plus souvent un contrat de courte durée ou intérimaire et avaient plus souvent des comorbidités (tableau 2). Ils étaient également plus fatigués (61 % contre 45 % de fatigue élevée et modérée chez ceux qui ont gardé leur emploi, $p = 0,04$). Ils avaient une qualité de vie dégradée. En effet, 60 % et 72 % avaient respectivement une fonction physique et une santé globale réduites contre 36 % et 54 % de ceux qui ont maintenu leur emploi ($p < 0,01$).

Tableau 2 : Association des facteurs sociodémographiques et économiques au statut d'emploi

Variables	Perte d'emploi N=63 N(%)	Pas de changement*** N=300 N(%)	p-value*
Sexe			
Homme	9 (14)	35 (12)	
Femme	54 (86)	265 (88)	0,56
Classes d'âge			
≤44 ans	4 (6)	43 (14)	
45-54 ans	21 (34)	146 (49)	
55-59ans	38 (60)	111 (37)	<0,01
Localisation du cancer			
Cancer du sein	38 (60)	165 (55)	
Cancer du col	11 (18)	77 (26)	
Cancer colorectal	14 (22)	58 (19)	0,38
Période			
5 ans	35 (56)	155 (52)	
10 ans	17 (27)	91 (30)	
15 ans	11 (17)	54 (18)	0,84
Habitat			
Rural	17 (27)	94 (31)	
Urbain	46 (73)	206 (69)	0,49
Statut matrimonial			
Célibataire	4 (6)	21 (7)	
En couple	21 (78)	255 (85)	
Séparé ou veuf	9 (14)	24 (8)	0,27
Données manquantes**	1 (2)	_	
Niveau d'éducation			
Bas (<BAC)	45 (71)	169 (56)	
Moyen (BAC)	10 (16)	52 (17)	
Elevé (>BAC)	8 (13)	78 (26)	0,05
Données manquantes**	_	1 (1)	
Revenus			
≤1500€	18 (29)	61 (21)	
1501€-3000 €	28 (44)	121 (40)	
>3000 €	11 (17)	100 (33)	
Données manquantes**	6 (10)	18 (6)	0,04
Type du contrat			
CDI/fonction publique	45 (71)	267 (89)	
CDD/intérimaire	8 (13)	12 (4)	
Autre	4 (6)	13 (4)	<0,01
Données manquantes**	6 (10)	8 (3)	
Temps de travail			
Temps plein	45 (71)	221 (73)	
Temps partiel	18 (29)	65 (22)	
Au chômage	_	9 (3)	0,22
Données manquantes**	_	5 (2)	
Comorbidités			
0	7 (11)	74 (25)	
1ou 2	37 (59)	175 (58)	
≥3	19 (30)	49 (16)	<0,01
Données manquantes**	_	2 (1)	

* p-value test du chi-deux ; *** Les données manquantes ne sont pas prises en compte pour le calcul des tests statistiques. ; *** Incluent les personnes sans changement et les personnes ayant obtenu un emploi.*

La situation professionnelle des patients rémission et des témoins au moment de l'enquête est présentée dans le tableau 3. Les patients rémission étaient plus nombreux à avoir perdu leur emploi (17 % contre 13 % des témoins [p = 0,02]). De plus, ils occupaient de façon plus fréquente un emploi à temps partiel (28 % des patients rémission contre 22 % des témoins [p < 0,01]). Il n'y avait pas de différence significative de revenus entre les patients rémission et les témoins (p = 0,42).

Tableau3 Situation professionnelle des patients en rémission et des témoins au moment de l'enquête (n= 1174)

Variables	N(%)		p-value*
	Patients en rémission N=363	Témoins N=811	
Statut d'emploi			
Pas de changement**	300 (83)	711 (87)	
Perte d'emploi	63 (17)	100 (13)	0,02
Type du contrat			
CDI/fonction publique/indépendant	312 (86)	678 (84)	
CDD/ contrat aidé/intérimaire	20 (5)	49 (6)	
Autre	17 (5)	45 (5)	0,73
Données manquantes***	14 (4)	39 (5)	
Temps de travail			
Temps plein	191 (53)	523 (64)	
Temps partiel	100 (28)	175 (22)	
Au chômage	67 (18)	108 (13)	<0,01
Données manquantes***	5 (1)	5 (1)	
Revenus			
≤1500 €	88 (24)	175 (22)	
1501€-3000 €	137 (38)	321 (39)	
>3000 €	117 (32)	290 (36)	0,42
Données manquantes***	21 (6)	25 (3)	

** Test du Chi ^{2}.*

*** Incluent les personnes sans changement et les personnes ayant obtenu un emploi : au chômage/au chômage, n = 12 (1,19 %), en emploi/en emploi = 985 (97,33 %), obtenu un emploi, n = 15 (1,48 %).*

**** Les données manquantes ne sont pas prises en compte pour le calcul des tests statistiques.*

Soixante-dix pour cent des patients rémission ont déclaré que leur vie professionnelle a été perturbée par leur état de santé contre 39 % des témoins. Vingt-huit pour cent ont déclaré avoir moins d'ambitions professionnelles ou des ambitions différentes contre 10 % des témoins (p < 0,01). Parmi les 217 patients en rémission et 555 témoins qui avaient demandé

un prêt bancaire, 125 (58 %) patients en rémission ont déclaré avoir des difficultés à l'obtenir contre seulement 45 (8 %) témoins (p < 0,01).

Une fois stratifiée et ajustée sur les facteurs confondants retenus (l'âge, le sexe, l'habitat, la zone de registre, le type de contrat, le temps de travail, les revenus, le niveau d'éducation et les comorbidités), l'analyse multivariable ne retrouvait plus de différence significative du statut d'emploi entre les patients rémission et les témoins (OR = 1,42, IC à 95 % [0,92–2,15]) (tableau 4).

Tableau 4 : Analyse multivariable des patients en rémission et des contrôles (n=1174).

variables	Patients/Contrôles		intervalle de confiance à 95%
	Patients(N)	**Odds Ratio**	
Statut d'emploi			
Pas de changement [a]	**300**	1,00	
Perte d'emploi	**63**	1,42	**0,92-2,15**
Type du contrat [b]			
CDI/fonction publique/indépendant	**312**	1,00	
CDD/ contrat aidé/intérimaire	**20**	0,95	**0,53-1,74**
Autre	**17**	0,50	**0,20-1,29**
Temps de travail [c]			
Temps plein	**266**	1,00	
Temps partiel	**83**	0,98	**0,70-1,37**
Au chômage	**9**	2,3	**0,64-8,31**
Revenus [d]			
≤1500 €	**88**	1,00	
1501 €-3000 €	**137**	1,27	**0,89-1,82**
>3000 €	**117**	1,62	**1,09-2,42**
Niveau d'éducation [e]			
Bas (<BAC)	**214**	1,00	
Moyen (BAC)	**62**	0,71	**0,48-1,04**
Elevé (>BAC)	**86**	0,50	**0,35-0,71***
Comorbidités [f]			
0	**81**	1,00	
1ou 2	**212**	0,86	**0,62-1,22**
≥3	**68**	0,95	**0,61-1,48**

** p-value<0,05.*

[a] inclut les personnes sans changement et les personnes ayant obtenu un emploi : au chômage/au chômage n=12 (1.19%), en emploi / en emploi n=985 (97.33%), obtenu un emploi n=15 (1.48%).

[b] nombre de données manquantes: 53 (14 patients en rémission /39 témoins).

[c] nombre de données manquantes : 22 (5 patients en rémission /17 témoins).

[d] nombre de données manquantes : 46 (21 patients en rémission /25 témoins).

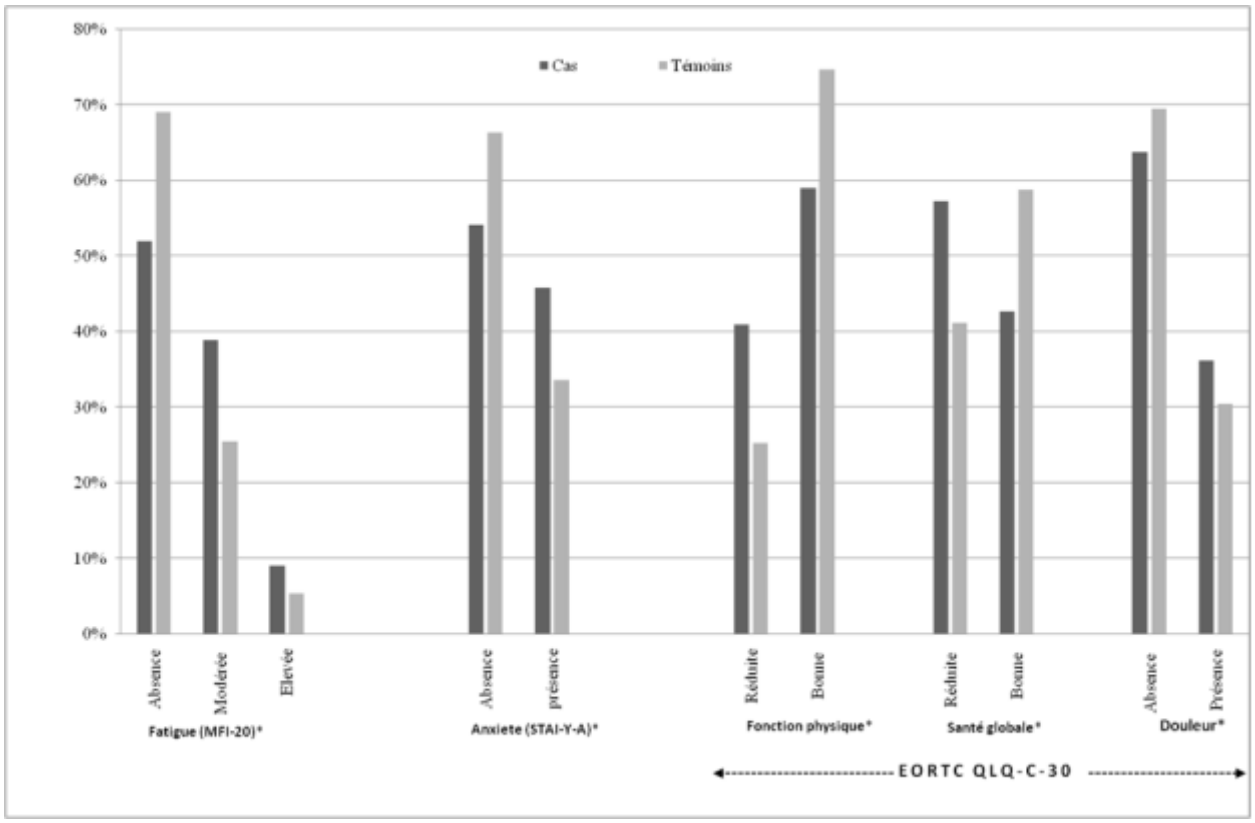
[e] nombre de données manquantes : 6 (1 patients en rémission /5 témoins).

[f] nombre de données manquantes :11 (2 patients en rémission /9 témoins).

Modèle statistique stratifié sur le sexe, la classe d'âge, l'habitat et la zone du registre et ajusté sur le type de contrat, le niveau d'étude, le temps de travail, les revenus et les comorbidités

Des analyses complémentaires ont montré que les patients en rémission restaient plus fatigués et plus anxieux que les témoins ($p < 0,01$). Ils présentaient une qualité de vie détériorée sur les domaines de fonction physique et santé globale ($p < 0,01$) et avaient plus de douleur ($p < 0,01$) (figure 2).

Figure 2 Comparaison de la qualité de vie des patients en rémission et des témoins



* p-value <0.01 (test du chi-deux)

E. Discussion

Notre étude a montré qu'en prenant en compte des facteurs confondants, le statut d'emploi n'était plus significativement différent entre les patients en longue rémission d'un cancer et les témoins issus de la population générale après cinq, dix ou quinze ans du diagnostic. Par contre, les patients restaient plus fatigués, plus anxieux et présentaient une qualité de vie détériorée comparée aux témoins.

Nous avons retrouvé que 17 % des patients en rémission avaient perdu leur emploi contre 13 % des témoins. Comparés aux patients qui ont maintenu leur emploi, les patients qui ont perdu leur emploi étaient plus âgés, avaient des revenus plus faibles, avaient un niveau d'éducation bas. Ils possédaient plus souvent un contrat de travail de courte durée ou intérimaire et présentaient plus souvent des comorbidités. Ils étaient plus fatigués et avaient une qualité de vie dégradée sur les domaines de fonction physique et santé globale.

Des études antérieures ont montré que le temps écoulé depuis le diagnostic avait un impact important sur la vie professionnelle des patients en longue rémission de leur cancer [34-35]. Notre population d'étude était composée de patients diagnostiqués à cinq, dix ou quinze ans au moment de l'enquête. Ce long délai après le diagnostic peut expliquer le fait que nous ne trouvons pas de différence significative du statut d'emploi entre les patients en rémission et les témoins.

Des résultats similaires aux nôtres ont été retrouvés dans d'autres études. Une étude américaine, réalisée auprès de 964 patients en rémission comparée à 14 333 témoins, a démontré qu'au-delà de quatre ans après le diagnostic, les revenus des patients traités pour un cancer ne différaient pas de ceux des personnes non atteintes du cancer, de patrimoine immobilier et de chance d'avoir un emploi [36]. En 2007, une autre étude de Taskila *et al.* a montré que la capacité de travail des patients traités pour un cancer était similaire à celle de leurs référents trois ans après le diagnostic [7] .

En 2016, Beesley *et al.* ont observé qu'à douze mois du diagnostic, les patients traités pour un cancer colorectal étaient plus susceptibles d'arrêter de travailler que leurs témoins issus de la population générale. Cependant, cette étude n'a pas pris en compte les facteurs confondants et ne présentait pas d'analyses multivariables [37]. De-Boer *et al.* ont montré que les patients diagnostiqués d'un cancer se retrouvaient plus souvent sans emploi que les témoins sans antécédents de cancer (34 % contre 15 %) [15]. Dans notre étude, nous avons étudié des cancers de bon pronostic et l'âge de la population était favorable au retour à l'emploi,

contrairement à cette revue de littérature où on retrouve des cancers de mauvais pronostic avec des pourcentages de chômage très élevés. En effet, les patients diagnostiqués d'un cancer du système nerveux et d'un cancer gastro-intestinal présentaient respectivement des taux de chômage de 55 et 49 % [15]. De plus, cette étude était caractérisée par une grande hétérogénéité en termes d'âge des populations incluses dans les études et du temps de recul depuis le diagnostic qui oscillait entre un et 14 ans.

Le taux de perte d'emploi que nous avons observé parmi les patients en rémission (17 %) était proche des pourcentages retrouvés dans d'autres études. Dans l'enquête VICAN5 réalisée en 2015, 20 % des patients avaient arrêté de travailler à cinq ans du diagnostic d'un cancer [17]. En 2010, Fantoni *et al.* ont observé qu'à trois ans du diagnostic, 18 % des patientes traitées pour un cancer du sein avaient quitté leur emploi [31] . Par ailleurs, ces taux sont moins élevés que ceux retrouvés dans d'autres études. Dans une étude hollandaise, 34 % des patients ont arrêté de travailler au-delà de cinq ans après le diagnostic [14]. Une étude allemande a observé que seulement 55 % des patients ont maintenu leur emploi à long terme après le diagnostic d'un cancer [38]. Toutefois, dans une étude américaine, 8 % seulement des patients avaient quitté leur travail quatre ans après le diagnostic [39]. La différence des taux de perte d'emploi pourrait être expliquée par la différence entre les systèmes d'assurance maladie des pays [40].

Il est important de rappeler que le système français d'assurance maladie est différent de celui des autres pays, en particulier de celui des États-Unis. En effet, en France, les patients atteints de cancer ou d'une autre maladie reçoivent des revenus de remplacement de la part de l'organisme d'assurance maladie correspondant, pour une durée de trois ans s'ils ne sont pas capables de travailler. Ceci pourrait contribuer à augmenter le délai du retour à l'emploi des patients, alors qu'aux États-Unis, par crainte de perdre l'assurance-maladie qui dépend le plus souvent d'établissements privés, les patients retournent plus tôt et plus souvent à leur travail après une maladie ou un cancer selon, le « U.S. Census Bureau ».

Nous avons observé que les patients qui perdaient plus souvent leur emploi étaient âgés entre 54 et 59 ans. Cette tranche d'âge est connue pour avoir plus de problèmes de santé et de comorbidités, ce qui peut expliquer la perte plus fréquente de leur emploi [34]. De même, d'autres études [41, 42] ont suggéré que la perte d'emploi était plus commune chez les patients de plus 50 ans. En outre, des résultats similaires ont été retrouvés chez la population générale [43].

Dans notre étude, un niveau d'éducation bas était associé négativement au statut d'emploi des patients. Une étude de cohorte prospective réalisée auprès de 305 hommes coréens qui étaient employés au moment du diagnostic d'un cancer a rapporté des résultats similaires [44]. Dans une autre étude, les patients, ayant un niveau d'éducation faible, avaient moins de chance d'être employés par rapport à ceux qui avaient un niveau d'éducation plus élevé [7]. En effet, les patients ayant un niveau d'éducation bas occupent généralement des postes d'emplois moins favorables et physiquement plus exigeants. Il est donc difficile pour ces patients moins instruits de retrouver un emploi après le diagnostic.

De plus, les patients qui ont perdu leur emploi avaient une qualité de vie détériorée dans les domaines de fonction physique et de santé globale. Cela a été confirmé par d'autres études antérieures. Une étude américaine a montré qu'une réduction des heures de travail était associée à davantage de symptômes physiques [45, 46]. Il a été démontré que les personnes ayant déjà eu un emploi et l'ayant perdu à cause du diagnostic d'un cancer avaient une qualité de vie inférieure par rapport à celle de ceux qui occupaient encore leur emploi [47, 48]. Bien que nous ayons constaté que la qualité de vie était associée au statut d'emploi, nous ne sommes pas en mesure de déterminer si les patients qui avaient perdu leur emploi avaient une qualité de vie moins bonne en raison de leur situation de travail. En effet, les données sur la qualité de vie n'ont pas été étudiées de façon longitudinale. Nous avons observé que les patients qui ont perdu leur emploi étaient plus fatigués que ceux qui l'ont maintenu. Une étude a démontré que 75 % des patients traités pour un cancer ont changé de poste de travail en raison de la fatigue [49]. En outre, nous avons observé que la présence de comorbidités, de revenus faibles, un contrat de courte durée ou intérimaire étaient significativement associés à la perte d'emploi. Ces résultats vont dans le même sens que ceux d'autres études [3, 6, 11, 13, 15, 30, 36, 50]. Par ailleurs, il a été rapporté dans plusieurs études antérieures que le type du traitement, en particulier, la chimiothérapie, avait un impact sur les capacités physiques des patients et le retour à l'emploi [14, 31, 50]. Dans notre étude nous n'avons pas exploité les données sur le type et la durée des traitements du fait de l'amélioration de ces derniers et l'émergence de techniques thérapeutiques plus performantes et moins invasives depuis 1990.

Dans une analyse secondaire, les patients ont rapporté plus souvent avoir des difficultés à obtenir un prêt bancaire. Cette situation pourrait être différente actuellement du fait de la signature de la convention AERAS (s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé) signée en 2019 et qui modifie les conditions de l'accès au « droit à l'oubli ». De plus, une loi

de 2016 permet la non-déclaration d'un cancer survenu antérieurement à la demande de prêt bancaire sous certaines conditions [51]. Les patients en rémission avaient déclaré que leur vie professionnelle avait été perturbée par leur état de santé de façon plus importante que les témoins sur la même période. Ceci a été également observé par Mamguem Kamga *et al*. lors d'une enquête réalisée auprès des patientes traitées pour un cancer gynécologique en Côte d'Or (France) [18]. De plus, dans notre étude, les patients avaient déclaré une plus forte diminution ou un plus fort changement de leurs ambitions professionnelles que les témoins.

Dans une analyse complémentaire qui comparait la qualité de vie des patients en rémission et des témoins, nous avons retrouvé que les patients en rémission présentaient une qualité de vie inférieure à celle des témoins sur les domaines de fonction physique, santé globale et symptôme douleur du EORTC QLQ-C30. Des résultats similaires ont été retrouvés dans plusieurs études antérieures portant sur la qualité de vie des patients en longue rémission d'un cancer. Une étude suédoise a montré que les patients en longue rémission d'un cancer ont une qualité de vie globale réduite, en particulier la fonction physique, par rapport aux témoins [52]. Dans l'enquête VICAN2 réalisée en 2012, les patients qui avaient été traités pour un cancer colorectal présentaient des scores de qualité de vie inférieurs à ceux de la population générale [53]. Une autre étude a montré que la qualité de vie globale des patients traités pour un cancer était comparable à celle de la population générale, mais des déficits spécifiques en termes de fonction physique étaient plus fréquents chez les patients [54, 55]. Toutefois, une autre étude a observé qu'à long terme après le diagnostic, les patients traités pour un cancer avaient des niveaux plus élevés de qualité de vie globale que la population générale [56].

Nous avons observé qu'à long terme après le diagnostic, les patients restaient plus fatigués et plus anxieux que les témoins issus de la population générale. Ceci a été démontré dans plusieurs études [23, 55, 57]. Une étude auprès de participants à un programme de réhabilitation après un cancer au Pays-Bas, a montré une réduction du niveau de fatigue au fil du temps, mais qui restait supérieur à celui de la population générale [58].

La force de notre étude réside par la présence d'un groupe témoin, contrairement à la plupart des autres études où on ne retrouve pas de groupe de référence. En comparant avec les autres études, l'échantillon inclus dans nos analyses est relativement important. De plus, nous avons effectué des analyses stratifiées et ajustées sur des facteurs pouvant influencer le statut d'emploi. En outre, le fait de limiter l'âge des sujets à 60 ans au moment de l'enquête nous a permis d'avoir une population en mesure et en âge de retourner au travail et d'éviter ainsi la

confusion entre la perte d'emploi et le départ à la retraite qui est plus probable chez les personnes âgées.

L'interprétation de nos résultats doit prendre en compte un certain nombre de limites. En effet, la nature rétrospective de l'étude pourrait engendrer un biais de mémoire avec un temps de recul important (cinq, dix et quinze ans). Ce biais pourrait être plus important chez les témoins [59]. Les populations patients en rémission et témoins différaient sur le niveau d'étude qui est une variable clé. Le maintien en emploi en dépend fortement : dans notre échantillon les personnes avec un faible niveau d'étude sont davantage concernées par cette problématique. Malgré l'ajustement sur le niveau d'étude, il peut encore y avoir des effets résiduels de cette variable qui ne seraient pas entièrement contrôlés dans les résultats multivariables. Dans notre étude, nous n'avons pas utilisé les catégories socioprofessionnelles (CSP) des patients en rémission et des témoins du fait du grand nombre des données manquantes, toutefois, nous avons utilisé le niveau d'étude et le revenu des foyers que nous avons estimé suffisant pour expliquer les différences sociales et économiques des individus. De plus, n'ayant pas avec précision les informations sur la composition de la famille au moment de l'enquête et au diagnostic nous avons utilisé les revenus nets mensuels du foyer et nous n'avons pas pris en compte les revenus par unité de consommation. Compte tenu qu'il s'agit d'une étude transversale, les données sur la qualité de vie n'ont pas pu être évaluées de façon longitudinale. De plus, le taux de participation à l'enquête était faible, mais similaire aux taux rapportés par d'autres études de population avec des questionnaires envoyés par courrier [60].

F. Conclusions

En analyse multivariable, notre étude a montré qu'à cinq, dix ou quinze ans du diagnostic, le statut d'emploi n'était pas significativement différent entre les patients en longue rémission de leur cancer et les témoins issus de la population générale. De nombreux facteurs étaient associés à la perte d'emploi parmi les patients tels que la présence d'autres maladies, un niveau d'éducation bas, le fait d'avoir un contrat de courte durée ou intérimaire et des revenus faibles.

Bien que nos résultats sur le statut d'emploi soient rassurants, il ne faut pas sous-estimer les difficultés que rencontrent les patients à retourner à l'emploi, en particulier à court terme. Ceci qui implique de renforcer davantage les politiques d'aménagement des conditions de travail, telles que l'aménagement des horaires et du poste du travail et de sensibiliser les

employeurs à l'importance du maintien à l'emploi pour les patients en longue rémission d'un cancer. De plus, il faudrait instaurer plus de programmes de réadaptation et de réinsertion professionnelle et sociale qui semblent influencer positivement le maintien de l'emploi parmi les patients en longue rémission d'un cancer.

G. Références

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., Rosso S., Coebergh J.W., Comber H., et. al.: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013; 49: pp. 1374-1403.

2. Arnold M., Karim-Kos H.E., Coebergh J.W., Byrnes G., Antilla A., Ferlay J., et. al.: Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: analysis of the European Cancer Observatory. Eur J Cancer 2015; 51: pp. 1164-1187.

3. Bouhnik A.D., Bendiane M.K., Cortaredona S., Sagaon Teyssier L., Rey D., Berenger C., et. al.: The labour market, psychosocial outcomes and health conditions in cancer survivors: protocol for a nation wide longitudinal survey 2 and 5 years after cancer diagnosis (the VICAN survey). BMJ Open 2015; 5: pp. e005971.

4. Defossez G., Le Guyader-Peyrou S., Uhry Z., Grosclaude P., Colonna M., Dantony E., et. al.: Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse.2019.Santé publique FranceSaint-Maurice [20 p.]

5. Gordon L.G., Beesley V.L., Lynch B.M., Mihala G., McGrath C., Graves N., et. al.: The return to work experiences of middle-aged Australian workers diagnosed with colorectal cancer: a matched cohort study. BMC Public Health 2014; 14: pp. 963.

6. Mehnert A.: Employment and work-related issues in cancer survivors. Crit Rev Oncol Hematol 2011; 77: pp. 109-130.

7. Taskila T., Martikainen R., Hietanen P., Lindbohm M.L.: Comparative study of work ability between cancer survivors and their referents. Eur J Cancer 2007; 43: pp. 914-920.

8. Schultz P.N., Beck M.L., Stava C., Sellin R.V.: Cancer survivors. Work related issues. AAOHN J 2002; 50: pp. 220-226.

9. Bradley C.J., Bednarek H.L., Neumark D.: Breast cancer survival, work, and earnings. J Health Econ 2002; 21: pp. 757-779.

10. Taskila T., Lindbohm M.L.: Factors affecting cancer survivors' employment and work ability. Acta Oncol 2007; 46: pp. 446-451.

11. Schmidt M.E., Scherer S., Wiskemann J., Steindorf K.: Return to work after breast cancer: the role of treatment-related side effects and potential impact on quality of life. Eur J Cancer Care (Engl) 2019; 28: pp. e13051.

12. Tison A., Sagaon-Teyssier L., Sansonetti C., Blatier J.F., Paraponaris A., VICAN 2 group: Transitions in the labor market after cancer: a comparison of self-employed workers and salaried staff. Support Care Cancer 2016; 24: pp. 4879-4886.

13. Lee M.K., Kang H.S., Lee K.S., Lee E.S.: Three-year prospective cohort study of factors associated with return to work after breast cancer diagnosis. J Occup Rehabil 2017; 27: pp. 547-558.

14. Mols F., Thong M.S., Vreugdenhil G., van de Poll-Franse L.V.: Long-term cancer survivors experience work changes after diagnosis: results of a population-based study. Psychooncology 2009; 18: pp. 1252-1260.

15. De Boer A.G., Taskila T., Ojajärvi A., van Dijk F.J., Verbeek J.H.: Cancer survivors and unemployment: a meta-analysis and meta-regression. JAMA 2009; 301: pp. 753-762.

16. Bradley C.J., Neumark D., Luo Z., Bednarek H., Schenk M.: Employment outcomes of men treated for prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2005; 97: pp. 958-965.

17. Peretti-Watel P., Ben Diane M., Bouhnik A., Alleaume C., Bousquet P., Lafay L., et. al.: La vie cinq ans après un diagnostic de cancer.2018.L'Institut national du cancer (INCa)pp.
18. https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Rapport [Accessed Janv 2020]

18. Mamguem Kamga A., Dumas A., Joly F., Billa O., Simon J., Poillot M.L., et. al.: Long-term gynecological cancer survivors in Côte d'Or: health-related quality of life and living conditions. Oncologist 2019; 24: pp. e490-e500.

19. Sevellec M., Belin L., Bourrillon M.F., Lhuilier D., Rérolle E., Le Bideau S., et. al.: [Work ability in cancer patients: six years assessment after diagnosis in a cohort of 153 workers]. Bull Cancer 2015; 102: pp. S5-S13.

20. Le Borgne G., Mercier M., Woronoff A.S., Guizard A.V., Abeilard E., Caravati-Jouvenceaux A., et. al.: Quality of life in long-term cervical cancer survivors: a population-based study. Gynecol Oncol 2013; 129: pp. 222-228.

21. Klein D., Mercier M., Abeilard E., Puyraveau M., Danzon A., Dalstein V., et. al.: Long-term quality of life after breast cancer: a French registry-based controlled study. Breast Cancer Res Treat 2001; 129: pp. 125-134.

22. Caravati-Jouvenceaux A., Launoy G., Klein D., Henry-Amar M., Abeilard E., Danzon A., et. al.: Health-related quality of life among long-term survivors of colorectal cancer: a population-based study. Oncologist 2011; 16: pp. 1626-1636.

23. Gernier F., Joly F., Klein D., et. al.: Cancer-related fatigue among long-term survivors of breast, cervical, and colorectal cancer: a French registry-based controlled study. Support Care Cancer 2020;

24. Collin C.: L'âge moyen de départ à la retraite a augmenté de 1 an et 4 mois depuis 2010.2018.Drees.solidarites-sante.gouv.fr [Accessed 15 Feb. 2018] https://www.drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/l-age-moyen-de-depart-a-la-retraite-a-augmente de-1-an-et-4-mois-depuis-2010

25. Joly F., Henry-Amar M., Arveux P., Reman O., Tanguy A., Peny A.M., et. al.: Late psychosocial sequelae in Hodgkin's disease survivors: a French population-based case-control study. J Clin Oncol 1996; 14: pp. 2444-2453.

26. Joly F., Héron J.F., Kalusinski L., Bottet P., Brune D., Allouache N., et. al.: Quality of life in long-term survivors of testicular cancer: a population-based case-control study. J Clin Oncol 2002; 20: pp. 73-80.

27. Nolte S., Liegl G., Petersen M.A., Aaronson N.K., Costantini A., Fayers P.M., et. al.: General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the Unites States. Eur J Cancer 2019; 107: pp. 153-163.

28. Munch T.N., Strömgren A.S., Pedersen L., Petersen M.A., Hoermann L., Groenvold M.: Multidimensional measurement of fatigue in advanced cancer patients in palliative care: an application of the multidimensional fatigue inventory. J Pain Symptom Manage 2006; 31: pp. 533-541.

29. Spielberg C.D.: Inventaire d'anxiété état-trait : adaptation française De Bruchon-Schweiser M, Paulhan I.1993.Centre de psychologie appliquée Parispp. 1-68.

30. Wolvers M.D.J., Leensen M.C.J., Groeneveld I.F., Frings-Dresen M.H.W., De Boer A.G.E.M.: Predictors for earlier return to work of cancer patients. J Cancer Surviv 2018; 12: pp. 169-177.

31. Fantoni S.Q., Peugniez C., Duhamel A., Skrzypczak J., Frimat P., Leroyer A.: Factors related to return to work by women with breast cancer in northern France. J Occup Rehabil 2010; 20: pp. 49-58.

32. De Bourmont M.: La résolution d'un problème de multicolinéarité au sein des études portant sur les déterminants d'une publication volontaire d'informations : proposition d'un algorithme de décision simplifié basé sur les indicateurs de Belsley, Kuh et Welsch (1980).2012.HAL [Internet]pp. 6. [HAL Id: hal-00691156 https://www.hal.archives-ouvertes.fr/hal-00691156 ; Submitted on 25 Apr.]

33. Fayers P.M.: Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. Eur J Cancer 2001; 37: pp. 1331-1334.

34. Yabroff K.R., Lawrence W.F., Clauser S., Davis W.W., Brown M.L.: Burden of illness in cancer survivors: findings from a population-based national sample. J Natl Cancer Inst 2004; 96: pp. 1322-1330.

35. Bouknight R.R., Bradley C.J., Luo Z.: Correlates of return to work for breast cancer survivors. J Clin Oncol 2006; 24: pp. 345-353.

36. Norredam M., Meara E., Landrum M.B., Huskamp H.A., Keating N.L.: Financial status, employment, and insurance among older cancer survivors. J Gen Intern Med 2009; 24: pp. S438-S445.

37. Beesley V.L., Vallance J.K., Mihala G., Lynch B.M., Gordon L.G.: Association between change in employment participation and quality of life in middle-aged colorectal cancer survivors compared with general population controls. Psychooncology 2017; 26: pp. 1354-1360.

38. Hensel M., Egerer G., Schneeweiss A., Goldschmidt H., Ho A.D.: Quality of life and rehabilitation in social and professional life after autologous stem cell transplantation. Ann Oncol 2002; 13: pp. 209-217.

39. Farley Short P., Vasey J.J., Moran J.R.: Long-term effects of cancer survivorship on the employment of older workers. Health Serv Res 2008; 43: pp. 193-210.

40. Currie J.: Health, health insurance and the labor market.Ashenfelter O.Card D.Handbook of labor economics.1999.Elsevier Science BVAmsterdam, the Netherlands:pp. 3309-3415.

41. den Bakker C.M., Anema J.R., Zaman A.G.N.M., de Vet H.C.W., Sharp L., Angenete E., et. al.: Prognostic factors for return to work and work disability among colorectal cancer survivors: a systematic review. PLoS One 2018; 13: pp. e0200720.

42. Park J.H., Park E.C., Park J.H., Kim S.G., Lee S.Y.: Job loss and re-employment of cancer patients in Korean employees: a nationwide retrospective cohort study. J Clin Oncol 2008; 26: pp. 1302-1309.

43. Enquête emploi en continu 2018 Insee.2018.Insee.fr [cited 5 September 2018] https://www.insee.fr/fr/metadonnees/source/operation/s1449/presentation

44. Choi K.S., Kim E.J., Lim J.H., Kim S.G., Lim M.K., Park J.G., et. al.: Job loss and reemployment after a cancer diagnosis in Koreans — A prospective cohort study. Psychooncology 2007; 16: pp. 205-213.

45. Steiner J.F., Cavender T.A., Nowels C.T., Beaty B.L., Bradley C.J., Fairclough D.L., et. al.: The impact of physical and psychosocial factors on work characteristics after cancer. Psychooncology 2008; 17: pp. 138-147.

46. Spelten E.R., Verbeek J.H., Uitterhoeve A.L., Ansink A.C., van der Lelie J., de Reijke T.M., et. al.: Cancer, fatigue and the return of patients to work — A prospective cohort study. Eur J Cancer 2003; 39: pp. 1562-1567.

47. Lee S.Y.: Cultural factors associated with breast and cervical cancer screening in Korean American women in the US: an integrative literature review. Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci) 2015; 9: pp. 81-90.

48. Muzzatti B., Flaiban C., Surbone A., Annunziata M.A.: Quality of life profile in Italian long-term cancer survivors. Qual Life Res 2015; 24: pp. 959-967.

49. Curt G.A.: Fatigue in cancer. BMJ 2001; 322: pp. 1560.

50. rfi A., Baffert S., Soilly A.L., Huchon C., Reyal F., Asselain B., et. al.: Determinants of return at work of breast cancer patients: results from the OPTISOINS01 French prospective study. BMJ Open 2017; 8: pp. e020276.

51. Aeras-infos.fr : Accueil.2019. [online; Accessed 26 Sep. 2019] http://www.aeras-infos.fr/cms/sites/aeras/accueil.html

52. Wikman A., Djärv T., Johar A., Lagergren P.: Health-related quality of life does not differ between short-term, long-term and very long-term cancer survivors in the Swedish general population. Psychooncology 2013; 22: pp. 1369-1374.

53. Faury S., Rullier E., Denost Q., Quintard B.: Quality of life and fatigue among colorectal cancer survivors according to stoma status — the national VICAN survey. J Psychosoc Oncol 2019; pp. 1-14.

54. Arndt V., Koch-Gallenkamp L., Jansen L., Bertram H., Eberle A., Holleczek B., et. al.: Quality of life in long-term and very long-term cancer survivors versus population controls in Germany. Acta Oncol 2017; 56: pp. 190-197.

55. Kerleau C., Guizard A.V., Daubisse-Marliac L., Heutte N., Mercier M., Grosclaude P., et. al.: Long-term quality of life among localised prostate cancer survivors: QALIPRO population-based study. Eur J Cancer 2016; 63: pp. 143-153.

56. Zucca A.C., Boyes A.W., Linden W., Girgis A.: All's well that ends well? Quality of life and physical symptom clusters in long-term cancer survivors across cancer types. J Pain Symptom Manage 2012; 43: pp. 720-731.

57. Husson O., Mols F., van de Poll-Franse L., de Vries J., Schep G., Thong M.S.: Variation in fatigue among 6011 (long-term) cancer survivors and a normative population: a study from the population-based PROFILES registry. Support Care Cancer 2015; 23: pp. 2165-2174.

58. Leensen M.C.J., Groeneveld I.F., Heide I.V., Rejda T., van Veldhoven P.L.J., BerkelSV , et. al.: Return to work of cancer patients after a multidisciplinary intervention including occupational counselling and physical exercise in cancer patients: a prospective study in the Netherlands. BMJ Open 2017; 7: pp. e014746.

59. Smith J., Thomas D.: Remembrances of things past: test–retest reliability of retrospective migration histories. J R Stat Soc A 2003; 166: pp. 23-49.

60. Hager M.A., Wilson S., Pollak T.H., Rooney P.M.: Response rates for mail surveys of nonprofit organizations: a review and ampirical test. Nonprofit Volunt Sect Q 2003; 32: pp. 252-267.

Article publié dans la revue « Bulletin du Cancer » , Situation professionnelle à long terme après un cancer : étude réalisée à partir de registres de population.

Bull Cancer 2020; 107: 867-880

en ligne sur / on line on
www.em-consulte.com/revue/bulcan
www.sciencedirect.com

Article original

Situation professionnelle à long terme après un cancer : étude réalisée à partir de registres de population

Akila Saim [1,2], François Gernier [2,3], Idlir Licaj [2,3], Julien Rod [2,4], Michel Velten [5,6,7], Delphine Klein [7], Mariette Mercier [8,9], Florence Joly [1,2,3,10]

Reçu le 14 novembre 2019
Accepté le 9 juin 2020

1. Université de Caen Basse-Normandie, Caen, France
2. Centre François-Baclesse, UMR 1086 Inserm « ANTICIPE », Caen, France
3. Centre de lutte contre le cancer François-Baclesse, département de recherche clinique, UNICANCER, Caen, France
4. CHU de Caen, département de pédiatrie, Caen, France
5. Centre Paul-Strauss, département de biostatistique et d'épidémiologie, EA3430, Strasbourg, France
6. Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Inserm IRFAC UMR-S 1113, Strasbourg, France
7. Registre des cancers du Bas-Rhin, Strasbourg, France
8. Université of Franche-Comté, EA3181, Besançon, France
9. Université de Franche-Comté, Inserm UMR 1098, Besançon, France
10. CHU de Caen, département d'oncologie, Caen, France

Correspondance :
François Gernier, Département de recherche clinique, 3, avenue Général-Harris, 14000 Caen, France.
f.gernier@baclesse.unicancer.fr

Mots clés
Cancer
Emploi
Étude, registre
Qualité de vie

Résumé

Introduction > Peu d'études ont exploré la situation professionnelle à long terme après un cancer. Notre objectif était d'étudier le statut d'emploi des patients en longue rémission d'un cancer à cinq, dix ou quinze ans après diagnostic et de le comparer à celui des sujets sans antécédent de cancer.

Méthodes > À partir des données d'une étude transversale, réalisée auprès de patients en longue rémission d'un cancer du sein, du col utérin ou du cancer colorectal tirés au sort à partir de trois registres des cancers en France et comparés à des sujets sans antécédent de cancer tirés au sort sur liste électorale, nous avons sélectionné les participants actifs âgés de moins de 60 ans au moment de l'enquête. Nous avons étudié le statut d'emploi des cas et des témoins et les facteurs associés à ce statut.

Résultats > Cinq, dix ou quinze ans après le diagnostic, nous n'observions pas de différence significative concernant le statut d'emploi entre les cas et les témoins. Parmi les cas, 17 % avaient perdu leur emploi. Etaient associés à une perte d'emploi: un âge plus avancé, des revenus plus faibles, un niveau d'éducation plus bas, un contrat de travail de courte durée, la présence de comorbidités, de fatigue et une qualité de vie plus dégradée.

Discussion > Bien que le statut d'emploi des cas était comparable à la population témoin, il faut intensifier les efforts pour faciliter le retour à l'emploi des patients en longue rémission d'un cancer.

https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2020.06.004
© 2020 Société Française du Cancer. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Keywords
Cancer
Registry-based study
Employment status
Quality of life

Summary

Long-term occupational situation after cancer: A French registry-based study

Introduction > *Few studies have explored the long-term occupational situation after cancer. The aim of our study were to study the employment status among long-term cancer survivors and to compare it to cancer-free controls from the general population at 5, 10 or 15 years after cancer diagnosis.*
Methods > *From data of a registry-based study, long-term survivors from breast,cervical and colorectal cancer, randomly selected from three tumor registries in France, were compared to cancer-free controls randomly selected from electoral lists. We selected active cancer survivors and cancer-free controls aged less than 60 at the time of the survey. We have studied the employment status of cases vs. controls and the factors associated with employment status.*
Results > *At 5, 10 or 15 years after diagnosis, we did not observe any significant difference in employment status between cases and controls. Among cases, 17% had lost their jobs. Older age, lower incomes, lower education, a short-term employment contract, the presence of co-morbidities, fatigue and a worse quality of life were associated with job loss.*
Discussion > *Although the employment status of the cases was comparable to that of the controls, efforts should be intensified to make it easier for patients diagnosed with cancer to return to work.*

Introduction

Au cours des dernières décennies, le diagnostic précoce et l'amélioration des traitements ont permis d'augmenter la survie de la plupart des personnes atteintes d'un cancer [1–3]. Cette meilleure survie a conduit à consacrer plus d'attention à la qualité de vie de ces personnes, et à leur réinsertion dans la vie sociale et professionnelle.

En France, 3,8 millions de personnes sont traitées ou en court de rémission d'un cancer en 2017. Parmi les 400 000 nouveaux patients pour qui un cancer est diagnostiqué chaque année en France, 160 000 (40 %) sont en activité professionnelle [4].

Les traitements du cancer induisent des séquelles qui peuvent être ressenties plusieurs mois voire plusieurs années après le diagnostic et avoir des répercussions sur la vie. En 2014, une étude australienne de Gordon *et al.* a montré qu'à douze mois du diagnostic, 27 % des patients traités pour un cancer colorectal ont arrêté de travailler [5]. Dans une autre étude, réalisée à douze mois du diagnostic auprès de patients en rémission d'un cancer, 47 à 53 % des patients avaient changé de travail ou arrêté de travailler [6]. Dans une étude finlandaise, 26 % des patients ont vu leurs capacités physiques diminuer et 19 % leur capacité mentale de travail se détériorer cinq ans après le diagnostic du cancer [7]. Cependant, une étude américaine réalisée auprès de 4364 patients en longue rémission d'un cancer a indiqué que la plupart de ces patients ne reportaient aucun problème lié à l'emploi et étaient facilement recrutés sur le marché du travail [8]. Une autre étude a montré que parmi les patientes traitées pour un cancer du sein et qui travaillent encore, les heures de travail et les salaires étaient plus élevés que ceux des femmes sans antécédents de cancer [9].

Toutefois, les études publiées sur l'impact du cancer sur les changements dans la vie professionnelle des patients restent peu nombreuses [5,7,9–16]. Le plus souvent, ces études sont des études rétrospectives et sans population témoin, avec des résultats hétérogènes et difficilement comparables.

En France, les études qui ont évalué l'impact du cancer sur l'emploi et les facteurs associés au retour à l'emploi après un cancer sont encore peu fréquentes : l'étude « VIe après un CANcer » (VICAN) a démontré que parmi les personnes en activité au moment du diagnostic, 20 % ne travaillaient plus cinq ans après [17]. Dans une étude récente, 39 % des femmes actives vivant en Côte d'Or ont vu leurs revenus diminuer au-delà de cinq ans après le diagnostic d'un cancer gynécologique [18]. En 2015, Sevellec *et al.*ont analysé le devenir d'une cohorte de 153 salariés six ans après leur retour au travail suite à un cancer. Ils ont observé que 46 % des salariés qui ont repris le travail sont dans la même entreprise et 20 % des salariés de moins de 55 ans avaient cessé de travailler [19].

Notre objectif principal était d'étudier le statut d'emploi chez les patients en longue rémission ou d'un cancer du sein, du col utérin ou du cancer colorectal cinq, dix ou quinze ans après le diagnostic et de le comparer à celui de sujets sans antécédent de cancer issus de la population générale.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher des facteurs socio-démographiques associés à la perte d'emploi chez les cas et de comparer la qualité de vie à long terme des cas à celle des témoins.

Méthodes

Les données utilisées dans la présente étude ont été décrites en détail dans des publications antérieures [20–23]. Brièvement, il

s'agissait d'une étude transversale réalisée auprès des patients en longue rémission d'un cancer (cas) comparés à des sujets sans antécédent de cancer issus de la population générale.

Les cas ont été sélectionnés au hasard à partir de trois registres des cancers en France : Bas-Rhin (Nord-Est de la France), Calvados (Nord-Ouest de la France) et Doubs (Est de la France). Ces registres couvraient une population totale de 2,2 millions d'habitants représentant 3,6 % de la population française. Les patients en longue rémission de leur cancer ont été sélectionnés dans les trois localisations tumorales suivantes : sein, col utérin et côlon-rectum dont le diagnostic était établi en 1991 (± 1 an), 1996 (± 1 an), ou 2001 (± 1 an), ayant un recul de cinq, dix ou quinze ans au début de l'enquête.

Au moins deux témoins sans antécédents de cancer (en dehors d'un éventuel cancer non invasif de la peau) par cas ont été inclus, pour chaque localisation tumorale et pour chacune des trois périodes (cinq, dix ou quinze ans). Les témoins ont été choisis par tirage au sort sur les listes électorales des trois départements, avec stratification sur la classe d'âge, le sexe et l'habitat (urbain/rural [INSEE]).

Échantillon d'analyse

Pour étudier le statut vis-à-vis de l'emploi, nous avons sélectionné une population active à la date de l'enquête. Nous avons utilisé la définition de l'INSEE de la population active : « La population active regroupe la population active occupée appelée aussi "population active ayant un emploi" et les chômeurs ». Nous avons limité l'âge à 60 ans correspondant à l'âge moyen du départ à la retraite, au moment de l'enquête (2006) [24]. De plus, nous avons exclu de l'analyse les personnes qui ont pris la retraite avant l'âge de 60 ans.

Collecte de données

Les patients tirés au sort à partir des registres ont reçu une lettre présentant le but de l'étude signée par le médecin référent de l'établissement où ils étaient traités ou, pour les témoins, par le co-investigateur chargé de l'étude dans la zone d'enregistrement. Cette lettre était accompagnée d'un formulaire de consentement éclairé et d'une enveloppe affranchie pour le retour. Un rappel a été envoyé après un mois.

Questionnaires

Un « questionnaire de conditions de vie » a été utilisé permettant entre autres d'apprécier le statut d'emploi et les problèmes liés à la réinsertion professionnelle. Il a été élaboré par l'équipe du Registre général des tumeurs du Calvados et utilisé dans plusieurs études [25,26]. Le questionnaire comprend 27 items abordant les changements dans la vie familiale, l'activité professionnelle et les projets d'avenir. Les participants ont été interrogés sur leur situation matrimoniale, leur niveau d'étude, leur situation professionnelle (sans activité, en activité) et le temps de travail (temps plein ou partiel) au moment de l'enquête et cinq, dix ou quinze ans auparavant. Ils étaient interrogés également sur l'impact de la santé sur leur vie professionnelle, le changement de leurs ambitions professionnelles et les difficultés à obtenir un prêt bancaire.

La qualité de vie a été évaluée par un auto-questionnaire validé « l'EORTC-QLQ-C30 » (EORTC Quality Of Life Questionnaire-core 30 items). Deux dimensions fonctionnelles « fonction physique » et « santé globale » et le symptôme « douleur » ont été utilisés pour notre analyse (ces dimensions sont fréquemment mises en avant dans la littérature [14]). Les dimensions étaient scorées de 0 à 100. Nous avons calculé les scores puis classé les dimensions en deux catégories chacune en prenant comme seuils les scores moyens de la population générale française (89,1 pour la fonction physique, 68,2 pour la santé globale et 19,6 pour la douleur) [27]. Des scores élevés indiquent une meilleure santé perçue pour les dimensions fonctionnelles et pour le symptôme « douleur », des valeurs élevées indiquent une douleur plus importante.

La fatigue a été évaluée par la version française validée du MFI-20 « Multidimensional Fatigue Inventory ». Ce questionnaire comporte 20 items mesure entre autres la perception générale et la perception physique de la fatigue. Le score global MFI-20 va de 20 à 100. Nous avons classé la fatigue globale en trois catégories : « absence de fatigue » (score inférieur à 47), « fatigue modérée » (score entre 47 et 73), « fatigue élevée » (score supérieur à 73) [28].

L'anxiété a été mesurée par la dimension d'anxiété état « STAI-Y-A » de la version française de l'échelle d'anxiété de Spielberger « State-Trait Anxiety Inventory ». Le score global était calculé par la somme des scores des 20 items et varie de 20 à 80. Le niveau d'anxiété était classé en « absence d'anxiété » pour un score inférieur ou égal à 36, « présence d'anxiété » pour un score supérieur à 36 [29].

Les caractéristiques sociodémographiques étaient collectées au moment de l'enquête. Il était demandé aux cas de décliner leur situation (revenus ; type de contrat…) au moment de l'enquête et du diagnostic et aux témoins au moment de l'enquête et à cinq, dix ou quinze ans auparavant (en fonction de leur appariement avec les cas).

Analyses statistiques

Le statut d'emploi était mesuré en croisant la situation professionnelle (« en emploi » ou « au chômage ») au moment du diagnostic et au moment de l'enquête. La variable était codée en binaire « pas de changement » (incluant les personnes qui ont trouvé un emploi) et « perte d'emploi ».

La comparaison des caractéristiques sociodémographiques, des comorbidités et de la situation professionnelle au moment de l'enquête a été réalisée à l'aide du test du Chi^2 ou du test *t* de Student selon la nature de la variable correspondante. Nous avons également comparé l'impact de la santé sur la vie professionnelle, la modification des ambitions professionnelles ainsi que les difficultés à obtenir un prêt bancaire entre les

cas et les témoins. Nous avons fait un *focus* sur les cas, afin d'identifier les facteurs associés au statut d'emploi.

Nous avons construit un modèle de régression logistique multivariable stratifié sur le sexe, la classe d'âge, l'habitat et la zone de registre, afin d'estimer des odds ratios (OR) et leurs intervalles de confiance à 95 %, en ajustant sur des facteurs confondants similaires à ceux de la littérature [10,30,31] ou qui étaient associés en analyse univariable au statut d'emploi avec un seuil de significativité de 10 %. Ces facteurs étaient le type de contrat, le temps de travail, les revenus, le niveau d'étude et les comorbidités. Nous avons vérifié la multi-colinéarité des co-variables introduites dans le modèle par le calcul du facteur d'inflation de la variance (VIF). Un VIF inférieur à 10 signifie l'absence de multi-colinéarité [32].

Des analyses univariables complémentaires ont été effectuées pour comparer la qualité de vie, l'anxiété et la fatigue entre les cas et les témoins.

Une valeur de p inférieure à 0,05 a été retenue comme étant statistiquement significative.

La majorité des données manquantes étaient inférieures à 5 % pour les variables « niveau d'étude », « revenus », « type de contrat », « temps de travail », « comorbidités ». Nous avons créé des *dummy variables* pour les données manquantes des variables introduites dans le modèle et avons vérifié qu'elles n'étaient pas associées entre elles et aussi à des variables complètes comme statut cancer/témoin et l'âge. Nous avons choisi de faire l'analyse en ne gardant que les données complètes.

Les données manquantes des questionnaires EORTC QLQ-C-30 et STAI-Y-A ont été traitées selon les recommandations publiées [29,33].

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique SAS®, version 9.4.

Résultats

Parmi les 3793 cas éligibles à l'étude, 1380 ont complété les questionnaires et parmi les 9575 témoins contactés, 2964 ont accepté de participer à l'enquête initiale. Dans notre étude, nous avons retenu 363 cas (56 % cancer du sein, 24 % cancer du col utérin et 20 % cancer colorectal) et 811 témoins (*figure 1*), âgés de 20 à 59 ans au moment de l'enquête, avec une moyenne d'âge de 52 (± 6) ans pour les cas et 51 (± 7) ans pour les témoins.

Les caractéristiques sociodémographiques et les comorbidités n'étaient pas significativement différentes entre les cas et les témoins, sauf pour le niveau d'étude. Un niveau d'étude plus bas était observé chez les cas ($p < 0,01$) (*tableau I*).

Parmi les cas : 17 % avaient perdu leur emploi depuis le diagnostic (19 % pour le cancer du sein et le cancer colorectal et 13 % pour le cancer du col utérin). Comparés aux patients qui ont maintenu leur emploi, les patients qui ont perdu leur emploi étaient plus âgés, avaient un niveau d'éducation plus bas, des revenus plus faibles, possédaient plus souvent un contrat de courte durée ou intérimaire et avaient plus souvent des comorbidités (*tableau II*). Ils étaient également plus fatigués (61 % contre 45 % de fatigue élevée et modérée chez ceux qui ont gardé leur emploi, $p = 0,04$). Ils avaient une qualité de vie dégradée. En effet, 60 % et 72 % avaient respectivement une fonction physique et une santé globale réduites contre 36 % et 54 % de ceux qui ont maintenu leur emploi ($p < 0,01$).

La situation professionnelle des cas et des témoins au moment de l'enquête est présentée dans le *tableau III*. Les cas étaient plus nombreux à avoir perdu leur emploi (17 % contre 13 % des témoins [$p = 0,02$]). De plus, ils occupaient de façon plus fréquente un emploi à temps partiel (28 % des cas contre 22 % des témoins [$p < 0,01$]). Il n'y avait pas de différence significative de revenus entre les cas et les témoins ($p = 0,42$).

Soixante-dix pour cent des cas ont déclaré que leur vie professionnelle a été perturbée par leur état de santé contre 39 % des témoins. Vingt-huit pour cent ont déclaré avoir moins d'ambitions professionnelles ou des ambitions différentes contre 10 % des témoins ($p < 0,01$). Parmi les 217 cas et 555 témoins qui avaient demandé un prêt bancaire, 125 (58 %) cas ont déclaré avoir des difficultés à l'obtenir contre seulement 45 (8 %) témoins ($p < 0,01$).

Une fois stratifiée et ajustée sur les facteurs confondants retenus (l'âge, le sexe, l'habitat, la zone de registre, le type de contrat, le temps de travail, les revenus, le niveau d'éducation et les comorbidités), l'analyse multivariable ne retrouvait plus de différence significative du statut d'emploi entre les cas et les témoins (OR = 1,42, IC à 95 % [0,92–2,15]) (*tableau IV*).

Des analyses complémentaires ont montré que les cas restaient plus fatigués et plus anxieux que les témoins ($p < 0,01$). Ils présentaient une qualité de vie détériorée sur les domaines de fonction physique et santé globale ($p < 0,01$) et avaient plus de douleur ($p < 0,01$) (*figure 2*).

Discussion

Notre étude a montré qu'en prenant en compte des facteurs confondants, le statut d'emploi n'était plus significativement différent entre les patients en longue rémission d'un cancer et les témoins issus de la population générale après cinq, dix ou quinze ans du diagnostic. Par contre, les patients restaient plus fatigués, plus anxieux et présentaient une qualité de vie détériorée comparée aux témoins.

Nous avons retrouvé que 17 % des cas avaient perdu leur emploi contre 13 % des témoins. Comparés aux patients qui ont maintenu leur emploi, les patients qui ont perdu leur emploi étaient plus âgés, avaient des revenus plus faibles, avaient un niveau d'éducation bas, possédaient plus souvent un contrat de travail de courte durée ou intérimaire et présentaient plus souvent des comorbidités. Ils étaient plus fatigués et avaient une qualité de vie dégradée sur les domaines de fonction physique et santé globale.

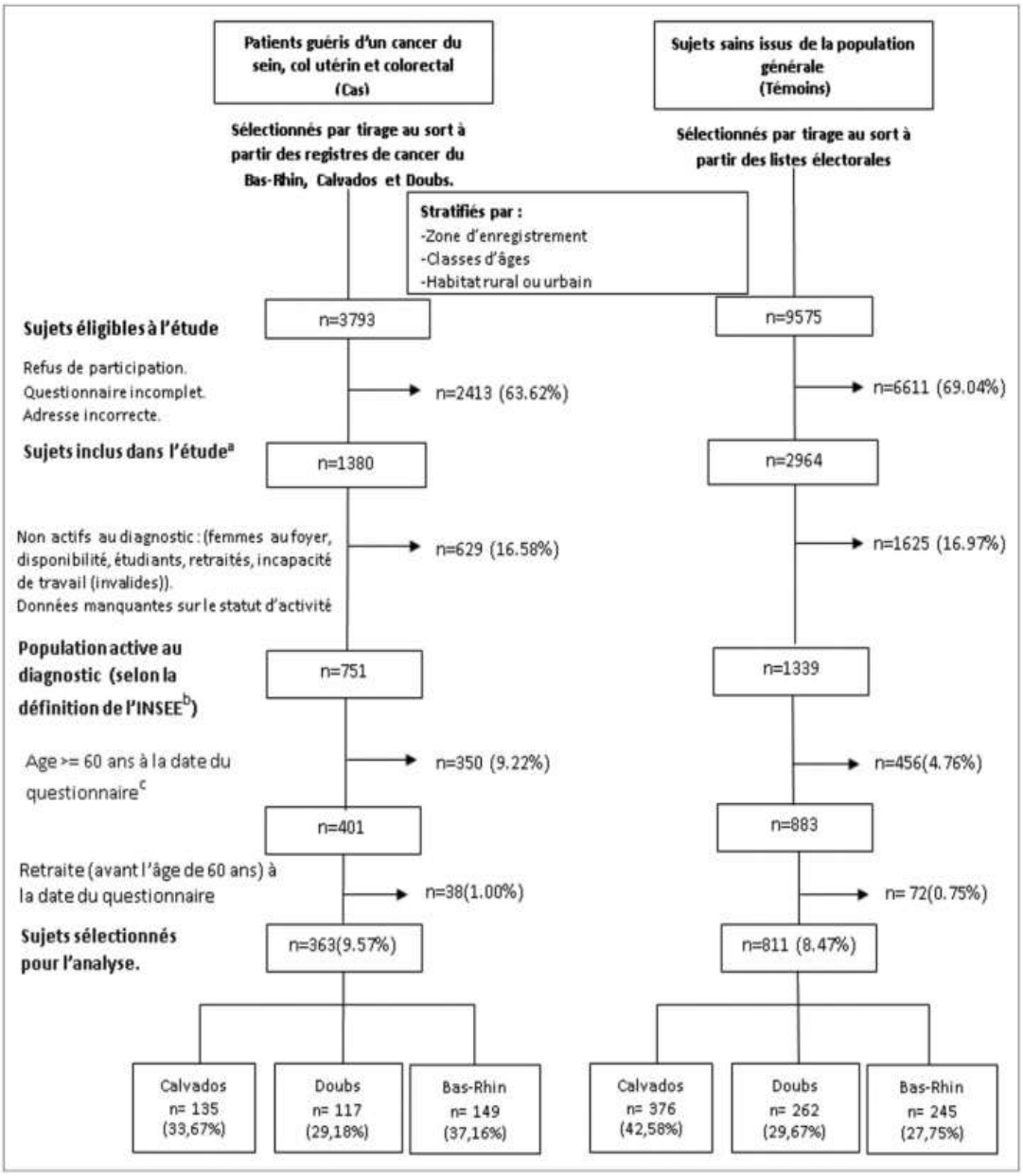


FIGURE 1

Flow-chart de l'échantillon d'analyse : a : les sujets inclus dans l'étude sont les sujets éligibles ayant une adresse correcte et complété les questionnaires sans données manquantes ; b : définition de la population active (INSEE) : la population active regroupe la population active occupée (appelée aussi « population active ayant un emploi ») et les chômeurs ; c : nous avons choisi la population active âgée de moins de 60 ans au questionnaire (âge moyen de départ à la retraite en 2004), qui est en mesure et en âge de pouvoir retourner au travail 5, 10 et 15 après leur cancer.

Des études antérieures ont montré que le temps écoulé depuis le diagnostic avait un impact important sur la vie professionnelle des patients en longue rémission de leur cancer [34,35]. Notre population d'étude était composée de patients diagnostiqués à cinq, dix ou quinze ans du moment de l'enquête. Ce long délai après le diagnostic peut expliquer le fait que nous ne trouvons pas de différence significative du statut d'emploi entre les cas et les témoins.

Des résultats similaires aux nôtres ont été retrouvés dans d'autres études. Une étude américaine, réalisée auprès de

Tableau I
Caractéristiques sociodémographiques des cas et des témoins (*n* = 1174)

Variables	*N* (%)		Valeur de *p*[1]
	Cas, *n* = 363	Témoins, *n* = 811	
Sexe			
Homme	44 (12)	90 (11)	
Femme	319 (88)	721 (89)	0,61
Classes d'âge			
≤ 44 ans	47 (13)	108 (13)	
45–54 ans	167 (46)	425 (53)	
55–59 ans	149 (41)	278 (34)	0,07
Période			
5 ans	190 (52)	371 (46)	
10 ans	108 (30)	283 (35)	
15 ans	65 (18)	157 (19)	0,10
Localisation du cancer			
Sein	203 (56)		
Col utérin	88 (24)		
Côlon/rectum	72 (20)		
Habitat			
Rural	111 (31)	213 (26)	
Urbain	252 (69)	598 (74)	0,13
Statut matrimonial			
Célibataire	25 (6,89)	67 (8)	
En couple	282 (77)	687 (78)	
Séparé ou veuf	55 (15)	126 (14)	0,82
Données manquantes[2]	1 (1)	3 (1)	
Niveau d'éducation			
Bas (< BAC)	214 (59)	402 (49)	
Moyen (BAC)	62 (17)	138 (17)	
Élevé (> BAC)	86 (23)	266 (33)	< 0,01
Données manquantes[2]	1 (1)	5 (1)	
Revenus			
≤ 1500 €	88 (24)	175 (21)	
1501–3000 €	137 (38)	321 (40)	
> 3000 €	117 (32)	290 (36)	0,42
Données manquantes[2]	21 (6)	25 (3)	
Comorbidités			
0	81 (22)	169 (21)	
1 ou 2	212 (58)	486 (60)	
≥ 3	68 (19)	147 (18)	0,82
Données manquantes[2]	2 (1)	9 (1)	

[1]Test du Chi^2.
[2]Les données manquantes ne sont pas prises en compte pour le calcul des tests statistiques.

TABLEAU II

Association des facteurs sociodémographiques et économiques au statut d'emploi chez les cas (*n* = 363)

Variables	*N* (%)		Valeur de *p*[1]
	Perte d'emploi, *n* = 63	Pas de changement[3], *n* = 300	
Sexe			
Homme	9 (14)	35 (12)	
Femme	54 (86)	265 (88)	0,56
Classes d'âge			
≤ 44 ans	4 (6)	43 (14)	
45–54 ans	21 (34)	146 (49)	
55–59 ans	38 (60)	111 (37)	< 0,01
Localisation du cancer			
Cancer du sein	38 (60)	165 (55)	
Cancer du col	11 (18)	77 (26)	
Cancer colorectal	14 (22)	58 (19)	0,38
Période			
5 ans	35 (56)	155 (52)	
10 ans	17 (27)	91 (30)	
15 ans	11 (17)	54 (18)	0,84
Habitat			
Rural	17 (27)	94 (31)	
Urbain	46 (73)	206 (69)	0,49
Statut matrimonial			
Célibataire	4 (6)	21 (7)	
En couple	21 (78)	255 (85)	
Séparé ou veuf	9 (14)	24 (8)	0,27
Données manquantes[2]	1 (2)	–	
Niveau d'éducation			
Bas (< BAC)	45 (71)	169 (56)	
Moyen (BAC)	10 (16)	52 (17)	
Élevé (> BAC)	8 (13)	78 (26)	0,05
Données manquantes[2]	–	1 (1)	
Revenus			
≤ 1500 €	18 (29)	61 (21)	
1501–3000 €	28 (44)	121 (40)	
> 3000 €	11 (17)	100 (33)	
Données manquantes[2]	6 (10)	18 (6)	0,04
Type du contrat			
CDI/fonction publique	45 (71)	267 (89)	
CDD/intérimaire	8 (13)	12 (4)	
Autre	4 (6)	13 (4)	< 0,01
Données manquantes[2]	6 (10)	8 (3)	

Tableau II **(Suite).**

Variables	N (%)		Valeur de p[1]
	Perte d'emploi, n = 63	Pas de changement[3], n = 300	
Temps de travail			
Temps plein	45 (71)	221 (73)	
Temps partiel	18 (29)	65 (22)	
Au chômage	-	9 (3)	0,22
Données manquantes[2]	-	5 (2)	
Comorbidités			
0	7 (11)	74 (25)	
1 ou 2	37 (59)	175 (58)	
≥ 3	19 (30)	49 (16)	< 0,01
Données manquantes[2]	-	2 (1)	

[1]Test du chi².
[2]Les données manquantes ne sont pas prises en compte pour le calcul des tests statistiques.
[3]Incluent les personnes sans changement et les personnes ayant obtenu un emploi.

Tableau III

Situation professionnelle des cas et des témoins au moment de l'enquête (n = 1174)

Variables	N (%)		Valeur de p[1]
	Cas, n = 363	Témoins, n = 811	
Statut d'emploi			
Pas de changement[3]	300 (83)	711 (87)	
Perte d'emploi	63 (17)	100 (13)	0,02
Type du contrat			
CDI/fonction publique/indépendant	312 (86)	678 (84)	
CDD/contrat aidé/intérimaire	20 (5)	49 (6)	
Autre	17 (5)	45 (5)	0,73
Données manquantes[2]	14 (4)	39 (5)	
Temps de travail			
Temps plein	191 (53)	523 (64)	
Temps partiel	100 (28)	175 (22)	
Au chômage	67 (18)	108 (13)	< 0,01
Données manquantes[2]	5 (1)	5 (1)	
Revenus			
≤ 1500 €	88 (24)	175 (22)	
1501-3000 €	137 (38)	321 (39)	
> 3000 €	117 (32)	290 (36)	0,42
Données manquantes[2]	21 (6)	25 (3)	

[1]Test du Chi².
[2]Les données manquantes ne sont pas prises en compte pour le calcul des tests statistiques.
[3]Incluent les personnes sans changement et les personnes ayant obtenu un emploi : au chômage/au chômage, n = 12 (1,19 %), en emploi/en emploi = 985 (97,33 %), obtenu un emploi, n = 15 (1,48 %).

TABLEAU IV
Analyse multivariable des cas et des témoins (n = 1174)

Variables	Cas/témoins		
	Cas (n)	Odds ratio	Intervalle de confiance à 95 %
Statut d'emploi			
Pas de changement[1]	300	1,00	
Perte d'emploi	63	1,42	0,92–2,15
Type du contrat[2]			
CDI/fonction publique/indépendant	312	1,00	
CDD/contrat aidé/intérimaire	20	0,95	0,53–1,74
Autre	17	0,50	0,20–1,29
Temps de travail[3]			
Temps plein	266	1,00	
Temps partiel	83	0,98	0,70–1,37
Au chômage	9	2,3	0,64–8,31
Revenus[4]			
≤ 1500 €	88	1,00	
1501–3000 €	137	1,27	0,89–1,82
> 3000 €	117	1,62	1,09–2,42
Niveau d'éducation[5]			
Bas (< BAC)	214	1,00	
Moyen (BAC)	62	0,71	0,48–1,04
Élevé (> BAC)	86	0,50	0,35–0,71*
Comorbidités[6]			
0	81	1,00	
1 ou 2	212	0,86	0,62–1,22
≥ 3	68	0,95	0,61–1,48

Modèle statistique stratifié sur le sexe, la classe d'âge, l'habitat et la zone du registre et ajusté sur le type de contrat, le niveau d'étude, le temps de travail, les revenus et les comorbidités. *Valeur de $p < 0,05$.
[1]Incluent les personnes sans changement et les personnes ayant obtenu un emploi : au chômage/au chômage, n = 12 (1,19 %), en emploi/en emploi, n = 985 (97,33 %), obtenu un emploi, n = 15 (1,48 %).
[2]Nombre de données manquantes : 53 (14 cas/39 témoins).
[3]Nombre de données manquantes : 22 (5 cas/17 témoins).
[4]Nombre de données manquantes : 46 (21 cas/25 témoins).
[5]Nombre de données manquantes : 6 (1 cas/5 témoins).
[6]Nombre de données manquantes : 11 (2 cas/9 témoins).

964 cas comparée à 14 333 témoins, a démontré qu'au-delà de quatre ans après le diagnostic, les patients traités pour un cancer ne différaient pas des personnes non atteintes du cancer en termes de revenus, de patrimoine immobilier et de chance d'avoir un emploi [36]. En 2007, une autre étude de Taskila *et al.* a montré que la capacité de travail des patients traités pour un cancer était similaire à celle de leurs référents trois ans après le diagnostic [7].

En 2016, Beesley *et al.* ont observé qu'à douze mois du diagnostic, les patients traités pour un cancer colorectal étaient plus susceptibles d'arrêter de travailler que leurs témoins issus de la population générale. Cependant, cette étude n'a pas pris en compte les facteurs confondants et ne présentait pas d'analyses multivariables [37]. De-Boer *et al.* ont montré que les patients diagnostiqués d'un cancer se retrouvaient plus souvent sans emploi que les témoins sans antécédents de cancer (34 %

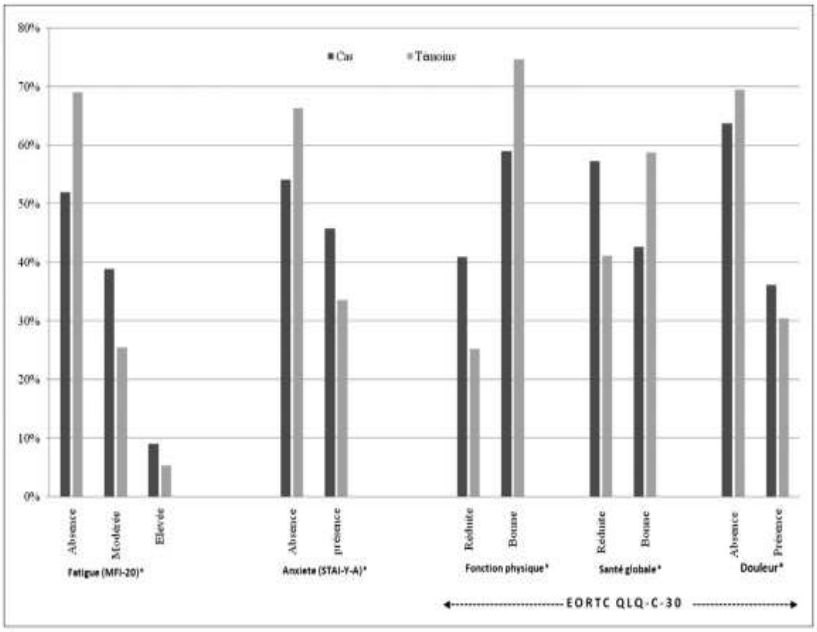


FIGURE 2

Comparaison de la qualité de vie des cas et des témoins

contre 15 %) [15]. Dans notre étude, nous avons étudié des cancers de bon pronostic et l'âge de la population était favorable au retour à l'emploi, contrairement à cette revue de littérature où on retrouve des cancers de mauvais pronostic avec des pourcentages de chômage très élevés. En effet, les patients diagnostiqués d'un cancer du système nerveux et d'un cancer gastro-intestinal présentaient respectivement des taux de chômage de 55 et 49 % [15]. De plus, cette étude était caractérisée par une grande hétérogénéité en termes d'âge des populations incluses dans les études et du temps de recul depuis le diagnostic qui oscillait entre un et 14 ans.

Le taux de perte d'emploi que nous avons observé parmi les cas (17 %) était proche des pourcentages retrouvés dans d'autres études. Dans l'enquête VICAN5 réalisée en 2015, 20 % des patients avaient arrêté de travailler à cinq ans du diagnostic d'un cancer [17]. En 2010,Fantoni *et al.* ont observé qu'à trois ans du diagnostic, 18 % des patientes traitées pour un cancer du sein avaient quitté leur emploi [31]. Par ailleurs, ces taux sont moins élevés que ceux retrouvés dans d'autres études. Dans une étude hollandaise, 34 % des patients ont arrêté de travailler au-delà de cinq ans après le diagnostic [14]. Une étude allemande a observé que seulement 55 % des patients ont maintenu leur emploi à long terme après le diagnostic d'un cancer [38]. Toutefois, dans une étude américaine, 8 % seulement des patients avaient quitté leur travail quatre ans après le diagnostic [39]. La différence des taux de perte d'emploi pourrait être expliquée par la différence entre les systèmes d'assurance maladie des pays [40].

Il est important de rappeler que le système français d'assurance maladie est différent de celui des autres pays, en particulier de celui des États-Unis. En effet, en France, les patients atteints de cancer ou d'une autre maladie reçoivent des revenus de remplacement de la part de l'organisme d'assurance maladie correspondant, pour une durée de trois ans s'ils ne sont pas capables de travailler. Ceci pourrait contribuer à augmenter le délai du retour à l'emploi des patients. Alors qu'aux États-Unis, par crainte de perdre l'assurance-maladie qui dépend le plus souvent d'établissements privés, les patients retournent plus tôt et plus souvent à leur travail après une maladie ou un cancer selon, le « U.S. Census Bureau ».

Nous avons observé que les patients qui perdaient plus souvent leur emploi étaient âgés entre 54 et 59 ans. Cette tranche d'âge est connue pour avoir plus de problèmes de santé et de comorbidités, ce qui peut expliquer la perte plus fréquente de leur emploi [34]. De même, d'autres études [41,42] ont suggéré que la perte d'emploi était plus commune chez les patients de plus 50 ans. En outre, des résultats similaires ont été retrouvés chez la population générale [43].

Dans notre étude, un niveau d'éducation bas était associé négativement au statut d'emploi des patients. Une étude de cohorte prospective réalisée auprès de 305 hommes coréens qui étaient employés au moment du diagnostic d'un cancer a rapporté des résultats similaires [44]. Dans une autre étude, les patients, ayant un niveau d'éducation faible, avaient moins de chances d'être employés par rapport à ceux qui avaient un niveau d'éducation plus élevé [7]. En effet, les patients ayant

un niveau d'éducation bas occupent généralement des postes d'emplois moins favorables et physiquement plus exigeants. Il est donc difficile pour ces patients moins instruits de retrouver un emploi après le diagnostic.

De plus, les patients qui ont perdu leur emploi avaient une qualité de vie détériorée sur les domaines de fonction physique et de santé globale. Cela a été confirmé par d'autres études antérieures. Une étude américaine a montré qu'une réduction des heures de travail était associée à davantage de symptômes physiques [45,46]. Il a été démontré que les personnes ayant déjà eu un emploi et l'ayant perdu à cause du diagnostic d'un cancer avaient une qualité de vie inférieure par rapport à celle de ceux qui occupaient encore leur emploi [47,48]. Bien que nous ayons constaté que la qualité de vie était associée au statut d'emploi, nous ne sommes pas en mesure de déterminer si les patients qui avaient perdu leur emploi avaient une qualité de vie moins bonne en raison de leur situation de travail. En effet, les données sur la qualité de vie n'ont pas été étudiées de façon longitudinale. Nous avons observé que les patients qui ont perdu leur emploi étaient plus fatigués que ceux qui l'ont maintenu. Une étude a démontré que 75 % des patients traités pour un cancer ont changé de poste de travail en raison de la fatigue [49]. En outre, nous avons observé que la présence de comorbidités, de revenus faibles, un contrat de courte durée ou intérimaire étaient significativement associés à la perte d'emploi. Ces résultats vont dans le même sens que ceux d'autres études [3,6,11,13,15,30,36,50]. Par ailleurs, il a été rapporté dans plusieurs études antérieures que le type du traitement, en particulier, la chimiothérapie, avait un impact sur les capacités physiques des patients et le retour à l'emploi [14,31,50]. Dans notre étude nous n'avons pas exploité les données sur le type et la durée des traitements du fait de l'amélioration de ces derniers et l'émergence de techniques thérapeutiques plus performantes et moins invasives depuis 1990.

Dans une analyse secondaire, les patients ont rapporté plus souvent avoir des difficultés à obtenir un prêt bancaire. Cette situation pourrait être différente actuellement du fait de la signature de la convention AERAS (s'Assurer et Emprunter avec un Risque Aggravé de Santé) signée en 2019 et qui modifie les conditions de l'accès au « droit à l'oubli ». De plus, une loi de 2016 permet la non-déclaration d'un cancer survenu antérieurement à la demande de prêt bancaire sous certaines conditions [51]. Les cas avaient déclaré que leur vie professionnelle avait été perturbée par leur état de santé de façon plus importante que les témoins sur la même période. Ceci a été également observé par Mamguem Kamga *et al.*, réalisée auprès des patientes traitées pour un cancer gynécologique en Côte d'Or (France) [18]. De plus, dans notre étude, les patients avaient déclaré une plus forte diminution ou un plus fort changement de leurs ambitions professionnelles que les témoins.

Dans une analyse complémentaire qui comparait la qualité de vie des cas et des témoins, nous avons retrouvé que les cas présentaient une qualité de vie inférieure à celle des témoins sur les domaines de fonction physique, santé globale et symptôme douleur du EORTC QLQ-C30. Des résultats similaires ont été retrouvés dans plusieurs études antérieures portant sur la qualité de vie des patients en longue rémission d'un cancer. Une étude suédoise a montré que les patients en longue rémission d'un cancer ont une qualité de vie globale réduite, en particulier la fonction physique, par rapport aux témoins [52]. Dans l'enquête VICAN2 réalisée en 2012, les patients qui avaient été traités pour un cancer colorectal présentaient des scores de qualité de vie inférieurs à ceux de la population générale [53]. Une autre étude a montré que la qualité de vie globale des patients traités pour un cancer était comparable à celle de la population générale, mais des déficits spécifiques en termes de fonction physique étaient plus fréquents chez les patients [54,55]. Toutefois, une autre étude a observé qu'à long terme après le diagnostic, les patients traités pour un cancer avaient des niveaux plus élevés de qualité de vie globale que la population générale [56].

Nous avons observé qu'à long terme après le diagnostic, les patients restaient, plus fatigués et plus anxieux que les témoins issus de la population générale. Ceci a été démontré dans plusieurs études [23,55,57]. Une étude auprès de participants à un programme de réhabilitation après un cancer au Pays-Bas, a montré une réduction du niveau de fatigue au fil du temps, mais qui restait supérieur à celui de la population générale [58].

La force de notre étude réside par la présence d'un groupe témoin, contrairement à la plupart des autres études où on ne retrouve pas de groupe de référence. En comparant avec les autres études, l'échantillon inclus dans nos analyses est relativement important. De plus, nous avons effectué des analyses stratifiées et ajustées sur des facteurs pouvant influencer le statut d'emploi. En outre, le fait de limiter l'âge des sujets à 60 ans au moment de l'enquête nous a permis d'avoir une population en mesure et en âge de retourner au travail et d'éviter ainsi la confusion entre la perte d'emploi et le départ à la retraite qui est plus probable chez les personnes âgées.

L'interprétation de nos résultats doit prendre en compte un certain nombre de limites. En effet, la nature rétrospective de l'étude pourrait engendrer un biais de mémoire avec un temps de recul important (cinq, dix et quinze ans). Ce biais pourrait être plus important chez les témoins [59]. Les populations cas et témoins différaient sur le niveau d'étude qui est une variable clé. Le maintien en emploi en dépend fortement : dans notre échantillon les personnes avec un faible niveau d'étude sont davantage concernées par cette problématique. Malgré l'ajustement sur le niveau d'étude, il peut encore y avoir des effets résiduels de cette variable qui ne seraient pas entièrement contrôlés dans les résultats multivariables. Dans notre étude, nous n'avons pas utilisé les catégories

socioprofessionnelles (CSP) des cas et des témoins du fait du grand nombre des données manquantes, toutefois, nous avons utilisé le niveau d'étude et le revenu des foyers que nous avons estimé suffisant pour expliquer les différences sociales et économiques des individus. De plus, n'ayant pas avec précision les informations sur la composition de la famille au moment de l'enquête et au diagnostic nous avons utilisé les revenus nets mensuels du foyer et nous n'avons pas pris en compte les revenus par unité de consommation. Compte tenu qu'il s'agit d'une étude transversale, les données sur la qualité de vie n'ont pas pu être évaluées de façon longitudinale. De plus, le taux de participation à l'enquête était faible, mais similaire aux taux rapportés par d'autres études de population avec des questionnaires envoyés par courrier [60].

Conclusions

Notre étude a montré qu'à cinq, dix ou quinze ans du diagnostic, le statut d'emploi n'était pas significativement différent entre les patients en longue rémission de leur cancer et les témoins issus de la population générale. Cependant, la qualité de vie des patients restait détériorée comparée à celle des témoins. De nombreux facteurs étaient associés à la perte d'emploi parmi les patients tels que la présence d'autres maladies, un niveau d'éducation bas, le fait d'avoir un contrat de courte durée ou intérimaire et des revenus faibles.

Bien que nos résultats sur le statut d'emploi soient rassurants, il ne faut pas sous-estimer les difficultés que rencontrent les patients à retourner à l'emploi, en particulier à court terme. Ce qui implique de renforcer davantage les politiques d'aménagement des conditions de vie, telles que l'aménagement des horaires et du poste du travail et de sensibiliser les employeurs à l'importance du maintien de l'emploi pour les patients en longue rémission d'un cancer. De plus, il faudrait instaurer plus de programmes de réadaptation et de réinsertion professionnelle et sociale qui semblent influencer positivement le maintien de l'emploi parmi les patients en longue rémission d'un cancer.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013;49(6):1374–403.

[2] Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, Byrnes G, Antilla A, Ferlay J, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988: analysis of the European Cancer Observatory. Eur J Cancer 2015;51(9):1164–87.

[3] Bouhnik AD, Bendiane MK, Cortaredona S, Sagaon Teyssier L, Rey D, Berenger C, et al. The labour market, psychosocial outcomes and health conditions in cancer survivors: protocol for a nation wide longitudinal survey 2 and 5 years after cancer diagnosis (the VICAN survey). BMJ Open 2015;5(3):e005971.

[4] Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Synthèse. Saint-Maurice: Santé publique France; 2019 [20 p.].

[5] Gordon LG, Beesley VL, Lynch BM, Mihala G, McGrath C, Graves N, et al. The return to work experiences of middle-aged Australian workers diagnosed with colorectal cancer: a matched cohort study. BMC Public Health 2014;14:963.

[6] Mehnert A. Employment and work-related issues in cancer survivors. Crit Rev Oncol Hematol 2011;77(2):109–30.

[7] Taskila T, Martikainen R, Hietanen P, Lindbohm ML. Comparative study of work ability between cancer survivors and their referents. Eur J Cancer 2007;43(5):914–20.

[8] Schultz PN, Beck ML, Stava C, Sellin RV. Cancer survivors. Work related issues. AAOHN J 2002;50(5):220–6.

[9] Bradley CJ, Bednarek HL, Neumark D. Breast cancer survival, work, and earnings. J Health Econ 2002;21(5):757–79.

[10] Taskila T, Lindbohm ML. Factors affecting cancer survivors' employment and work ability. Acta Oncol 2007;46(4):446–51.

[11] Schmidt ME, Scherer S, Wiskemann J, Steindorf K. Return to work after breast cancer: the role of treatment-related side effects and potential impact on quality of life. Eur J Cancer Care (Engl) 2019;28(4):e13051.

[12] Tison A, Sagaon-Teyssier L, Sansonetti C, Blatier JF, Paraponaris A, VICAN 2 group. Transitions in the labor market after cancer: a comparison of self-employed workers and salaried staff. Support Care Cancer 2016;24(12):4879–86.

[13] Lee MK, Kang HS, Lee KS, Lee ES. Three-year prospective cohort study of factors associated with return to work after breast cancer diagnosis. J Occup Rehabil 2017;27(4):547–58.

[14] Mols F, Thong MS, Vreugdenhil G, van de Poll-Franse LV. Long-term cancer survivors experience work changes after diagnosis: results of a population-based study. Psychooncology 2009;18(12):1252–60.

[15] De Boer AG, Taskila T, Ojajärvi A, van Dijk FJ, Verbeek JH. Cancer survivors and unemployment: a meta-analysis and meta-regression. JAMA 2009;301(7):753–62.

[16] Bradley CJ, Neumark D, Luo Z, Bednarek H, Schenk M. Employment outcomes of men treated for prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2005;97(13):958–65.

[17] Peretti-Watel P, Ben Diane M, Bouhnik A, Alleaume C, Bousquet P, Lafay L, et al. La vie cinq ans après un diagnostic de cancer. L'Institut national du cancer (INCa); 201818, https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnostic-de-cancer-Rapport [Accessed Janv 2020].

[18] Mamguem Kamga A, Dumas A, Joly F, Billa O, Simon J, Poillot ML, et al. Long-term gynecological cancer survivors in Côte d'Or: health-related quality of life and living conditions. Oncologist 2019;24(7):e490–500.

[19] Sevellec M, Belin L, Bourrillon MF, Lhuilier D, Rérolle E, Le Bideau S, et al. [Work ability in cancer patients: six years assessment after diagnosis in a cohort of 153 workers]. Bull Cancer 2015;102(6 Suppl. 1):S5–13.

[20] Le Borgne G, Mercier M, Woronoff AS, Guizard AV, Abeilard E, Caravati-Jouvenceaux A, et al. Quality of life in long-term cervical cancer survivors: a population-based study. Gynecol Oncol 2013;129(1):222–8.

[21] Klein D, Mercier M, Abeilard E, Puyraveau M, Danzon A, Dalstein V, et al. Long-term quality of life after breast cancer: a French registry-based controlled study. Breast Cancer Res Treat 2001;129(1):125–34.

[22] Caravati-Jouvenceaux A, Launoy G, Klein D, Henry-Amar M, Abeilard E, Danzon A, et al. Health-related quality of life among long-term survivors of colorectal cancer: a population-based study. Oncologist 2011;16 (11):1626–36.

[23] Gernier F, Joly F, Klein D, et al. Cancer-related fatigue among long-term survivors of breast, cervical, and colorectal cancer: a French registry-based controlled study. Support Care Cancer 2020. http://dx.doi.org/10.1007/s00520-020-05427-8.

[24] Collin C. L'âge moyen de départ à la retraite a augmenté de 1 an et 4 mois depuis 2010. Drees.solidarites-sante.gouv.fr; 2018 [Accessed 15 Feb. 2018] https://www.drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/etudes-et-resultats/article/l-age-moyen-de-depart-a-la-retraite-a-augmente-de-1-an-et-4-mois-depuis-2010.

[25] Joly F, Henry-Amar M, Arveux P, Reman O, Tanguy A, Peny AM, et al. Late psychosocial sequelae in Hodgkin's disease survivors: a French population-based case-control study. J Clin Oncol 1996;14(9):2444–53.

[26] Joly F, Héron JF, Kalusinski L, Bottet P, Brune D, Allouache N, et al. Quality of life in long-term survivors of testicular cancer: a population-based case-control study. J Clin Oncol 2002;20(1):73–80.

[27] Nolte S, Liegl G, Petersen MA, Aaronson NK, Costantini A, Fayers PM, et al. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the Unites States. Eur J Cancer 2019;107:153–63.

[28] Munch TN, Strömgren AS, Pedersen L, Petersen MA, Hoermann L, Groenvold M. Multidimensional measurement of fatigue in advanced cancer patients in palliative care: an application of the multidimensional fatigue inventory. J Pain Symptom Manage 2006;31 (6):533–41.

[29] Spielberg CD. Inventaire d'anxiété état-trait : adaptation française De Bruchon-Schweiser M, Paulhan I. Paris: Centre de psychologie appliquée; 1993p. 1–68.

[30] Wolvers MDJ, Leensen MCJ, Groeneveld IF, Frings-Dresen MHW, De Boer AGEM. Predictors for earlier return to work of cancer patients. J Cancer Surviv 2018;12(2):169–77.

[31] Fantoni SQ, Peugniez C, Duhamel A, Skrzypczak J, Frimat P, Leroyer A. Factors related to return to work by women with breast cancer in northern France. J Occup Rehabil 2010;20 (1):49–58.

[32] De Bourmont M. La résolution d'un problème de multicolinéarité au sein des études portant sur les déterminants d'une publication volontaire d'informations : proposition d'un algorithme de décision simplifié basé sur les indicateurs de Belsley, Kuh et Welsch (1980). HAL [Internet]; 20126 [HAL Id: hal-00691156 https://www.hal.archives-ouvertes.fr/hal-00691156; Submitted on 25 Apr.].

[33] Fayers PM. Interpreting quality of life data: population-based reference data for the EORTC QLQ-C30. Eur J Cancer 2001;37 (11):1331–4.

[34] Yabroff KR, Lawrence WF, Clauser S, Davis WW, Brown ML. Burden of illness in cancer survivors: findings from a population-based national sample. J Natl Cancer Inst 2004;96 (17):1322–30.

[35] Bouknight RR, Bradley CJ, Luo Z. Correlates of return to work for breast cancer survivors. J Clin Oncol 2006;24(3):345–53.

[36] Norredam M, Meara E, Landrum MB, Huskamp HA, Keating NL. Financial status, employment, and insurance among older cancer survivors. J Gen Intern Med 2009;24 (Suppl. 2):S438–45.

[37] Beesley VL, Vallance JK, Mihala G, Lynch BM, Gordon LG. Association between change in employment participation and quality of life in middle-aged colorectal cancer survivors compared with general population controls. Psychooncology 2017;26(9):1354–60.

[38] Hensel M, Egerer G, Schneeweiss A, Goldschmidt H, Ho AD. Quality of life and rehabilitation in social and professional life after autologous stem cell transplantation. Ann Oncol 2002;13(2):209–17.

[39] Farley Short P, Vasey JJ, Moran JR. Long-term effects of cancer survivorship on the employment of older workers. Health Serv Res 2008;43(1 Pt 1):193–210.

[40] Currie J. Health, health insurance and the labor market. In: Ashenfelter O, Card D, editors. Handbook of labor economics. 1st ed., Amsterdam, the Netherlands: Elsevier Science BV; 1999. p. 3309–415.

[41] den Bakker CM, Anema JR, Zaman AGNM, de Vet HCW, Sharp L, Angenete E, et al. Prognostic factors for return to work and work disability among colorectal cancer survivors: a systematic review. PLoS One 2018;13(8): e0200720.

[42] Park JH, Park EC, Park JH, Kim SG, Lee SY. Job loss and re-employment of cancer patients in Korean employees: a nationwide retrospective cohort study. J Clin Oncol 2008;26 (8):1302–9.

[43] Enquête emploi en continu 2018 Insee. Insee.fr; 2018 [cited 5 September 2018] https://www.insee.fr/fr/metadonnees/source/operation/s1449/presentation.

[44] Choi KS, Kim EJ, Lim JH, Kim SG, Lim MK, Park JG, et al. Job loss and reemployment after a cancer diagnosis in Koreans — A prospective cohort study. Psychooncology 2007;16(3):205–13.

[45] Steiner JF, Cavender TA, Nowels CT, Beaty BL, Bradley CJ, Fairclough DL, et al. The impact of physical and psychosocial factors on work characteristics after cancer. Psychooncology 2008;17(2):138–47.

[46] Spelten ER, Verbeek JH, Uitterhoeve AL, Ansink AC, van der Lelie J, de Reijke TM, et al. Cancer, fatigue and the return of patients to work — A prospective cohort study. Eur J Cancer 2003;39(11):1562–7.

[47] Lee SY. Cultural factors associated with breast and cervical cancer screening in Korean American women in the US: an integrative literature review. Asian Nurs Res (Korean Soc Nurs Sci) 2015;9(2):81–90.

[48] Muzzatti B, Flaiban C, Surbone A, Annunziata MA. Quality of life profile in Italian long-term cancer survivors. Qual Life Res 2015;24 (4):959–67.

[49] Curt GA. Fatigue in cancer. BMJ 2001;322 (7302):1560.

[50] rfi A, Baffert S, Soilly AL, Huchon C, Reyal F, Asselain B, et al. Determinants of return at work of breast cancer patients: results from the OPTISOINS01 French prospective study. BMJ Open 2017;8(5):e020276.

[51] Aeras-infos.fr. Accueil; 2019 [online; Accessed 26 Sep. 2019] http://www.aeras-infos.fr/cms/sites/aeras/accueil.html.

[52] Wikman A, Djärv T, Johar A, Lagergren P. Health-related quality of life does not differ between short-term, long-term and very long-term cancer survivors in the Swedish general population. Psychooncology 2013;22(6):1369–74.

[53] Faury S, Rullier E, Denost Q, Quintard B. Quality of life and fatigue among colorectal cancer survivors according to stoma status — the national VICAN survey. J Psychosoc Oncol 2019;1–14.

[54] Arndt V, Koch-Gallenkamp L, Jansen L, Bertram H, Eberle A, Holleczek B, et al. Quality of life in long-term and very long-term cancer survivors versus population controls in Germany. Acta Oncol 2017;56(2):190–7.

[55] Kerleau C, Guizard AV, Daubisse-Marliac L, Heutte N, Mercier M, Grosclaude P, et al. Long-term quality of life among localised prostate cancer survivors: QALIPRO population-based study. Eur J Cancer 2016;63:143–53.

[56] Zucca AC, Boyes AW, Linden W, Girgis A. All's well that ends well? Quality of life and physical symptom clusters in long-term cancer

survivors across cancer types. J Pain Symptom Manage 2012;43(4):720–31.

[57] Husson O, Mols F, van de Poll-Franse L, de Vries J, Schep G, Thong MS. Variation in fatigue among 6011 (long-term) cancer survivors and a normative population: a study from the population-based PROFILES registry. Support Care Cancer 2015;23(7):2165–74.

[58] Leensen MCJ, Groeneveld IF, Heide IV, Rejda T, van Veldhoven PLJ, BerkelSV. et al. Return to work of cancer patients after a multidisciplinary intervention including occupational counselling and physical exercise in cancer patients: a prospective study in the Netherlands. BMJ Open 2017;7(6): e014746.

[59] Smith J, Thomas D. Remembrances of things past: test-retest reliability of retrospective migration histories. J R Stat Soc A 2003;166:23–49.

[60] Hager MA, Wilson S, Pollak TH, Rooney PM. Response rates for mail surveys of nonprofit organizations: a review and ampirical test. Nonprofit Volunt Sect Q 2003;32:252–67.

Chapitre III : Symptômes ménopausiques et santé sexuelle à distance des traitements chez des patientes en rémission d'un cancer épithélial de l'ovaire : une étude ancillaire de VIVROVAIRE

A. Résumé

Objectif : Nous avons précédemment montré que le cancer épithélial de l'ovaire (CEO) et ses traitements ont des effets négatifs sur la qualité de vie (QdV) et induisent de la fatigue à long terme (VIVROVAIRE). La présente étude multicentrique s'est intéressée aux principaux symptômes de la ménopause et à la prise en charge gynécologique des patientes en rémission de CEO.

Méthodes : 166 patientes sans rechute ≥3 ans après la fin du traitement ont participé à une consultation avec un gynécologue, comprenant un questionnaire relatif aux symptômes vasomoteurs (SVM) et à la sexualité ainsi qu'un examen clinique, une prise de sang et une ostéodensitométrie. La qualité de vie, la fatigue, l'insomnie et les troubles de l'humeur ont été mesurés à l'aide de questionnaires validés et corrélés aux SVM. Les symptômes vasomoteurs et la qualité de vie ont été évalués en fonction du mode de survenue de la ménopause, i. e. soit d'une ménopause naturelle (MN) soit d'une ménopause chirurgicale (MC).

Résultats : L'âge moyen des patientes au moment de l'enquête était de 62 ans [21-83] et le stade FIGO III/IV (48%). Le délai moyen depuis la fin du traitement était de 6 ans. La moitié des patientes ont déclaré des SVM et deux tiers des patientes ont signalé une diminution de la libido. Cinquante-neuf patientes (36%) avaient une MC. Soixante-douze pour cent des patientes atteintes de MC se plaignaient de SVM, contre 41 % pour les MN ($p < 0,001$). Les SVM n'étaient pas associés à une mauvaise qualité de vie globale, à la fatigue, à l'insomnie ou à des troubles de l'humeur. Cependant, les patientes atteintes d'une MC déclaraient une plus grande diminution de la libido que les MN ($p < 0,02$). L'ostéodensitométrie réalisée chez 145 patientes a montré que 21 (14%) d'entre elles souffraient d'ostéoporose et 73 (50%) d'ostéopénie. Cependant, seulement 9% des patientes recevaient une supplémentation en vitamine D et 4 % (n=6) des bisphosphonates. Parmi les 85 patientes décrivant des SVM, 80 n'avait jamais reçu de traitement hormonal substitutif (THS) après le traitement du cancer. Au moment de l'étude, seulement 7 (4 %) patientes recevaient un THS.

Conclusions : Les SVM et les troubles sexuels sont fréquemment signalés par les patientes en rémission de CEO. Ces patientes pourraient bénéficier d'un THS pour améliorer ces symptômes d'autant plus que le traitement induit une ménopause précoce.

B. Introduction

Le cancer épithélial de l'ovaire (COE) est une tumeur gynécologique maligne au pronostic sombre et à la mortalité élevée [1]. Cependant, au cours des dernières décennies, une plus grande expertise chirurgicale et l'utilisation de thérapies multimodales ont amélioré le taux de survie des femmes atteintes de CEO, avec un taux de survie à cinq ans de 44 % [2]. Le traitement initial comprend une chirurgie abdominale et pelvienne large avec ovariectomie bilatérale, suivie dans la plupart des cas d'une chimiothérapie à base de platine, généralement des combinaisons platine-taxanes avec un traitement d'entretien tel que PARPi, avastin ou une combinaison [3, 4]. Pendant les périodes de traitement, les patientes atteintes de CEO présentent un large éventail de symptômes liés au traitement qui peuvent persister après la chirurgie et la chimiothérapie. Compte tenu du mauvais pronostic du CEO, l'objectif jusqu'à présent était de traiter le cancer primaire et les rechutes, tandis que l'identification et la gestion des effets secondaires persistants induits par le traitement étaient considérées comme secondaires lors du suivi post-traitement. Avec les progrès récents, l'amélioration de la prise en charge et le développement de nouvelles thérapies comme les inhibiteurs de PARP, la survie de ces patientes a considérablement progressée avec un taux de survie à 5 ans attendu dépassant les 50% [3, 4]. Cependant, les patientes en rémission de CEO signalent des effets secondaires persistants à long terme [5]. Les symptômes climatériques et les dysfonctionnements sexuels induits par la chirurgie font partie des plaintes les plus importantes [6]. Des études portant sur des femmes ayant subi une ovariectomie prophylactique ont montré que la plupart d'entre elles font état de symptômes ménopausiques modérés à sévères, même 10 ans après la ménopause chirurgicale [7].

Plusieurs études ont démontré que le traitement hormonal substitutif (THS) est sûr et bénéfique pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et présentant des symptômes ménopausiques [8, 9], et que le THS améliorait la survie globale parmi chez ces femmes. A l'exception des histologies séreuses et endométrioïdes de bas grade avec un lien hormonal supposé (contre-indication théorique (CI)), les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas de CI pour le THS après un CEO. Les différentes recommandations issues des sociétés savantes encouragent leur utilisation chez les femmes avec antécédent de CEO, en particulier chez les patientes de moins de 45 ans [10, 11, 12]. Cependant, en pratique, il n'est pas certain que les gynécologues suivent ces directives, comme l'a montré une récente enquête suédoise [13].

Peu d'études ont exploré les symptômes de la ménopause, la santé sexuelle et la prescription de THS chez les patientes traitées pour un CEO pendant la période post-traitement [14]. A notre connaissance, aucune étude n'a exploré de manière approfondie les plaintes de la ménopause, les symptômes gynécologiques, les troubles de la sexualité et la qualité de vie des patientes en longue rémission après un CEO.

L'objectif de cette étude multicentrique était d'évaluer la présence des principaux symptômes ménopausiques, la santé sexuelle et la prescription de traitement hormonal substitutif parmi les patientes traitées pour un CEO sans rechute depuis au moins trois ans après le traitement de première ligne.

C. Méthodes

1. Conception de l'étude et participantes

Les patientes en rémission d'un CEO éligibles sans rechute ≥3 ans après le traitement de première ligne ont été identifiées à partir de l'étude GINECO " VIVROVAIRE_étape1 " [15]. Les patientes incluses dans l'étude VIVROVAIRE1 ont eu la possibilité de participer à l'étape 2, qui comprenait une consultation gynécologique dédiée avec examen clinique, des prélèvements sanguins et une ostéodensitométrie (Numéro ClinicalTrial.gov : NCT02323568).

2. Recrutement et collecte des données

Les patientes en rémission d'un CEO éligibles ont reçu une note d'informations par leurs oncologues lors de la consultation de suivi. Parmi les 322 participantes incluses dans l'étape 1 de VIVROVAIRE, 166 ont accepté de participer à l'étape 2 et ont bénéficié d'une consultation chez un gynécologue avec des examens complémentaires. Les données médicales des patientes ont été recueillies à partir des dossiers médicaux. Les patientes ont rempli les différents auto-questionnaires (Patients reported outcomes ; PROs). Il s'agissait d'instruments standardisés et validés évaluant la qualité de vie globale (QdV), les symptômes liés à la ménopause, à la santé sexuelle, l'anxiété et la dépression, et les troubles du sommeil.

3. Questionnaires

La qualité de vie et la fatigue ont été mesurées à l'aide des questionnaires "functional assessment of cancer therapy scale" FATC-G, FACT-O (sous-échelle ovarienne) et FACT Fatigue [16, 17]. L'anxiété et la dépression ont été évaluées par l'échelle d'anxiété et de dépression (HADS) [18]. Les troubles du sommeil ont été évalués à l'aide de l'indice de gravité de l'insomnie (ISI) en 7 points [19]. Les paramètres sociodémographiques et le statut économique des participantes ont été obtenus à l'aide d'un questionnaire spécifique adapté du questionnaire "conditions de vie" utilisé dans des enquêtes précédentes [20].

4. Consultation gynécologique

La consultation réalisée par le gynécologue comprenait un questionnaire relatif aux symptômes de la ménopause et à la santé sexuelle, un examen clinique et une ostéodensitométrie. Cette consultation standardisée portait sur les séquelles gynécologiques

à long terme du cancer et de son traitement : effets secondaires à long terme de la chirurgie et de la chimiothérapie, symptômes climatériques (symptômes vasomoteurs, arthralgies, troubles du sommeil et de l'humeur) et troubles sexuels (atrophie vaginale, rétrécissement vaginal, dyspareunie, libido). Les symptômes vasomoteurs (SVM) comprenaient les bouffées de chaleur et/ou les sueurs nocturnes. La ménopause naturelle (MN) a été définie comme l'apparition d'une aménorrhée spontanée >12 mois de menstruation avant le diagnostic du cancer ou par l'évaluation des taux sériques d'estradiol et de FSH pour les femmes en péri ménopause au moment du diagnostic du cancer. Pour les patientes non ménopausées avant l'ovariectomie bilatérale, la ménopause était donc induite par la chirurgie ovarienne radicale (MC). L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) était définie comme une ménopause survenue avant l'âge de 45 ans.

La ménopause étant associée à l'ostéoporose, une ostéodensitométrie a été réalisée chez 145 des participantes. Pour définir l'ostéoporose et l'ostéopénie, nous avons utilisé la définition de l'OMS avec respectivement une densité minérale osseuse T score ≤ -2,5 et T-score < -1 et >-2,5 au niveau du rachis lombaire ou/et du col du fémur [21]. L'apport alimentaire quotidien moyen en calcium a été mesuré en demandant aux patientes de déclarer la quantité d'aliments ingérés le jour précédent. L'apport alimentaire cible en calcium a été fixé à 1200 mg/jour, conformément aux recommandations pour les femmes ménopausées [22]. Un dosage de la vitamine D a été réalisé et présenté en fonction de la zone géographique où vivait la patiente (divisée en 2 parties par la latitude médiane, nord et sud).

Le dosage des taux de lipides sériques et la mesure de la pression artérielle ont également été réalisés dans le cadre de l'évaluation générale de la santé des femmes ménopausées.

5. Objectifs de l'étude

Le premier objectif était de présenter les SVM dans une grande population multicentrique de patientes en rémission d'un CEO. Les autres objectifs étaient de rapporter les troubles sexuels et l'ostéoporose, de comparer les résultats des SVM et de la qualité de vie en fonction de la MC ou de la MN et d'identifier les patientes qui bénéficieraient d'un THS en fonction des symptômes. Nous avons également décrit les symptômes des femmes souffrant d'une IOP, qui sont plus exposées à des conséquences délétères.

6. Déclaration éthique

Les patientes en rémission d'un CEO ont donné leur consentement éclairé écrit avant leur inclusion dans l'étude. Cette étude a été approuvée par le Comité d'éthique du CHU de Caen (Normandie, France, Ref. CPP : 2014-30, N° ID RCB : 2014-A00768-39) ; par le Comité consultatif français pour le traitement des données concernant la recherche et la santé (CCTIRS) et ainsi que par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL).

7. Analyses statistiques

L'analyse descriptive a été réalisée à l'aide du test du Khi-deux ou du test de Fisher pour les variables catégorielles et de tests t sur échantillons indépendants pour les variables continues. Nous avons effectué des analyses de variance après avoir vérifié la distribution normale à l'aide du test de Shapiro-Wilk pour comparer les scores de QdV entre les patientes en rémission d'un CEO avec SVM et sans SVM, en tenant compte des variables sociodémographiques. Les données manquantes pour les éléments constitutifs des scores de qualité de vie ont été traitées conformément aux recommandations publiées [16, 17, 18]. Le logiciel d'analyse statistique (version 9.4 ; SAS Institute Inc., Cary, NC) a été utilisé pour analyser les données.

D. Résultats

1. Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques des patientes en rémission d'un Cancer Epithélial de l'Ovaire (CEO)

Les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques des 166 patientes en rémission d'un CEO sont présentées dans le tableau 1. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des femmes de l'étape 1 et 2 de VIVROVAIRE (données non présentées). Leur âge médian au moment de l'enquête était de 62,1 ans [intervalle 20,8-83,0 ; Q1 :55,7, Q3 :70,3].

La moitié d'entre elles avaient une maladie avancée (stade FIGO III/IV) et 10% présentaient des mutations BRCA 1 ou 2. Toutes les patientes ont été opérées, et 97% ont reçu une chimiothérapie à base de platine et de taxanes. Le délai médian depuis la fin du traitement était de 5,1 ans [intervalle 3,1-24,2 ; Q1:3,6, Q3:7,4]. Depuis la fin de leur traitement anticancéreux, plus de 2/3 des suivis gynécologiques ont été réalisés par des oncologues, 30% par des gynécologues et 3% par des médecins généralistes.

Toutes les patientes en rémission d'un CEO étaient ménopausées et 59 d'entre elles (36%) avaient une MC. L'âge moyen des patientes ayant eu une ménopause chirurgicale était de 44.1 ans (e.t = 8.5) [min 15.5 ; max 56.8], 28 patientes avaient subi une ovariectomie bilatérale avant 45 ans dont 17 avant 40ans.

Tableau 1 Caractéristiques sociodémographiques, cliniques et biologiques des patientes

	Total N=166	***Symptômes vasomoteurs*** [a] **n=85 (52)**	**Absence de SVM**[a] **n=79 (48)**	***p*-value** [b]
Âge à la fin du traitement du cancer	**55.8 ±11.5**	**52±11.5**	**60±10.1**	**<.0001**
Moyenne ± e.t ; (ans) [intervalle]	[16-79]	[16-74]	[16-79]	
Délai écoulé depuis la fin du traitement	5.8±2.9	5.6 ±2.5	6.1±3.3	N.S
Age lors de l'étude Moy. ± e.t (ans)	**62 ±11**	**58 ±11**	**66 ± 9**	**<.0001**
Niveau d'éducation élevé n (%) [c]	97 (58)	46 (54)	51 (65)	<.02
Stade FIGO n (%)				
I / II	85(52)	45(54)	39 (51)	
III/IV	78 (48)	39 (46)	38 (49)	N.S
Inconnu	3	1	2	
Histologie& grade n (%)[d]				
Séreuses	85 (52)	44(52)	41 (52)	
Séreuses de bas grade	*35 (22)*	*17*	18	
Séreuses de haut grade	47 (28)	26	21	
Inconnu	3(2)	1	2	
Endométrioïdes	30 (18)	19 (22)	10 (13)	
Endométrioïdes G1	5(3)	3 (4)	2 (3)	N.S
Endométrioïdes G2&3	25 (15)	16 (18)	8 (9)	
Cellules claires	34(21)	17 (20)	17 (22)	
Mucineuse	8(5)	3 (4)	5 (6)	
Indifférenciés	5(3)	1(1)	4(5)	
Autres	3(2)	1 (1)	2 (3)	
Chirurgie avec ovariectomie bilatérale	166 (100)	85 (100)	79 (100)	N.S
Chimiothérapie	161 (97)	82 (96)	77(97)	N.S
Ménopause chirurgicale	**59 (36)**32	**41 (48)**	**18 (20)**	**<.001**
Indice de Masse Corporelle ≥30$^{kg\,m-2}$	32(19)	15(17)	17 (22)	N.S
Prise de poids depuis le cancer	**79 (48)**	**48 (61)**	**31 (39)**	**0.03**
Tour de taille (TT), cm [e]	86.2 ± 14.2	86.2 ±14.8	86.2 ±13,5	N.S
Tour de hanches (TH), cm [e]	102.3 ±12.0	102.4 ±12.8	102.3 ±11.3	N.S
TT/TH [e]	0.84 ± 0.8	0.84 ± 0.8	0.84 ± 0.8	N.S
Tour de taille ≥88cm [e]	63 (41)	33 (20)	30 (18)	N.S
LDL-c, g/L [f]	1.3±0.7	1.3±0.7	1.4±0.7	N.S
Triglycerides, g/L [f]	1.1±0.8	1.2±0.8	1.1±0.8	N.S
Pression artérielle systolique, mm Hg	131.2 ±20.7	129.3 ±19.3	133.0±21.9	N.S
Tension artérielle diastolique, mm Hg	78.5 ±10.3	78.3 ±10.2	78.6 ±10.5	N.S
Hypertension [g]	51 (30)	22 (26)	29 (37)	N.S
Tabagisme	46 (28)	22 (26)	24 (30)	N.S
Activité physique (AP)	112 (67)	58 (68)	54 (68)	N.S
AP selon les critères de l'OMS [h]	83 (50)	42 (49)	41 (52)	N.S

Abréviations : SMV : Symptômes vasomoteurs ; NS : non significatif ; et : écart-type ; FIGO, Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique ; OMS : Organisation mondiale de la santé.

a Données manquantes (DM) parmi les symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur ou/et sueurs nocturnes) = 2.

b Les valeurs p sont basées sur des tests t d'échantillons indépendants pour les variables continues et le test du χ 2 ou les tests exacts de Fisher pour les variables catégorielles.

c Niveau d'études élevé = baccalauréat, université ou études supérieures.

d DM parmi Histologie et grade = 1.

e DM parmi le tour de taille/de hanche = 12.

f MD parmi les taux de lipides sériques = 21.

g Hypertension = pression artérielle systolique ≥ 140 mm Hg ou pression artérielle diastolique ≥ 90 mm Hg ou traitement pour l'hypertension.

h Au moins 3 jours d'activité physique d'intensité vigoureuse pendant au moins 25 min/jour ou 5 jours ou plus d'activité physique d'intensité modérée pendant au moins 30 min/jour.

2. Obésité, facteurs de risque cardio-vasculaire

En ce qui concerne le profil métabolique, 63 (38%) femmes présentaient une obésité abdominale (tour de taille > 88 cm) et parmi elles aucune n'avait reçu de THS après leur cancer. Six patientes (4 %) avaient des valeurs de LDL supérieures au seuil de leur catégorie de risque cardio-vasculaire et 35 (21 %) avaient des taux de triglycérides supérieurs à 1,5 g/L (données non présentées). Seulement vingt-six patientes avaient un traitement hypolipidémiant. L'obésité abdominale était associée à des taux de triglycérides élevés ($p < 0,01$). Cinquante et une patientes présentaient une hypertension, dont 28 étaient traitées par des médicaments antihypertenseurs. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le type de ménopause (MN, MC, IOP) et les taux de lipides sériques ou la pression artérielle.

3. Santé osseuse

L'ostéodensitométrie réalisée chez 145 patientes a montré que 21 (14%) d'entre elles souffraient d'ostéoporose et 73 (50%) d'ostéopénie. Sept patientes ont signalé une fracture ostéoporotique. Parmi les 20 patientes âgées de moins de 50 ans au moment de l'étude qui ont bénéficié d'une ostéodensitométrie, 2 (10 %) souffraient d'ostéoporose et 6 (30 %) d'ostéopénie. La moitié des patientes présentaient une carence en vitamine D, avec un pourcentage plus élevé pour celles qui vivaient dans le nord de la France (57 % contre 35 % pour celles qui vivaient dans le sud, $p = 0,01$). Quatre-vingt-huit pour cent des patientes ont déclaré un apport en calcium inférieur aux recommandations quotidiennes [22], 27 % en consommaient moins de 600 mg/jour et l'apport quotidien moyen en calcium était de 841 mg/j (écart-type (ET) = 340). Cependant seulement 9% des patientes recevaient une supplémentation en vitamine D et 4 % (n = 6) étaient sous bisphosphonates.

4. Comparaison entre les sous-groupes de patientes en rémission d'un CEO

a) Patientes avec ou sans symptôme vasomoteur

Les patientes en rémission d'un CEO avec SVM avaient un niveau d'éducation plus faible et étaient plus jeunes que ceux sans SVM ($p < .0001$, différence moyenne de 8 ans) (tableau1). Nous avons également observé une augmentation plus importante de la prise de poids depuis le cancer chez les patientes atteintes de SVM (61%) que chez ceux sans SVM (39%) ($p < .03$) (tableau1) mais pas du rapport taille/hanche. Le score moyen d'insomnie était plus élevé chez les patientes avec SVM que chez ceux sans SVM ($p < 0,03$). Cependant, la différence ne restait plus significative après ajustement sur l'âge et le niveau d'éducation. Quarante pour cent ($n = 66$) des patientes en rémission d'un CEO de notre étude étaient anxieuses et 19 % ($n = 31$) déprimées. Ni l'anxiété ni la dépression n'étaient associées au SVM, que ce soit sous forme continue ou catégorielle. Les différents domaines de la qualité de vie et de l'état émotionnel étaient similaires entre les deux groupes (S1).

S1Tableau sup1 Qualité de vie des patientes en fonction des symptômes vasomoteurs (SVM).

	SVM n= 85 (52)	Absence de SVM n=79 (48)	*p*-value [c]	*p*-value[d]
QdV Globale [a] Score total du FACT-G Score intervalle 0-108	Moy. ± e.t. 72.5 ±14.2	Moy. ± e.t. 75.6 ±13.3	 NS	
Bien-être physique Score intervalle 0-28	21.9 ±5.1	23.3 ± 5.1	 NS	
Bien-être social/familial Score intervalle 0-28	17.2 ± 5.1	17.4 ±5.8	 NS	
Bien-être émotionnel Score intervalle 0-24	17.0 ±4.0	17.8 ±4.1	 NS	
Bien-être fonctionnel Score intervalle 0-28	16.7 ±4.1	17.6 ±5.1	 NS	
Sous-échelle QdV ovaire Total FACT-O Score intervalle 0-100	70.2 ±10.7	72.3 ± 11.0	 NS	
État émotionnel (HADS)[b] Anxiété Score intervalle 0-21	 10.3 ± 2.6	 9.7 ± 2.7	 NS	
Dépression Score intervalle 0-21	9.1 ± 1.7	9.0 ± 1.6	NS	
Fatigue [a] Total score FACT-F Score intervalle 0-52	 38.5 ±10.6	 40.5 ±9.0	 NS	
Troubles du sommeil (ISI)				
Insomnie [b] Score interval 0-28	11.6 ± 6.5	9.3 ±6.4	<.03	**NS**

<u>Abréviations</u> : NS : non significatif ; CEO : cancer épithélial de l'ovaire, QdV : Qualité de vie, FACT-F : Functional Assessment of Chronic Therapy-Fatigue subscale, Fact-G: General Functional Assessment of Cancer Therapy, FACT-O: Functional Assessment of Chronic Therapy-Ovarian subscale, ISI: Insomnia Severity Index, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale,

[a] Un score plus faible indique une diminution des dimensions de la qualité de vie ou un niveau élevé de fatigue.

[b] Un score plus élevé indique une plus grande anxiété, une dépression ou des difficultés de sommeil plus importantes.

b) Comparaisons entre les patientes en rémission d'un CEO avec ménopause chirurgicale (MC) et ménopause naturelle (MN)

Cinquante-deux pour cent des patientes ont rapporté des SVM avec des bouffées de chaleur pour 47 % d'entre elles ou/et des sueurs nocturnes pour 32 % d'entre elles. Soixante-douze

pour cent des patientes avec MC présentaient au moins un SVM, contre 41 % des femmes avec MN (p < 0,001). En effet, 70 % des patientes avec MC se plaignaient de bouffées de chaleur, contre 35 % des patientes avec MN (p < 0,0001). Les patientes avec MC étaient trois fois plus susceptibles de se plaindre de maux de tête que celles atteintes de MN (p < 0,0001). Le tableau 2 compare les SVM et la santé sexuelle entre les patientes avec MC ou avec MN.

Tableau 2 **Comparaison des symptômes vasomoteurs et de la santé sexuelle entre les patientes en rémission d'un CEO avec ménopause chirurgicale et ménopause naturelle.**

	Total n=166	**Ménopause chirurgicale n=59 (36)**	**Ménopause naturelle n=107 (64)**	**p-value [a]**
Symptômes vasomoteurs [b]	85 (52)	41 (72)	44 (41)	**p <.001**
bouffées de chaleur	78(47)	40 (70)	38 (35)	**p <.0001**
sueurs nocturnes	53 (32)	27 (47)	26 (24)	**p<.01**
Autres symptômes de la ménopause				
Arthralgies	103 (62)	29 (51)	74 (69)	N.S
Céphalées	43 (26)	26 (46)	17 (16)	**p <.0001**
Santé sexuelle				
Diminution du désir sexuel [c]	88 (65)	38 (78)	50 (57)	**<.02**
Sexuellement active [d]	74 (45)	35 (60)	39 (36)	**<.003**
Dyspareunie chez 74 Pts sexuellement actives	23 (32)	13 (37)	10 (26)	N.S
Absence de vie sexuelle conséquente au cancer parmi 88 Pts non sexuellement actives	39 (44)	15 (65)	24 (37)	**<.02**
Atrophie vaginale	67 (40)	22 (37)	45 (42)	N.S
Sécheresse vaginale	80 (63)	34 (71)	46 (57)	N.S
Gel lubrifiant	35 (27)	18 (39)	17 (20)	**<.02**
Thérapie par ovules vaginaux	22 (17)	8 (17)	14 (17)	N.S

Abréviations : NS : non significatif ; CEO : cancer ovarien épithélial. Pts : Patientes

[a] Les valeurs p sont basées sur le test du χ 2 ou le test exact de Fisher.

[b] Données manquantes (DM) = 2.[c] DM = 30.[d] DM = 4.

Les femmes atteintes d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) se plaignaient plus souvent de symptômes vasomoteurs (79 % contre 46 %, p < 0,001), de bouffées de chaleur (75 % contre 42 %, p < 0,001) et de maux de tête (61 % contre 19 %, p < 0,001) que les autres patientes.

Deux tiers des patientes en rémission d'un CEO présentaient une baisse de la libido. Les patientes avec MC avaient une baisse de libido plus importante que celles avec MN (p < 0,02). Les femmes atteintes d'IOP se plaignaient d'une baisse de libido encore plus importante que les autres patientes (88 % contre 60 % p < 0,01). Lors de l'étude, près de la moitié des patientes étaient sexuellement actives. Parmi celles sexuellement actives (pénétration vaginale), 1/3 se sont plaintes de dyspareunie. Parmi les 88 patientes n'ayant pas d'activité sexuelle, les antécédents de cancer étaient la raison de la non-activité dans 2/3 des patientes en rémission avec MC et dans moins de 40% des patientes en rémission avec MN (p < .02). Alors que la majorité des patientes se plaignaient de sécheresse vaginale, peu d'entre elles utilisaient des traitements topiques tels que le gel lubrifiant (27%) ou les ovules vaginaux (17%). L'utilisation de traitements topiques était similaire quel que soit le médecin ayant effectué le suivi gynécologique (oncologues, gynécologues ou médecins généralistes) (données non présentées). Parmi les patientes avec MC, les patientes avec SVM avaient un bien-être fonctionnel plus faible que celles sans SVM, (p < .001). Les autres domaines de la qualité de vie, l'insomnie et l'état émotionnel étaient similaires entre les deux sous-groupes (S2).

Tableau supplémentaire 2. Qualité de vie chez les patientes en rémission d'un CEO ayant subi une ménopause chirurgicale en fonction des symptômes vasomoteurs.

Total n=57	***Symptômes vasomoteurs* n= 41 (72)**	**Absence de SVM n=16 (28)**	**p-value [c]**
QdV Globale [a]	Moy. ± e.t	Moy. ± e.t	
Score total FACT-G (Score intervalle 0-108)	71 ± 15	77 ± 11	NS
Bien-être physique (Score intervalle 0-28)	21 ± 5	23 ± 6	NS
Bien-être social/familial (Score intervalle 0-28)	16 ± 6	18 ± 3	NS
Bien-être émotionnel (Score intervalle 0-24)	17 ± 4	16 ± 5	NS
Bien-être fonctionnel (Score intervalle 0-28)	**16 ± 5**	**21 ± 3**	**p <.001**
Sous-échelle QdV ovaire Total FACT-O (Score range 0-100)	68 ± 12	70 ± 11	NS
Etat émotionnel (HADS)[b]			
Anxiété (Score intervalle 0-21)	11 ± 3	11 ± 3	NS
Dépression (Score intervalle 0-21)	9 ± 8	9 ± 8	NS
Fatigue [a] **Score total FACT-F** (Score range 0-52)	*36± 11*	40 ± 9	NS
Trouble du sommeil (ISI) Insomnie [b] (Score range 0-28)	*9 ± 7*	13 ± 7	p= 0.08

Abréviations : NS: non significatif ; CEO : cancer épithélial de l'ovaire, QdV : Qualité de vie, FACT-F: Functional Assessment of Chronic Therapy-Fatigue subscale, Fact-G: General Functional Assessment of Cancer Therapy, FACT-O: Functional Assessment of Chronic Therapy-Ovarian subscale, ISI: Insomnia Severity Index, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale,

[a] Un score plus faible indique une diminution des dimensions de la qualité de vie ou un niveau élevé de fatigue.

[b] Un score plus élevé indique une plus grande anxiété, une dépression ou des difficultés de sommeil plus importantes.

[c] p values ajustées pour l'âge, le niveau d'éducation (analyse de la variance).

5. Traitement hormonal substitutif (THS)

Quarante-deux patientes avec une MN avaient bénéficié d'un THS avant le diagnostic du cancer (24 ont reçu un traitement combiné œstroprogestatif (TEP), 10 un œstrogène seul (TE), 4 un progestatif seul (TP) et 2 ont reçu un traitement non spécifié), 30 l'avaient interrompu

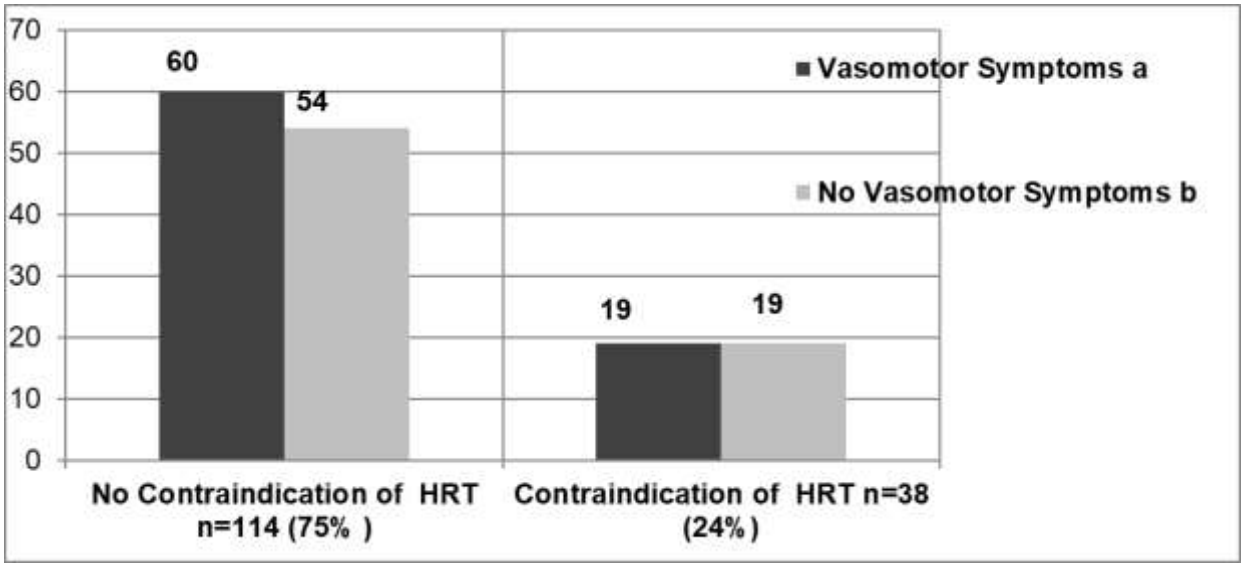
avant le diagnostic du cancer (12 avec SVM) et 11 l'ont arrêté au moment du diagnostic (5 avec SVM). Parmi ces 42 patientes, 17 (40%) ont déclaré un SVM au moment de l'enquête.

Neuf patientes avec MC avaient bénéficié d'une prescription de THS après le diagnostic de cancer (4 TEP et 5 ET). Parmi elles, 4 avaient une CI théorique associée à leur type histologique (tumeur hormono-sensible). Ces patientes étaient particulièrement jeunes (15, 29, 33 et 38 ans). Parmi les 9 patientes traitées par THS après le cancer, 2 des patientes avec CI théorique avaient interrompu leur traitement avant l'étude.

Au moment de l'étude, 7 patientes en rémission d'un CEO bénéficiaient d'un THS, parmi elles 3 ont déclaré un SVM. Huit (6 MN et 2 MC) bénéficiaient d'un THS, mais la date de début et de fin du traitement était inconnue.

Au total, 107 patientes n'ont jamais bénéficié d'un THS, dont 59 qui se plaignaient de SVM et (48 avec une MC). Parmi les 85 patientes avec SVM, 80 (94%) (38 MC et 42MN) n'ont pas bénéficié de THS après leur traitement anticancéreux et 75% n'avaient pas de contre-indication au THS. La figure 1 montre les patientes en rémission d'un CEO sans THS au moment de l'étude en fonction de la présence ou non de contre-indication théorique à ce traitement.

Figure1 : Contre-indication théorique ou non au THS parmi les patientes en rémission d'un CEO sans THS.



a : 79 pts (51%) avec des symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur et/ou sueurs nocturnes) et sans THS lors de l'étude ; b : 73 patientes (49%) sans symptômes vasomoteurs (bouffées de chaleur et/ou sueurs nocturnes) et sans THS lors de l'étude.

E. Discussion

Plus de la moitié des patientes en rémission d'un CEO présentaient des symptômes vasomoteurs (SVM) plus de trois ans après la fin de leur traitement. Alors que les SVM étaient plus fréquents lorsque la ménopause était induite par une intervention chirurgicale (72%), très peu de ces patientes avaient accès à un THS même lorsqu'il était indiqué. Les principaux symptômes vasomoteurs (SVM) chez ces patientes étaient les bouffées de chaleur (47%) et les sueurs nocturnes (32%). Dans la littérature, la fréquence des SVM est particulièrement élevée chez les jeunes femmes atteintes d'insuffisance ovarienne prématurée [6, 7, 23]. Dans note étude, les SVM étaient plus fréquents chez les patientes dont la ménopause était chirurgicale que chez celles ayant une MN. Conformément à cette constatation, des études antérieures ont montré que la MC était associée à un plus grand nombre de SVM et à un impact négatif plus important sur la qualité de vie [25, 26]. Cependant dans notre étude, ni la MC, ni la présence de SVM n'était pas associée à une moins bonne qualité de vie, ceci s'explique peut-être par le délai entre la fin de traitement et les questionnaires et à une possible adaptation des patientes à ces symptômes.

Des études antérieures ont montré que l'obésité abdominale était favorisée par la chute hormonale liée à la ménopause. Alors que le THS n'a pas d'effet négatif sur le poids corporel, il diminue l'accumulation de graisse abdominale [27]. Dans notre étude, une majorité de patientes avait un périmètre abdominale supérieur à la normale. Dans une récente cohorte française de suivi de femmes, la fréquence de l'obésité abdominale mesurée par le diamètre de la taille était bien inférieure à celle relevée dans notre étude, avec une valeur de 42% [28]. L'augmentation du périmètre de la taille et du rapport taille/hanche (T/H) sont des marqueurs de résistance à l'insuline et des facteurs de risque de maladies cardio-vasculaires. Une augmentation du tour de taille a déjà été rapportée chez les patientes avec IOP et constitue un facteur de risque d'événements cardio-vasculaires [29]. Ce constat, associé aux valeurs anormales des fractions lipidiques chez 24 % des patientes, souligne le fait que ces femmes ont besoin d'une prise en charge approfondie de leurs facteurs de risque cardio-vasculaire. Les patientes en rémission d'un CEO se plaignant de SVM étaient plus jeunes et avaient pris plus de poids depuis la fin de leur traitement. Si nos résultats confirment le lien entre prise de poids et SVM, l'association hypothétique entre SVM et tour de taille élevé n'a pas été confirmée.

Par ailleurs, dans notre étude, 18% des patientes en rémission d'un CEO présentaient une ostéoporose, soit une prévalence similaire à celle de la population générale à la ménopause [21]. En revanche, deux des 20 plus jeunes patientes (<50 ans) avec MC présentaient une ostéoporose mais n'étaient pas traitées pour cela. Par ailleurs, même si aucune association n'a pu être établie avec l'ostéoporose, la moitié des patientes en rémission d'un CEO présentait une carence en vitamine D, notamment celles résidant dans le nord de la France. L'apport quotidien en calcium était très inférieur aux 1000/1200 mg/jour recommandés [22] et 27% des répondantes consommaient moins de 600 mg/jour. Ce résultat est similaire à celui d'une étude précédente menée en France sur la consommation de calcium dans la population générale [30]. Très peu de patientes (n = 6) étaient supplémentées en calcium et en vitamine D malgré leur carence. Ces résultats démontrent la nécessité de renforcer les mesures préventives contre l'ostéoporose au cours du suivi à long terme. Les femmes atteintes d'IOP ont un risque de développer de l'ostéoporose à un plus jeune âge si elles ne sont pas traitées par THS et devraient également faire l'objet d'une surveillance attentive de leur apport en calcium et de leur taux de vitamine D. La ménopause a également été associée à des problèmes gynécologiques tels que la sécheresse et l'atrophie vaginale, qui sont causés par une diminution des niveaux d'œstrogènes et d'androgènes [6, 23]. Cependant, seul un quart des femmes utilisait un gel lubrifiant et 17% des ovules vaginaux. Deux tiers des patientes en rémission d'un CEO ont signalé une baisse de leur libido, en particulier celles avec MC. Parmi les femmes non sexuellement actives, la moitié a déclaré ne plus avoir d'activité sexuelle à cause de leur cancer, et les patientes avec MC étaient plus touchées. Un tiers des femmes sexuellement actives au moment de l'étude ont signalé une dyspareunie. Des études précédentes ont également rapporté des conséquences négatives sur la santé sexuelle chez les femmes ayant subi une ovariectomie sans THS, avec une diminution de la libido et un risque d'anorgasmie multiplié par 3 [25, 26]. Les patientes avec MC se plaignaient davantage de maux de tête et avaient une vie sexuelle plus perturbée. Parmi ces patientes, celles qui rapportaient des SVM avaient un bien-être fonctionnel moins bon que celles qui n'étaient pas atteintes de SVM ($p < 0,001$). Une étude menée chez des femmes présentant des mutations BRCA 1 et 2 dans le cancer du sein a montré que la MC était associée à des SVM modérés ou sévères et à une altération de la santé sexuelle [7].

Peu de nos patientes ont bénéficié d'un THS, même si elles présentaient des SVM sévères. Le THS peut diminuer la résistance à l'insuline et prévenir le diabète de type 2 comme l'ont

montré des essais randomisés et des études observationnelles [31, 32]. En plus d'améliorer les symptômes du climatère, il peut contribuer à réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaires chez les femmes atteintes d'IOP [33]. Le THS a également été associé à une diminution significative de la mortalité chez les femmes traitées entre 50 et 60 ans dans des essais randomisés [34]. Plusieurs études ont démontré la sécurité du THS chez les femmes ayant été traitées pour un CEO sans augmentation du risque de rechute [8, 9, 35, 36].

Dans un essai contrôlé randomisé avec un suivi médian de 19 ans, Eeles et al. avaient observé une amélioration de la survie globale chez les patientes en rémission d'un CEO recevant un THS par rapport à celles n'en recevant pas [9]. Ces résultats ont également été reproduits dans une étude longitudinale suédoise qui a montré que le THS avait un impact positif sur la survie à 5 ans chez les patientes qui le recevaient après le traitement d'un CEO [35]. Par ailleurs, une récente méta-analyse a démontré l'absence d'association entre l'utilisation du THS et l'augmentation du risque de décès dans le CEO [8]. Elle a même démontré une réduction de l'incidence du risque cardio-vasculaire et de la déminéralisation osseuse [26]. Ceci est en accord avec l'augmentation du risque de morbidité et de mortalité, en particulier des maladies cardio-vasculaires, chez les femmes atteintes d'IOP, surtout après une ovariectomie [33].

L'exercice physique peut aider à prévenir les événements cardio-vasculaires et l'ostéoporose. Dans notre série, environ 70 % des femmes ont déclaré au moins une activité physique et la moitié d'entre elles avaient un niveau d'activité conforme aux critères de l'OMS. Cela correspond aux résultats d'une enquête récente en France où 63% des françaises âgées de 65 ans ou plus ont déclaré une activité physique selon les critères de l'OMS et 68% chez les 45-65 ans [38].

Il a également été constaté que le THS améliorait les SVM chez les patientes en rémission d'un CEO et aidait à gérer les troubles sexuels [8]. Le THS est recommandé pour les patientes en rémission d'un CEO présentant des adénocarcinomes séreux et endométrioïdes de haut grade, mucineux et à cellules claires [39]. En revanche, elle n'est pas recommandée pour celles avec adénocarcinomes séreux et endométrioïdes de bas grade liés aux hormones, bien que cette CI soit entièrement théorique. Pour ces dernières, le bénéfice/risque de la prescription d'un THS doit être discuté avec les patientes. En effet, dans notre série, 4 jeunes patientes bénéficiaient d'un THS malgré cette CI théorique. Des recommandations récentes encouragent la prescription d'un THS, en particulier chez les patientes avec MC <45 ans [10, 12]. Cependant, malgré ces recommandations, les gynécologues sont inquiets de prescrire un

THS à des patientes ayant été traitées d'un CEO [13, 40]. Dans une étude grecque basée sur un questionnaire anonyme, 52% des gynécologues répondants ont déclaré qu'ils ne prescrivaient pas de THS aux patientes traitées d'un CEO par crainte de favoriser une récidive [40].

Notre étude est la première à évaluer les SVM à long terme chez les patientes en rémission d'un CEO plus de 3 ans après la fin de leur traitement avec une consultation gynécologique dédiée (avec un compte-rendu standardisé avec peu de données manquantes sur la sexualité et les symptômes ménopausiques) et des questionnaires validés. Néanmoins, elle présente certaines limites puisqu'elle est transversale, n'a pas inclus de bilan pré-diagnostic et n'a pas eu de suivi. De plus, l'étude ne comportait pas de questionnaire d'auto-évaluation spécifique aux symptômes de la ménopause mais une évaluation clinique et un entretien avec un gynécologue.

En conclusion, les SVM et les troubles sexuels chez les patientes en rémission d'un CEO sont sous-estimés. Le suivi à long terme de ces patientes devrait être renforcé, en particulier chez les jeunes patientes avec MC qui présentent des symptômes plus sévères. La recommandation habituelle chez les femmes atteintes d'IOP (à l'exception des tumeurs hormono-sensibles) est de prescrire un THS jusqu'à l'âge moyen de la ménopause qui est de 51 ans aux USA et en France. Pour les patientes souffrant de MN et présentant une CI quelconque au THS et des plaintes de SVM, les bénéfices/risques doivent être discutés sur la même base que pour la population féminine générale. Malgré sa sécurité, le THS est encore sous-prescrit à la fin du traitement du cancer. La santé osseuse de ces patientes à risque d'ostéoporose doit aussi faire l'objet d'une attention particulière avec une densitométrie osseuse systématique, et dosage du taux de vitamine D. Les patientes en rémission d'un CEO devraient bénéficier d'un suivi gynécologique à long terme axé sur les effets secondaires persistants de leur traitement. De plus, des soins oncologiques de support concernant l'oncosexualité, l'alimentation et l'activité physique devraient leur être proposés. Les oncologues, les médecins généralistes et les gynécologues doivent être davantage sensibilisés à la nécessité de prendre en charge les symptômes de la ménopause chez ces patientes. Un résumé de la prévention et de la gestion des symptômes ménopausiques est proposé dans le tableau 3.

Tableau3 : Résumé de la prévention et de la gestion des symptômes de la ménopause chez les patientes en rémission d'un CEO.

	Traitement hormonal substitutif (THS)	**Prévention et traitement de l'ostéoporose**	**Prévention cardio-vasculaire**
Patientes en rémission d'un cancer épithélial de l'ovaire (CEO) présentant une insuffisance ovarienne prématurée (IOP)	➢ Hautement recommandé jusqu'à l'âge naturel de la ménopause, puis en fonction des symptômes du climatère, sauf pour les tumeurs hormonosensibles (histologies séreuses et endométrioïdes de bas grade).	➢ Apport de calcium supérieur à 1000/1500mg/jour ➢ Mesure de la vitamine D et substitution si nécessaire ➢ Densitométrie osseuse (DMO) systématique ➢ Activité physique	➢ Alimentation saine ➢ Activité physique ➢ Maintien d'un indice de masse corporelle (IMC) normal ➢ Suivi des fractions lipidiques et de la glycémie ➢ Arrêt du tabac ➢ Limitation de la consommation d'alcool
Patientes en rémission d'un (CEO) de plus de 50 ans	Indiqué pour traiter les symptômes du climatère et l'ostéoporose chez les femmes jusqu'à 60 ans ou dans les 10 ans suivant un âge normal de la ménopause. ➢ En cas d'abstention du THS, les œstrogènes vaginaux ne sont pas contre-indiqués et aident à atténuer les symptômes urogénitaux.	➢ DMO recommandée en cas de facteurs de risque d'ostéoporose (antécédents familiaux de fracture ostéoporotique, traitement aux stéroïdes, tabagisme). ➢ En cas d'ostéoporose : Apport de calcium supérieur à 1000/1500mg/jour ➢ Mesure de la vitamine D et substitution si nécessaire ➢ Activité physique	

F. References

1. Jayson G.C., Kohn E.C., Kitchener H.C., Ledermann J.A.: Ovarian cancer. Lancet 2014; 384: pp. 1376-1388.

2. Cowppli-Bony A., Uhry Z., Remontet L., et. al.: Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989–2013. Partie1-Tumeurs solides, 1989–2013.Partie 1-Tumeurs solides Saint-Maurice.2016.Institut de veille sanitairepp. 274. http://invs.santepubliquefrance.fr/ (January 9, 2021date last accessed)

3. Lheureux S., Gourley C., Vergote I., Oza A.M.: Epithelial ovarian cancer. Lancet 2019 Mar 23; 393: pp. 1240-1253. PMID: 30910306

4. Gorodnova T.V., Sokolenko A.P., Kuligina E., Berlev I.V., Imyanitov E.N.: Principles of clinical management of ovarian cancer. Chin Clin Oncol. 2018; 7: pp. 56.

5. Ahmed-Lecheheb D., Joly F.: Ovarian cancer survivors' quality of life: a systematic review. J. Cancer Surviv. 2016; 10: pp. 789-801.

6. Faubion S.S., Kuhle C.L., Shuster L.T., Rocca W.A.: Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. Climacteric 2015; 18: pp. 483-491.

7. Stuursma A., van Driel C.M.G., Wessels N.J., de Bock G.H., Mourits M.J.E.: Severity and duration of menopausal symptoms after risk-reducing salpingo-oophorectomy. Maturitas 2018; 111: pp. 69-76.

Voir la sourceLien référence

8. Li D., Ding C.Y., Qiu L.H.: Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Gynecol. Oncol. 2015; 139: pp. 355-362.

9. Eeles R.A., Morden J.P., Gore M., et. al.: Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. J. Clin. Oncol. 2015; 33: pp. 4138-4144.

10. Sénéchal C., Akladios C., Bendifallah S., Ouldamer L., Lecuru F., Rousset-Jablonski C.: Follow-up of patients treated for an epithelial ovarian cancer, place of hormone replacement therapy and of contraception: Article drafted from the French Guidelines in oncology entitled "Initial management of patients with epithelial ovarian cancer" developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa. Gynecol Obstet Fertil Senol. 2019; 47: pp. 250-262.

11. Rees M., Angioli R., Coleman R.L., et. al.: European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. Maturitas 2020; 134: pp. 56-61.

12. Sinno A.K., Pinkerton J., Febbraro T., et. al.: Hormone therapy (HT) in women with gynecologic cancers and in women at high risk for developing a gynecologic cancer: a Society

of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement: this practice statement has been endorsed by the North American Menopause Society. Gynecol. Oncol. 2020; 157: pp. 303-306.

13. Halldorsdottir S., Dahlstrand H., Stålberg K.: Gynecologists are afraid of prescribing hormone replacement to endometrial/ovarian cancer survivors despite national guidelines-a survey in Sweden. Ups. J. Med. Sci. 2018; 123: pp. 225-229.

14. Whicker M., Black J., Altwerger G., Menderes G., Feinberg J., Ratner E.: Management of sexuality, intimacy, and menopause symptoms in patients with ovarian cancer. Am. J. Obstet. Gynecol. 2017; 217: pp. 395-403.

15. Joly F., Ahmed-Lecheheb D., Kalbacher E., et. al.: Long-term fatigue and quality of life among epithelial ovarian cancer survivors: a GINECO case/control VIVROVAIRE I study. Ann. Oncol. 2019; 30: pp. 845-852.

16. Cella D.F., Tulsky D.S., Gray G., et. al.: The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. J. Clin. Oncol. 1993; 11: pp. 570-579.

17. Smith E., Lai J.S., Cella D.: Building a measure of fatigue: the functional assessment of chronic illness therapy fatigue scale. PM R 2010; 2: pp. 359-363.

18. Zigmond A.S., Snaith R.P.: The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr. Scand. 1983; 67: pp. 361-370.

19. Bastien C.H., Vallières A., Morin C.M.: Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. Sleep Med. 2001; 2: pp. 297-307. doi:10.1200/JCO.2002.20.1.73

20. Gernier F., Joly F., Klein D., Mercier M., Velten M., Licaj I.: Cancer-related fatigue among long-term survivors of breast, cervical, and colorectal cancer: a French registry-based controlled study. Support Care Cancer 2020; 28: pp. 5839-5849.

21. Wade S.W., Strader C., Fitzpatrick L.A., Anthony M.S., O'Malley C.D.: Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries. Arch. Osteoporos. 2014; 9: pp. 182.

22. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2010; 17: pp. 25-56.

23. Nelson H.D.: Menopause. Lancet. 2008; 371: pp. 760-770.

25. Rhodes J.C., Kjerulff K.H., Langenberg P.W., Guzinski G.M.: Hysterectomy and sexual functioning. JAMA 1999; 282: pp. 1934-1941.

26. Hinds L., Price J.: Menopause, hormone replacement and gynaecological cancers. Menopause Int. 2010; 16: pp. 89-93.

27. Davis S.R., Castelo-Branco C., Chedraui P., et. al.: Understanding weight gain at menopause. Climacteric 2012; 15: pp. 419-429.

28. Matta J., Zins M., Feral-Pierssens A.L., Carette C., Ozguler A., Goldberg M., et. al.: Overweight, obesity and cardiometabolic risk factors prevalence in France: the CONSTANCES cohort. BEH 2016; 35–36: pp. 640-646.

29. Daan N.M., Muka T., Koster M.P., et. al.: Cardiovasecular risk in women with premature ovarian insufficiency compared to premenopausal women at middle age. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016; 101: pp. 3306-3315.

30. Fardellone P., Cotté F.E., Roux C., Lespessailles E., Mercier F., Gaudin A.F.: Calcium intake and the risk of osteoporosis and fractures in French women. Joint Bone Spine 2010; 77: pp. 154-158.

31. de Lauzon-Guillain B., Fournier A., Fabre A., et. al.: Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort. Diabetologia 2009; 52: pp. 2092-2100.

32. Margolis K.L., Bonds D.E., Rodabough R.J., et. al.: Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. Diabetologia 2004; 47: pp. 1175-1187.

33. Parker W.H., Feskanich D., Broder M.S., et. al.: Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. Obstet. Gynecol. 2013; 121: pp. 709-716.

34. Benkhadra K., Mohammed K., Al Nofal A., et. al.: Menopausal hormone therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015; 100: pp. 4021-4028.

35. Mascarenhas C., Lambe M., Bellocco R., et. al.: Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival. Int. J. Cancer 2006; 119: pp. 2907-2915.

36. Saeaib N., Peeyananjarassri K., Liabsuetrakul T., Buhachat R., Myriokefalitaki E.: Hormone replacement therapy after surgery for epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 1: CD012559. Published 2020 Jan 28

38. https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/382510/france-eng.pdf (date last accessed: January 9, 2021)

39. Rousset-Jablonski C., Selle F., Adda-Herzog E., et. al.: Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumours: guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancers. Eur. J. Cancer 2019; 116: pp. 35-44.

40. Vavilis D., Chatzigeorgiou K., Goulis D., et. al.: Hormonal replacement therapy in ovarian cancer survivors: a survey among Greek gynecologists. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2011; 32: pp. 538-541.

Article publié dans la revue Gynecologic Oncology « Menopausal symptoms in epithelial ovarian cancer survivors: a GINECO VIVROVAIRE2 study »

Contents lists available at ScienceDirect

Gynecologic Oncology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ygyno

Menopausal symptoms in epithelial ovarian cancer survivors: a GINECO VIVROVAIRE2 study

F. Gernier [a,b,*], A. Gompel [c], C. Rousset-Jablonski [d], E. Kalbacher [e], A. Floquet [f], D. Berton-Rigaud [g], O. Tredan [h], J. Alexandre [i], P. Follana [j], A. Zannetti [k], N. Dohollou [l], J.-M. Grellard [a], B. Clarisse [a], I. Licaj [a,m,n], D. Ahmed-Lecheheb [a,b], R. Fauvet [b,o,p], P. Pautier [q], F. Joly [a,b,r,s]

[a] Clinical Research Department, Centre François Baclesse, av general Harris, Caen, France
[b] INSERM, U1086, Caen, France
[c] Université de Paris, Paris, France
[d] Department of Surgery, Centre Léon Bérard, Lyon, France
[e] Department of Oncology, CHU Jean Minjoz, Besançon, France
[f] Department of Oncology, Institut Bergonie, Bordeaux, France
[g] Institut de Cancérologie de l'Ouest, Site René Gaudducheau, Department of Oncology, Saint Herblain, France
[h] Department of Oncology, Centre Léon Bérard, Lyon, France
[i] Department of Oncology, Hospital Cochin, Paris, France
[j] Department of Oncology, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France
[k] Department of Oncology, Centre Hospitalier de Cholet, Cholet, France
[l] Polyclinique Bordeaux Nord Aquitaine, Department of Oncology, Bordeaux, France
[m] Department of Community Medicine, Faculty of Health Sciences, The UiT Arctic University of Norway, Tromsø, Norway
[n] Clinipace Biostatistics, Morrisville, NC 27560, USA
[o] Department of Gynecology and Obstetrics, Caen University Hospital, Caen, France
[p] University of Caen Normandy, INSERM U1199, BIOTICLA, France
[q] Department of Oncology, Gustave Roussy, Villejuif, France
[r] University of Caen Normandy, UMR-S1077, Caen, France
[s] Department of Oncology, CHU de Caen, Caen, France

HIGHLIGHTS

- ≥3 years after treatment, more than half of epithelial ovarian cancer survivors EOCS had vasomotor symptoms.
- Two thirds of the EOCS reported a decrease in libido and, 1/3 sexually active EOCS complained of dyspareunia.
- EOCS with surgical menopause reported more vasomotor symptoms and sexual disorders than those with natural menopause.
- Very few patients received hormone replacement therapy after cancer treatment.

ARTICLE INFO

Article history:
Received 26 April 2021
Received in revised form 28 September 2021
Accepted 3 October 2021
Available online 11 October 2021

Keywords:
Epithelial ovarian cancer
Long-term survivorship
Menopause
Hormone replacement therapy
Vasomotor symptoms
Quality of life
Sexuality

ABSTRACT

Objective. We have previously shown that epithelial ovarian cancer (EOC) and its treatments have negative effects on long-term quality of life (QoL) and fatigue. The present multicenter study investigated the main menopausal symptoms and gynecological management of EOC survivors (EOCS).

Methods. 166 patients with relapse-free ≥3 years after the end of treatment attended a consultation with a gynecologist, including a questionnaire related to vasomotor symptoms (VMS) and sexuality, a clinical examination, a blood sample and an osteodensitometry. QoL, fatigue, insomnia and mood disorders were measured with validated questionnaires and correlated to VMS. VMS and QoL were assessed according to natural menopause (NM) or surgical menopause (SM).

Results. Mean age at the survey was 62 [21–83] years and stage III/IV (48%). Mean delay since the end of treatment was 6 years. Fifty-nine patients (36%) had SM. Half of patients reported VMS. Seventy-two percent of EOCS with SM had VMS compared to 41% with NM ($P < .001$). VMS were not associated with poor global QoL, fatigue, insomnia or mood disorders. Two-thirds of EOCS reported a decrease in libido. Patients with SM showed a greater

* Corresponding author at: Clinical Research Department, 3 av Général Harris, 14076 Caen, France.
E-mail address: f.gernier@baclesse.unicancer.fr (F. Gernier).

https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.10.001
0090-8258/© 2021 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

decrease in libido than NM ($P < .02$). Fourteen percent of them had osteoporosis and 50% osteopenia. Among the 85 patients with VMS, 80 did not receive HRT after cancer treatment. At the time of the survey, only 7 (4%) patients were receiving hormone replacement therapy (HRT).

Conclusions. VMS and sexual disorders are frequently reported by EOCS, particularly among patients with SM. Most EOCS with menopausal symptoms could benefit from HRT to improve these symptoms.

© 2021 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

1. Introduction

Epithelial ovarian cancer (EOC) is a gynecological malignancy with poor prognosis and high mortality [1]. However, in recent decades, greater surgical expertise and the use of multimodal therapies have improved the survival rate of women with EOC, with a 44% five-year survival rate [2]. Initial treatment includes wide abdominal and pelvic surgery with bilateral oophorectomy, followed in most of cases by a platinum-based chemotherapy, usually platinum-taxane combinations with maintenance therapy such as PARPi, avastin or a combination [3,4]. During periods of treatment, EOC patients experience a wide range of treatment-related symptoms that may persist after surgery and chemotherapy. Given the poor prognosis of EOC, the main goal until now has been to treat the primary cancer and relapses, whereas the identification and management of persistent treatment-induced side-effects were considered of secondary importance during the post-treatment follow-up. However, EOC survivors (EOCS) report persistent long-term side-effects [5]. Climacteric symptoms and sexual dysfunction induced by surgery are some of the most important complaints [6]. Studies of women who have undergone prophylactic oophorectomy have shown that most of them report moderate to severe menopausal symptoms, even 10 years after surgical menopause [7].

Several studies have demonstrated that hormone replacement therapy (HRT) is safe and beneficial for ovarian cancer patients with menopausal symptoms [8,9], and that HRT improved overall survival among EOCS; except for serous and endometrioid low-grade histologies with a putative hormonal link (theoretical contraindication (CI)), the authors concluded that there was no CI for HRT. The different guidelines promote their use in EOCS particularly in patients under 45 years old [10–12]. However, in practice, it is not sure whether gynecologists follow these guidelines, as demonstrated in a recent Swedish survey [13]. Few studies have explored menopausal symptoms, sexual function, and prescription of HRT among EOCS during the post-treatment period [14]. To our knowledge, no study has extensively explored menopausal complaints, gynecological symptoms, sexuality disorders and quality of life in long-term EOCS.

The aim of this multicenter VIVROVAIRE2 study was to report the main menopausal symptoms, sexual function and hormone replacement therapy (HRT) among EOCS who were relapse-free for at least three years after first-line treatment.

2. Materials and methods

2.1. Study design and participants

Eligible EOCS relapse-free ≥3 years after first-line treatment were identified from the GINECO case-control study "VIVROVAIRE_Step1" [15]. EOCS participating in the VIVROVAIRE1 study were given the opportunity to participate in step 2, which included a dedicated gynecological consultation with clinical examination, blood collection and osteodensitometry (ClinicalTrial.gov number, NCT02323568).

2.2. Recruitment and data collection

EOCS received information from their oncologists during the follow-up consultation. Among the 322 EOCS included in the VIVROVAIRE step 1, 166 accepted to participate in step 2 and attended a consultation by a gynecologist with additional examinations. EOCS medical data were collected from patient records. Patients filled in the different self-reported patient-reported outcomes (PROs) questionnaires. They included standardized and validated instruments assessing global quality of life (QoL), EOC-related symptoms, anxiety and depression, and sleep disturbances.

2.3. Questionnaires

QoL and fatigue were measured with the "functional assessment of cancer therapy scale" FATC-G, FACT-O (Ovarian subscale) and FACT Fatigue questionnaires [16,17]. Anxiety and depression were assessed by the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [18]. Sleep disturbances were assessed using the 7-item Insomnia Severity Index (ISI) [19]. Socio-demographic parameters and economic status of participants were obtained with a specific questionnaire adapted from the "living conditions" questionnaire used in previous surveys [20].

2.4. Gynecological consultation

The consultation carried out by a gynecologist included a questionnaire related to menopausal symptoms and sexual disorders, a clinical examination, and osteodensitometry. This standardized consultation focused on long-term gynecological sequelae of cancer and its treatment: long-term side-effects of surgery and chemotherapy, climacteric symptoms (vasomotor symptoms, arthralgia, sleep and mood disorders) and sexual disorders (vaginal atrophy, vaginal narrowing, dyspareunia, libido). Vasomotor symptoms (VMS) included hot flushes and/or night sweats. Natural menopause (NM) was defined as the occurrence of spontaneous amenorrhea >12 months of menstruation before the diagnosis of cancer or by assessment of serum estradiol and FSH levels for women in the perimenopausal state at cancer diagnosis. Because menopause is associated with osteoporosis, a bone densitometry was performed in 145 of the EOCS. To define osteoporosis and osteopenia, we used the WHO's definition with respectively a bone mineral density T score ≤ -2.5 and T-score < -1 and > -2.5 on the lumbar spine or/and neck of the femur [21]. Average daily dietary intake of calcium was measured by asking the patient to declare the amount of food ingested the previous day. The target dietary calcium intake was set at 1200 mg/day in accordance with the recommendations for postmenopausal women [22]. A vitamin D assay was performed and presented according to the geographical area where the patient lived (divided into 2 parts by median, north and south latitude). Serum lipid levels and blood pressure assessment were also performed in the context of general health assessment in postmenopausal women.

2.5. Objectives of the study

The first objective was to report VMS in a large multicenter EOCS population. The other objectives were to report sexual disorders and osteoporosis, to compare VMS and QoL outcomes according to SM or NM and to identify patients who would benefit from receiving HRT according to the symptoms. We also described symptoms of women with premature ovarian insufficiency before the age of 45 years (POI), who are more at risk of deleterious outcomes.

2.6. Ethics statement

EOCS gave their written informed consent prior to their inclusion in the study. This study was approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Caen (Normandy, France, Ref. CPP: 2014-30, N° ID RCB: 2014-A00768-39); by the French consultative committee for data processing concerning research and health (CCTIRS) and as well as by the National French Data Protection Authority (CNIL).

2.7. Statistical analysis

Descriptive analysis was performed using the Chi-square or Fisher's test for categorical variables on independent sample *t*-tests for continuous variables. We performed analyses of variance after checking for normal distribution using the Shapiro-Wilk test to compare QoL scores between EOCS with VMS and no VMS, adjusting for sociodemographic variables. Missing data for component items of QOL scores were processed according to published recommendations [16–18]. Statistical Analysis Software (version 9.4; SAS Institute Inc., Cary, NC) was used to analyze data.

3. Results

3.1. Sociodemographic, clinical and biological characteristics of EOCS

Sociodemographic, clinical and biological characteristics of the 166 EOCS are presented in Table 1. Their median age at the survey was 62.1 years [range 20.8–83.0; Q1:55.7, Q3:70.3]. All EOCS were postmenopausal and 59 EOCS (36%) had SM (28 of whom had POI). No statistically significant differences were observed between sociodemographic and clinical characteristics of women in VIVROVAIRE step 1 & 2 (data not shown). Half of them had advanced disease (FIGO stage III/IV) and 10% had BRCA 1 or 2 mutations. All the EOCS had surgery, and 97% received platinum and taxane chemotherapy. Median delay since treatment was 5.1 years [range 3.1–24.2; Q1:3.6, Q3:7.4].

Table 1
Socio-demographic, clinical and biological characteristics of Epithelial Ovarian Cancer Survivors.

	Total *N* = 166	Vasomotor Symptoms[a] *n* = 85 (52)	No Vasomotor Symptoms[a] *n* = 79 (48)	*p*-value[b]
Age at end of cancer treatment	55.8 ± 11.5	52 ± 11.5	60 ± 10.1	<0.0001
Mean ± sd (yrs) [Range]	[16–79]	[16–74]	[16–79]	
Time since end of treatment	5.8 ± 2.9	5.6 ± 2.5	6.1 ± 3.3	N.S.
Age at the survey Mean ± sd (yrs)	62 ± 11	58 ± 11	66 ± 9	<0.0001
High level of education n (%)[c]	97 (58)	46 (54)	51 (65)	<0.02
FIGO stages n (%)				
I / II	85(52)	45(54)	39 (51)	
III/IV	78 (48)	39 (46)	38 (49)	N.S.
Unknown	3	1	2	
Histology & grade n (%)[d]				
Serous	85 (52)	44(52)	41 (52)	
Low grade serous	*35 (22)*	*17*	18	
High grade serous	47 (28)	26	21	
unknown	3(2)	1	2	
Endometrioid	30 (18)	19 (22)	10 (13)	N.S.
Endometrioid G1	5(3)	3 (4)	2 (3)	
Endometrioid G2&3	25 (15)	16 (18)	8 (9)	
Clear cell	34(21)	17 (20)	17 (22)	
Mucinous	8(5)	3 (4)	5 (6)	
Undifferentiated	5(3)	1(1)	4(5)	
Other	3(2)	1 (1)	2 (3)	
Surgery with bilateral ovariectomy	166 (100)	85 (100)	79 (100)	N.S.
Chemotherapy	161 (97)	82 (96)	77(97)	N.S.
Surgical menopause	59 (36)32	41 (48)	18 (20)	<0.001
Body Mass Index at survey≥30 $^{kgm-2}$	32(19)	15(17)	17 (22)	N.S.
Weight gain since cancer	79 (48)	48 (61)	31 (39)	0.03
Waist circumference (WC), cm[e]	86.2 ± 14.2	86.2 ± 14.8	86.2 ± 13,5	N.S.
Hip circumference (HC), cm[e]	102.3 ± 12.0	102.4 ± 12.8	102.3 ± 11.3	N.S.
WC/HC[e]	0.84 ± 0.8	0.84 ± 0.8	0.84 ± 0.8	N.S.
Waist circumference ≥ 88 cm[e]	63 (41)	33 (20)	30 (18)	N.S.
LDL-c, g/L[f]	1.3 ± 0.7	1.3 ± 0.7	1.4 ± 0.7	N.S.
Triglycerides, g/L[f]	1.1 ± 0.8	1.2 ± 0.8	1.1 ± 0.8	N.S.
Systolic blood pressure, mm Hg	131.2 ± 20.7	129.3 ± 19.3	133.0 ± 21.9	N.S.
Diastolic blood pressure, mm Hg	78.5 ± 10.3	78.3 ± 10.2	78.6 ± 10.5	N.S.
Hypertension[g]	51 (30)	22 (26)	29 (37)	N.S.
Tobacco use	46 (28)	22 (26)	24 (30)	N.S.
Physical activity (PA)	112 (67)	58 (68)	54 (68)	N.S.
PA following the WHO criteria[h]	83 (50)	42 (49)	41 (52)	N.S.

Abbreviations: EOCS: Epithelial Ovarian Cancer Survivors NS: not significant; sd: standard deviation; FIGO, International Federation of gynecology and Obstetrics; WHO: World Health Organization.

[a] Missing data (MD) among vasomotor symptoms(hot flashes or/and night sweat) = 2.
[b] p values are based on independent samples *t*-tests for continuous variables and χ^2 test or Fisher's exact tests for categorical variables.
[c] High level of education = baccalaureate degree, university or higher education.
[d] MD among Histology & grade = 1.
[e] MD among Waist/hip circumference = 12.
[f] MD among Serum lipid levels = 21.
[g] Hypertension = Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg or Diastolic blood pressure ≥ 90 mmHg or treatment for hypertension.
[h] At least 3 days of vigorous intensity physical activity for at least 25 min/day or 5 or more days of moderate intensity physical activity for at least 30 min/day.

Since the end of their cancer treatment, more than 2/3 of gynecological follow-ups have been conducted by oncologists, 30% by gynecologists and 3% by general practitioners.

3.2. Obesity, cardio-vascular risk factors

Concerning their metabolic profile, 63 women presented with abdominal obesity (Waist circumference > 88 cm) and none had received HRT after their cancer. Six patients (4%) had LDL values above the threshold for their category for cardio-vascular risk and 35 (21%) had triglyceride levels greater than 1.5 g/L (data not shown). Only twenty-six patients had a lipid-lowering treatment. Abdominal obesity was associated with elevated triglyceride levels ($p < .01$). Fifty-one patients had hypertension, 28 of whom were treated with antihypertensive medication. No statistically significant differences were observed between the type of menopause (NM, SM, POI) and serum lipid levels or blood pressure. Fifty two percent of the EOCS reported VMS with hot flushes in 47% or/and night sweats in 32% (Table 2).

3.3. Osteoporosis

Bone densitometry performed in 145 patients showed that 21 (14%) of them had osteoporosis and 73 (50%) osteopenia. Seven EOCS reported an osteoporotic fracture. Among the 20 EOCS under 50 years of age at the time of study who underwent bone densitometry, 2 (10%) had osteoporosis and 6 (30%) had osteopenia. Half of the EOCS had vitamin D deficiency, with a higher percentage for those living in the north of France (57% vs. 35% for those living in the south, $p = .01$). Eighty-eight percent of EOCS reported a calcium intake under the daily recommendations [22], 27% consumed less than 600 mg/day and the mean daily calcium intake was 841 mg/d (standard deviation (SD) =340). Nine percent of EOCS were receiving vitamin D supplementation and 4% ($n = 6$) were on bisphosphonates. If we include those 6 women, the percentage of women with osteoporosis is then 18%.

Table 2
Vasomotor symptoms and sexual functioning among EOCS according surgical menopause or natural menopause.

	Total n = 166	Surgical Menopause n = 59 (36)	Natural Menopause n = 107 (64)	p-value[a]
Vasomotor Symptoms[b]	85 (52)	41 (72)	44 (41)	**p < .001**
Hot flashes	78(47)	40 (70)	38 (35)	**p < .0001**
Night sweats	53 (32)	27 (47)	26 (24)	**p < .01**
Others Menopausal Symptoms				
Arthralgia	103 (62)	29 (51)	74 (69)	N.S.
Headache	43 (26)	26 (46)	17 (16)	**p < .0001**
Sexual Functioning				
Decreased sexual desire[c]	88 (65)	38 (78)	50 (57)	**<0.02**
Sexually active[d]	74 (45)	35 (60)	39 (36)	**<0.003**
Dyspareunia among 74 EOCS Sexually active	23 (32)	13 (37)	10 (26)	N.S.
Cancer-related reason among 88 EOCS no sexually active	39 (44)	15 (65)	24 (37)	**<0.02**
Vaginal atrophy	67 (40)	22 (37)	45 (42)	N.S.
Vaginal dryness	80 (63)	34 (71)	46 (57)	N.S.
Lubricating gel	35 (27)	18 (39)	17 (20)	**<0.02**
Vaginal ovules therapy	22 (17)	8 (17)	14 (17)	N.S.

Abbreviations: NS: not significant; EOCS: Epithelial Ovarian Cancer Survivors.
[a] p values are based on χ^2 test or Fisher's exact test.
[b] Missing data (MD) = 2.
[c] MD = 30.
[d] MD = 4.

3.4. Comparison between EOCS subgroups

3.4.1. EOCS with or without vasomotor symptoms

EOCS with VMS had a lower level of education and were younger than those without VMS ($p < .0001$, mean difference 8 years) (Table 1). We also observed a greater increase in weight gain since cancer in EOCS with VMS (61%) than in those without VMS (39%) ($P < .03$) (Table 1) but not according to the waist/hip ratio. Mean insomnia score was higher in EOCS with VMS than in those without VMS ($P < .03$). However, the difference no longer remained significant after adjustment for age and level of education. Forty percent ($n = 66$) of the EOCS in our series were anxious and 19% ($n = 31$) depressed. Neither anxiety nor depression was associated with VMS in either continuous or categorical forms. The different domains of QoL and emotional status were similar between the two groups (S1).

3.4.2. EOCS with surgical menopause (SM) or natural menopause (NM)

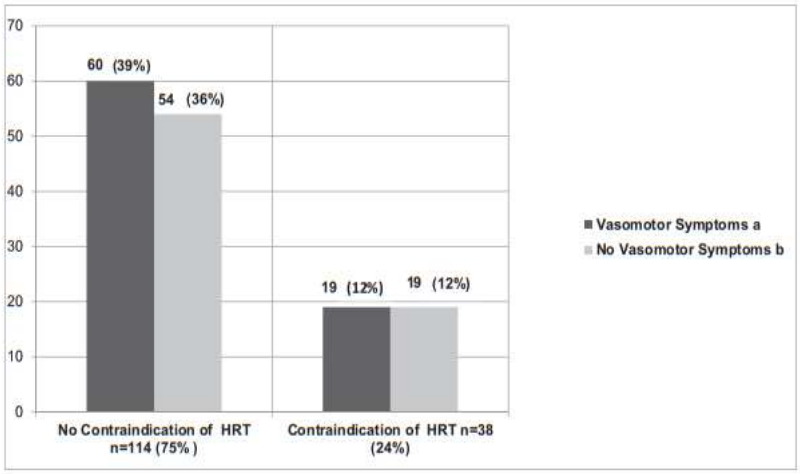
Table 2 presents VMS and sexual functioning in EOCS with SM or NM. Seventy-two percent of EOCS with SM had VMS compared to 41% with NM ($p < .001$). In particular, 70% of EOCS with SM complained about hot flushes vs. 35% of EOCS with NM ($p < .0001$). EOCS with SM were three times more likely to complain of headaches than those with NM ($p < .0001$). Women with POI complained more often of vasomotor symptoms (79% vs 46%, $p < .001$), hot flashes (75% vs 42%, $p < .001$) and headaches (61% vs 19%, $p < .001$) than other EOCS.

Two-thirds of EOCS had a decreased libido. EOCS with SM had a greater decrease in libido than EOCS with NM ($p < .02$). Women with POI complained of an even greater decrease in libido than other EOCS (88% vs 60% $p < .01$). At the time of the study, nearly half of the EOCS were sexually active. Among the sexually active (vaginal penetration) EOCS, 1/3 complained of dyspareunia. Among 88 EOCS without sexual activity, cancer history was the reason for the non-activity in 2/3 of them with SM and in fewer than 40% of those with NM ($p < .02$). While the majority of EOCS complained of vaginal dryness, few used topical treatments such as lubricating gel (27%) or vaginal ovules (17%). The use of topical treatments was similar regardless of the physician who performed the gynecological follow-up (oncologists, gynecologists, or general practitioners) (data not shown).

Among EOCS with SM, patients with VMS had poorer functional well-being than those without VMS, ($p < .001$). The other domains of QoL, insomnia and emotional status were similar between the two subgroups (S2).

3.5. Hormone replacement therapy (HRT)

Forty-two patients with NM received HRT before the cancer diagnosis (24 received a combined estrogen progestogen treatment (EPT), 10 an estrogen alone (ET), 4 a progestogen alone (PT) and 2 received unspecified treatment), 30 discontinued it before the cancer (12 with VMS) and 11 stopped it at diagnosis (5 with VMS). The other one discontinued it before the survey. Of these 42 patients, 17 (40%) reported VMS at the time of the survey. Nine patients with SM received a prescription for HRT after their diagnosis of cancer (4 EPT and 5 ET). Of these, 4 had theoretical CI associated with their histological type (hormone sensitive tumor). These patients were particularly young at end of their cancer treatment (15, 29, 33 and 38 years old). Of the 9 patients treated with HRT after cancer, 2 discontinued their treatment before the survey. At the time of the study, 7 EOC survivors were being treated with HRT and 3 reported VMS. Eight (6 NM and 2 SM) received HRT, but the start and end date of the treatment were unknown. In total, 107 patients have never been treated with HRT, including 59 who reported VMS and 48 who had SM. Among the 85 EOCS with VMS, 80 (94%) (38 SM and 42 NM) did not receive HRT after their cancer treatment and 76% had no contraindications for HRT. Fig. 1 shows that EOCS without HRT in the survey had no theoretical contraindications for it.



a :79 EOCS (51%) with Vasomotor Symptoms (hot flashes or/& night sweats) and no HRT at the survey; b: 73 EOCS (49%) without Vasomotor Symptoms (hot flashes or/& night sweats) and no HRT at the Survey.

Fig. 1. No theoretical Contraindication for Hormone Replacement Therapy among EOCS without HRT at the survey.

4. Discussion

More than half of the EOCS had vasomotor symptoms (VMS) more than three years after the end of their treatment. While VMS were more prevalent when menopause was surgically induced (72%), very few EOCS had access to HRT even when indicated. The main vasomotor symptoms (VMS) in EOCS were hot flushes (47%) and night sweats (32%), i.e. those most frequently reported in the general population. This rate is particularly high among young women with POI [6,7,23]. VMS were more prevalent in EOCS whose menopause was surgical than in those with a NM. In line with this finding, previous studies showed than SM was associated with more VMS and a higher negative impact on QoL [25,26].

Previous studies showed that abdominal obesity was promoted by the hormonal fall linked to menopause. While HRT had no negative effect on body weight, it decreased the accumulation of abdominal fat [27]. In our study, a majority of patients had a waist perimeter above normal. In a recent French cohort, of women with a wider range of age, the frequency of abdominal obesity measured by the waist diameter was much below, with a value of 42% [28]. Increase waist perimeter and W/H ratio are markers of insulinresistance and risk factors for cardio-vascular disease. Increased waist circumferences were already reported in POI patients and constitute a risk factor for cardio-vascular events [29]. This together with the abnormal values in lipid fractions in 24% of the patient highlighted the fact that those women need a thorough management of their cardio-vascular risk factors. EOCS with VMS were younger and had gained more weight since the end of their treatment. While our findings confirm the link between weight gain and VMS, the hypothetical association between VMS and high waist circumference was not confirmed. Those symptomatic young women could be even at higher risk of metabolic abnormalities and need stringent monitoring of their cardio-vascular risk factors.

Furthermore, in our study, 18% of EOCS had osteoporosis, i.e. prevalence similar to that of the general population with menopause [21]. However, two of the 20 young patients (<50 years) with SM had osteoporosis but were not treated for it. In addition, even if no association could be established with osteoporosis, half of the EOCS had vitamin D deficiency, notably those residing in northern France. The daily intake of calcium was far below the recommended 1000/1200 mg/day [22] and 27% of the EOCS consumed less than 600 mg/day. This is similar to a previous study conducted in France on the intake of calcium in the general population [30]. Very few patients ($n = 6$) were supplemented with calcium and vitamin D despite their deficiency. These findings demonstrate the need to strengthen preventive measures against osteoporosis during the long-term follow-up. Women with POI are at risk of osteoporosis at a younger age if they are not treated by HRT and should also be carefully monitored for their calcium intake and the level of vitamin D evaluated. Menopause was also associated with gynecological problems such as vaginal dryness and vaginal atrophy, which are caused by a decrease in estrogen and androgen levels [6,23]. However, only one-quarter of EOCS used lubricating gel and 17% used vaginal ovules. Two-thirds of the EOCS reported a decrease in their libido, particularly EOCS with SM. Among the non-sexually active women, half of them reported no longer having sexual activity because of their cancer, and patients with SM were more affected. One-third of sexually active EOCSs reported dyspareunia. Previous studies have also reported negative consequences on sexual function in women who have undergone oophorectomy without HRT, with decreased libido, a 3-fold increased risk of anorgasmia, and an increased risk of hypoactive sexual desire [25,26]. EOCS with SM complained more about headache and had a more disturbed sex life. Among these patients, those with VMS had poorer functional well-being than those without VMS ($p < .001$). A study in women with BRCA 1 and 2 mutations in breast cancer showed that SM was associated with moderate or severe VMS and impaired sexual function [7].

Few of our patients received HRT, even if they had severe VMS. HRT can decrease insulinresistance and prevent type2 diabetes as shown in randomized trials and observational studies [31,32] and in addition of improving climacteric symptoms can help to decrease cardio-vascular morbidity and mortality in women with POI [33]. HRT was also associated with a significant decrease in mortality in women treated between the age of 50 to 60 years old in randomized trials [34]. Several studies have demonstrated the safety of HRT in such patients without increase of risk of relapse [8,9,35,36]. In a randomized controlled trial with a median follow-up of 19 years, Eeles et al. observed an improvement in overall survival in EOCS with HRT vs. without [9]. These results were also replicated in a longitudinal Swedish study that found that HRT had a positive impact on 5-year survival in EOCS receiving it after diagnosis [35]. Furthermore, a recent metanalysis demonstrated the absence of an association between HRT use and an increased risk of death in EOCS [8]. It has even demonstrated a reduction in the incidence of cardio-vascular risk and bone demineralization [26]. This is in line with the increased risk in morbidity and mortality in particular from cardio-vascular diseases in women with POI especially after an oophorectomy [33].

Table 3
Summary of prevention and management of menopausal symptoms.

	Hormone replacement therapy (HRT)	Osteoporosis prevention and treatment	Cardio-vascular prevention
Epithelial ovarian cancer survivors with premature ovarian insufficiency (POI)	Highly recommended up until natural age of menopause and then according to climacteric symptoms excepted for hormone sensitive tumor (serous and endometrioid low-grade histologies)	Calcium intake over 1000/1500 mg/day Vitamin D measurement and substitution if necessary Bone densitometry (BMD) systematically Physical activity	Healthy nutrition Physical activity Maintaining a normal body mass index (BMI) Follow up of lipids fractions and glycemia Stop smoking Limiting alcohol consumption
Epithelial ovarian cancer survivors over 50 years	Indicated to treat the climacteric symptoms and osteoporosis in women up to 60 years or in the 10 years following a normal age at menopause (excepted for hormone sensitive tumor). In case of abstention to HRT, vaginal estrogens are not contraindicated and help to alleviate urogenital symptoms.	BMD recommended in case of risk factors for osteoporosis (family history of osteoporotic fracture, steroids treatment, smoking) In case of osteoporosis: Calcium intake over 1000/1500 mg/day Vitamin D measurement and substitution if necessary Physical activity	

Physical exercise can help to prevent cardio-vascular events and osteoporosis. In our series about 70% of the women declared at least any physical activity and half of them had an activity level according to WHO criteria. This fit with the results of a recent survey in France where 63% of the French at or over the age of 65 years reported a physical activity following the WHO criteria and 68% among the 45–65 years old [38].

HRT has also been found to improve VMS among EOCS and to help in managing sexual disorders [8]. HRT is recommended for EOCS with serous and endometrioid high-grade, mucinous and clear-cell adenocarcinomas [39]. In contrast, it is not recommended for hormone-linked serous and endometrioid low-grade, although this CI is entirely theoretical. For the latter, the benefit/risk of HRT prescription should be discussed. Indeed, in our series, 4 young patients with POI were receiving HRT despite this theoretical CI. Recent guidelines promote the prescription of HRT, particularly among patients with SM <45 years old [10,12]. Despite these guidelines, however, gynecologists are worried to prescribing HRT in EOCS [13,40]. In a Greek study based on an anonymous questionnaire, 52% of respondents declared that they did not prescribe HRT for ovarian cancer survivors for fear of promoting a recurrence [40]. This study is the first to evaluate long-term VMS in EOCS more than 3 years after the end of their treatment with a dedicated gynecological consultation (with standardized report with few missing data on sexuality and menopausal symptoms) and validated questionnaires. Nevertheless, it has some limitations since it is cross-sectional, did not include a pre-diagnosis work-up, and did not have any follow-up. Furthermore, the study did not include a specific self-assessment questionnaire for menopausal symptoms but a clinical assessment and an interview by a gynecologist.

In conclusion, VMS and sexual disorders in EOCS are underestimated. Long-term follow-up of EOCS should be reinforced, especially in young patients with SM who have more severe symptoms. The usual recommendation in women with POI (excepted for hormone sensitive tumor) is to prescribe an HRT up to the average age of menopause which is 51 years in US and France. For patients with NM with any CI to HRT and complaints VMS, benefits/risks should be discussed on the same base of that general women population. Despite its safety, HRT is still under-prescribed at the end of cancer treatment. EOCS should receive a long-term gynecological follow-up focusing on the persistent side-effect of their treatment, and more supportive care concerning oncosexuality, diet and physical activity should be made available to them. Oncologist, general practitioners and gynecologists need to be made more aware of the need to manage menopausal symptoms in EOCS. A summary of prevention and management menopausal symptoms is proposed in Table 3.

Funding

This work was supported by the French League against Cancer (LNCC) and the "Foundation of France".

Conflict of interest disclosures

FG, AG, EK, AF, DBR, PF, AZ, JMG, BC, IL, DAL, RF and PP have nothing to disclose. CRJ reports Advisory board non personal fees from Mylan medical, outside the submitted work. OT reports grants and personal fees from Roche, grants and personal fees from MSD-Merck, grants from BMS, personal fees from Novartis-Sandoz, personal fees from Pfizer, personal fees from Lilly, personal fees from Astra-Zeneca, personal fees from Daiichi Sankyo, personal fees from Eisai, personal fees from Pierre Fabre, outside the submitted work. JA reports personal fees from Astra Zeneca, personal fees from Roche, grants and personal fees from MSD, personal fees from GSK, personal fees from EISAI, grants from Janssen, outside the submitted work. ND reports personal fees from AstraZeneca, grants from BMS, grants from Boehringer Ingelheim, grants from Genomic Health, grants and personal fees from Lilly, grants from MSD, grants from Novartis, grants and personal fees from Pfizer, grants and personal fees from Roche, outside the submitted work. FJ reports grants from La ligue contre le cancer, grants from Fondation de France, during the conduct of the study; personal fees from AZ, personal fees from GSK, personal fees from MSD, personal fees from Astellas, personal fees from Sanofi, personal fees from Ipsen, personal fees from Clovis, personal fees from BMS, outside the submitted work.

Author contributions

All authors reviewed the article and provided final approval of the version submitted for publication.

Acknowledgments

We thank all the participants who participated in this study.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.10.001.

References

[1] G.C. Jayson, E.C. Kohn, H.C. Kitchener, J.A. Ledermann, Ovarian cancer, Lancet 384 (9951) (2014) 1376–1388, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62146-7.
[2] A. Cowppli-Bony, Z. Uhry, L. Remontet, et al., Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989–2013. Partie1-Tumeurs solides, 1989–2013, Partie 1-Tumeurs solides Saint-Maurice, Institut de veille sanitaire 2016, p. 274 http://invs.santepubliquefrance.fr/ , (January 9, 2021date last accessed).
[3] S. Lheureux, C. Gourley, I. Vergote, A.M. Oza, Epithelial ovarian cancer, Lancet 393 (10177) (2019 Mar 23) 1240–1253, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32552-2 PMID: 30910306.
[4] T.V. Gorodnova, A.P. Sokolenko, E. Kuligina, I.V. Berlev, E.N. Imyanitov, Principles of clinical management of ovarian cancer, Chin Clin Oncol. 7 (6) (2018) 56, https://doi.org/10.21037/cco.2018.10.06.
[5] D. Ahmed-Lecheheb, F. Joly, Ovarian cancer survivors' quality of life: a systematic review, J. Cancer Surviv. 10 (5) (2016) 789–801, https://doi.org/10.1007/s11764-016-0525-8.

[6] S.S. Faubion, C.L. Kuhle, L.T. Shuster, W.A. Rocca, Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management, Climacteric 18 (4) (2015) 483–491, https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1020484.
[7] A. Stuursma, C.M.G. van Driel, N.J. Wessels, G.H. de Bock, M.J.E. Mourits, Severity and duration of menopausal symptoms after risk-reducing salpingo-oophorectomy, Maturitas 111 (2018) 69–76, https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.01.012.
[8] D. Li, C.Y. Ding, L.H. Qiu, Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis, Gynecol. Oncol. 139 (2) (2015) 355–362, https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.07.109.
[9] R.A. Eeles, J.P. Morden, M. Gore, et al., Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial, J. Clin. Oncol. 33 (35) (2015) 4138–4144, https://doi.org/10.1200/JCO.2015.60.9719.
[10] C. Sénéchal, C. Akladios, S. Bendifallah, L. Ouldamer, F. Lecuru, C. Rousset-Jablonski, Follow-up of patients treated for an epithelial ovarian cancer, place of hormone replacement therapy and of contraception: Article drafted from the French Guidelines in oncology entitled "Initial management of patients with epithelial ovarian cancer" developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa, Gynecol Obstet Fertil Senol. 47 (2) (2019) 250–262, https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.12.006.
[11] M. Rees, R. Angioli, R.L. Coleman, et al., European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis, Maturitas 134 (2020) 56–61, https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.01.005.
[12] A.K. Sinno, J. Pinkerton, T. Febbraro, et al., Hormone therapy (HT) in women with gynecologic cancers and in women at high risk for developing a gynecologic cancer: a Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement: this practice statement has been endorsed by the North American Menopause Society, Gynecol. Oncol. 157 (2) (2020) 303–306, https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.035.
[13] S. Halldorsdottir, H. Dahlstrand, K. Stålberg, Gynecologists are afraid of prescribing hormone replacement to endometrial/ovarian cancer survivors despite national guidelines-a survey in Sweden, Ups. J. Med. Sci. 123 (4) (2018) 225–229, https://doi.org/10.1080/03009734.2018.1544597.
[14] M. Whicker, J. Black, G. Altwerger, G. Menderes, J. Feinberg, E. Ratner, Management of sexuality, intimacy, and menopause symptoms in patients with ovarian cancer, Am. J. Obstet. Gynecol. 217 (4) (2017) 395–403, https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.04.012.
[15] F. Joly, D. Ahmed-Lecheheb, E. Kalbacher, et al., Long-term fatigue and quality of life among epithelial ovarian cancer survivors: a GINECO case/control VIVROVAIRE I study, Ann. Oncol. 30 (5) (2019) 845–852, https://doi.org/10.1093/annonc/mdz074.
[16] D.F. Cella, D.S. Tulsky, G. Gray, et al., The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure, J. Clin. Oncol. 11 (3) (1993) 570–579, https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.3.570.
[17] E. Smith, J.S. Lai, D. Cella, Building a measure of fatigue: the functional assessment of chronic illness therapy fatigue scale, PM R 2 (5) (2010) 359–363, https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.04.017.
[18] A.S. Zigmond, R.P. Snaith, The hospital anxiety and depression scale, Acta Psychiatr. Scand. 67 (6) (1983) 361–370, https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
[19] C.H. Bastien, A. Vallières, C.M. Morin, Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research, Sleep Med. 2 (4) (2001) 297–307, https://doi.org/10.1016/s1389-9457(00)00065-480 doi:10.1200/JCO.2002.20.1.73.
[20] F. Gernier, F. Joly, D. Klein, M. Mercier, M. Velten, I. Licaj, Cancer-related fatigue among long-term survivors of breast, cervical, and colorectal cancer: a French registry-based controlled study, Support Care Cancer 28 (12) (2020) 5839–5849, https://doi.org/10.1007/s00520-020-05427-8.
[21] S.W. Wade, C. Strader, L.A. Fitzpatrick, M.S. Anthony, C.D. O'Malley, Estimating prevalence of osteoporosis: examples from industrialized countries, Arch. Osteoporos. 9 (2014) 182, https://doi.org/10.1007/s11657-014-0182-3.
[22] Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society, Menopause 17 (1) (2010) 25–56, https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181c617e6.
[23] H.D. Nelson, Menopause, Lancet. 371 (9614) (2008) 760–770, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60346-3.
[25] J.C. Rhodes, K.H. Kjerulff, P.W. Langenberg, G.M. Guzinski, Hysterectomy and sexual functioning, JAMA 282 (20) (1999) 1934–1941, https://doi.org/10.1001/jama.282.20.1934.
[26] L. Hinds, J. Price, Menopause, hormone replacement and gynaecological cancers, Menopause Int. 16 (2) (2010) 89–93, https://doi.org/10.1258/mi.2010.010018.
[27] S.R. Davis, C. Castelo-Branco, P. Chedraui, et al., Understanding weight gain at menopause, Climacteric 15 (5) (2012) 419–429, https://doi.org/10.3109/13697137.2012.707385.
[28] J. Matta, M. Zins, A.L. Feral-Pierssens, C. Carette, A. Ozguler, M. Goldberg, et al., Overweight, obesity and cardiometabolic risk factors prevalence in France: the CONSTANCES cohort, BEH 35–36 (2016) 640–646.
[29] N.M. Daan, T. Muka, M.P. Koster, et al., Cardiovasecular risk in women with premature ovarian insufficiency compared to premenopausal women at middle age, J. Clin. Endocrinol. Metab. 101 (9) (2016) 3306–3315, https://doi.org/10.1210/jc.2016-1141.
[30] P. Fardellone, F.E. Cotté, C. Roux, E. Lespessailles, F. Mercier, A.F. Gaudin, Calcium intake and the risk of osteoporosis and fractures in French women, Joint Bone Spine 77 (2) (2010) 154–158, https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2009.08.007.
[31] B. de Lauzon-Guillain, A. Fournier, A. Fabre, et al., Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (E3N) cohort, Diabetologia 52 (10) (2009) 2092–2100, https://doi.org/10.1007/s00125-009-1456-y.
[32] K.L. Margolis, D.E. Bonds, R.J. Rodabough, et al., Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial, Diabetologia 47 (7) (2004) 1175–1187, https://doi.org/10.1007/s00125-004-1448-x.
[33] W.H. Parker, D. Feskanich, M.S. Broder, et al., Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study, Obstet. Gynecol. 121 (4) (2013) 709–716, https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182864350.
[34] K. Benkhadra, K. Mohammed, A. Al Nofal, et al., Menopausal hormone therapy and mortality: a systematic review and meta-analysis, J. Clin. Endocrinol. Metab. 100 (11) (2015) 4021–4028, https://doi.org/10.1210/jc.2015-2238.
[35] C. Mascarenhas, M. Lambe, R. Bellocco, et al., Use of hormone replacement therapy before and after ovarian cancer diagnosis and ovarian cancer survival, Int. J. Cancer 119 (12) (2006) 2907–2915, https://doi.org/10.1002/ijc.22218.
[36] N. Saeaib, K. Peeyananjarassri, T. Liabsuetrakul, R. Buhachat, E. Myriokefalitaki, Hormone replacement therapy after surgery for epithelial ovarian cancer, Cochrane Database Syst Rev. 1 (1) (2020)https://doi.org/10.1002/14651858.CD012559.pub2 CD012559. Published 2020 Jan 28.
[38] https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/382510/france-eng.pdf (date last accessed: January 9, 2021).
[39] C. Rousset-Jablonski, F. Selle, E. Adda-Herzog, et al., Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumours: guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancers, Eur. J. Cancer 116 (2019) 35–44, https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.04.018.
[40] D. Vavilis, K. Chatzigeorgiou, D. Goulis, et al., Hormonal replacement therapy in ovarian cancer survivors: a survey among Greek gynecologists, Eur. J. Gynaecol. Oncol. 32 (5) (2011) 538–541.

CHAPITRE IV : Fatigue chronique, qualité de vie et effets secondaires à long terme de la chimiothérapie chez les patientes traitées pour un cancer non épithélial de l'ovaire : Vivrovaire Tumeurs rares

A. Introduction

Ce chapitre présente succinctement le protocole de l'étude « Vivrovaire tumeurs rares » publié dans le journal BMC Cancer, ainsi que des résultats préliminaires.

Cette étude avait pour objectif d'évaluer la fatigue chronique, la qualité de vie et les effets secondaires à long terme de la chimiothérapie chez les patientes à plus de 2 ans des traitements d'un cancer rare de l'ovaire (non épithélial).

Cette projet a été le fil rouge de ma thèse. En effet hormis la valorisation du protocole, j'ai réalisé la coordination technique de cette étude de la mise en place dans 14 des 19 centres participants, l'accompagnement des différentes équipes, le monitoring des données, et la valorisation des premiers résultats.

A notre connaissance, il s'agit de la première étude contrôlée multicentrique visant à évaluer la fatigue chronique, plusieurs domaines de la qualité de vie et à explorer les effets tardifs de la chimiothérapie chez les patientes en rémission d'un cancer rare de l'ovaire.

Nous avons fait le choix de ne présenter que les résultats des patientes du groupe d'intérêt (chirurgie + chimiothérapie) en les comparant avec la population témoin de femmes sans antécédent de cancer. Les résultats du groupe de patientes contrôles (chirurgie seule) et du volet 2 de l'étude ne seront pas présentés dans cette thèse.

Les résultats de l'étapes 1 de l'étude Vivrovaire tumeurs rares ont été présentés à l'ESMO2022 (Poster 535) à Paris sous format de poster le 10-12 septembre2022 ainsi qu'au congrès de l'ESGO 2022 (27 au 30 octobre 2022 à Berlin) dans un poster commenté.

B. Contexte

Les tumeurs ovariennes malignes non épithéliales sont des cancers rares qui représentent moins de 20 % des cancers de l'ovaire chez l'adulte [1]. Les principaux sont les tumeurs germinales malignes de l'ovaire (TGMO) et les tumeurs du stroma et des cordons sexuels (TSCS). Ils touchent principalement les jeunes femmes, sont diagnostiqués tôt et ont un bon pronostic et une longue survie. Les TGMO touchent principalement les adolescentes et les jeunes femmes entre 15 et 30 ans. Ils ont un bon pronostic quel que soit le stade, avec un taux de survie à 10 ans allant jusqu'à 81% [2]. Le traitement initial comprend une chirurgie conservatrice (avec préservation de la fertilité chez les jeunes femmes) associée à une chimiothérapie adjuvante [bléomycine, étoposide et platine (BEP)], en fonction du stade et des facteurs pronostiques [3]. Le choix du schéma chimio thérapeutique optimal pour les TGMO s'est basé sur les normes applicables au cancer du testicule. Les TSCS sont également des tumeurs rares qui surviennent à tout âge avec un pic d'incidence entre 20 et 40 ans. Dans 70% des cas, elles sont diagnostiquées précocement et présentent un taux de rémission élevé, avec un taux de survie global à 5 ans de 85% [4]. Le traitement principal du TSCS est également la chirurgie conservatrice chez les femmes jeunes, en fonction de l'extension de la tumeur, associée au même régime de chimiothérapie que pour les TGMO (c'est-à-dire le BEP) pour les maladies étendues ou récurrentes.

Alors que le suivi des patientes traitées pour TGMO et TSCS se concentre sur le risque de récidive sur les premières années après la fin des traitements, il n'existe pas de consensus sur les modalités de suivi des patientes hors rechutes. De plus, les effets tardifs de la chimiothérapie (troubles métaboliques, cardiaques, respiratoires, rénaux, hématologiques, ototoxicité et neurotoxicité) ne sont pas systématiquement dépistés. Cependant, le suivi des patients traités pour un cancer du testicule par la même chimiothérapie a révélé la persistance d'effets secondaires à long terme du BEP, tels que fatigue chronique, maladies cardiovasculaires et pulmonaires, neurotoxicité, hypogonadisme et risque accru de cancer secondaire. Le cisplatine et la bléomycine induisent des altérations de la fonction endothéliale et des dommages endothéliaux qui peuvent déclencher des maladies vasculaires [5]. Après une chimiothérapie à base de platine, les patients traités pour un cancer du testicule ont un risque de maladie cardiovasculaire 2 à 3 fois plus élevé que les patients traités par chirurgie seule ou que les individus de la population générale [6-9]. Le syndrome de Raynaud est également fréquent, avec un risque multiplié par 2 à 4 après avoir reçu une dose élevée de

platine [10]. En outre, ces patients présentent souvent un syndrome métabolique, qui est un facteur prédictif important de maladies cardiovasculaires. Le syndrome métabolique se manifeste chez 20 à 30% des patients atteints de cancer du testicule à long terme, et son apparition est beaucoup plus précoce (3 à 5 ans après le traitement) que celle à laquelle on pourrait s'attendre dans la population générale [11, 12]. D'autres toxicités telles que la toxicité pulmonaire, la toxicité rénale, l'ototoxicité et les séquelles neurologiques sont fréquentes et liées à la dose [13]. Selon les données disponibles, le risque relatif d'un second cancer est environ doublé après une chimiothérapie. Le risque cumulé estimé de leucémie chez les patients en rémission d'un cancer du testicule ayant reçu de l'étoposide à des doses totales inférieures ou égales à 2000 ou supérieures à 2000 mg/m2 est respectivement de 0,5 et 2% [14].

Les patients en rémission d'un cancer du testicule ont un risque accru de 6 % de mourir de causes non cancéreuses (infections, maladies cardiovasculaires) après une chimiothérapie à base de cisplatine, par rapport à la population générale [15]. La toxicité à long terme a été associée à un risque accru de mortalité due à des maladies pulmonaires [16]. De plus, les effets physiques de la chimiothérapie et les facteurs associés à la maladie tels que le stress, l'anxiété et la dépression ont un impact sur la qualité de vie (QdV) des patients en rémission d'un cancer du testicule dans les domaines physique, psychologique, sexuel et social [17, 18]. La fatigue a été décrite comme l'un des effets indésirables les plus pénibles du cancer et de ses traitements. Une fréquence statistiquement plus élevée de fatigue chronique liée au cancer (durée > 6 mois) chez les patients en rémission d'un cancer du testicule (17 %) par rapport aux hommes de la population générale (10 %) ($P < 0,001$) a été rapportée [19]. À long terme, la fatigue chronique est fortement associée à une mauvaise qualité de vie et à de nombreux problèmes psychologiques et somatiques. Dans une étude longitudinale explorant la fatigue chronique chez 812 patients en rémission d'un cancer du testicule, la prévalence de la fatigue chronique augmentait significativement avec le temps. Après 19 ans de suivi, 27% des patients ont rapporté une fatigue. Le risque de fatigue chronique était multiplié par 3 à 4 chez les patients présentant des niveaux élevés de neuropathie par rapport à ceux ne présentant pas de neuropathie, par 2 à 3 pour des niveaux élevés de phénomènes de type Raynaud, et par 2 à 4 pour des niveaux plus élevés d'anxiété et de dépression [20]. Les effets tardifs du BEP dépistés chez les patients en rémission d'un cancer du testicule, tels que les troubles cardiovasculaires, peuvent survenir dès la première année suivant le traitement [8].

Alors que ces questions ont fait l'objet de plusieurs études chez les patients en rémission d'un cancer du testicule, ce n'est pas le cas pour les femmes traitées pour un cancer non épithélial de l'ovaire. Nous avons émis l'hypothèse que les difficultés et les effets tardifs de la chimiothérapie, identiques ou similaires, sont également vécus par les patientes en rémission d'une TGMO ou TSCS. Cela aurait à son tour un impact tardif sur leur santé générale, leur qualité de vie et leur intégration sociale et professionnelle, comme cela a déjà été démontré chez les patients en rémission d'un cancer du testicule. L'impact du traitement sur le statut hormonal, avec des conséquences sur la fertilité, le statut ménopausique et la sexualité, est également crucial chez les jeunes patientes traitées pour un cancer rare de l'ovaire [21, 22]. À notre connaissance, très peu d'études ont porté sur l'impact de la chimiothérapie sur l'état de santé général et les différents domaines de la qualité de vie à long terme chez les patientes d'un cancer non épithélial de l'ovaire. Dans une étude précédente, les patientes ont signalé des préoccupations significativement plus importantes en matière de fertilité et un plaisir sexuel moindre que les témoins. Elles ont également signalé plus souvent des effets liés à la chimiothérapie tels que l'hypertension, l'hypercholestérolémie et la perte d'audition [23, 24]. Le taux de toxicité pulmonaire était plus élevé chez les patientes atteintes de TSCS traitées par une chimiothérapie contenant du platine et de la bléomycine (taux d'incidence = 7,7 % et mortalité = 1,8 %) [25]. Par ailleurs, dans une étude récente, des troubles auditifs ont été observés chez 22% des patientes traitées par chimiothérapie à base de cisplatine contre 15% chez des sujets sains du même âge [26]. L'impact réel des toxicités de la chimiothérapie à long terme et l'impact sur les différents domaines de la qualité de vie chez les patientes en rémission d'une TGMO ou TSCS n'ont pas été évalués, et les études réalisées jusqu'à présent étaient uniquement basées sur des auto-questionnaires, et aucune d'entre elles n'a étudié spécifiquement les troubles cardiovasculaires et pulmonaires.

L'identification des effets secondaires à long terme et leur impact sur la qualité de vie des patientes en rémission d'un cancer non épithélial de l'ovaire est donc un prérequis pour proposer et évaluer des stratégies d'intervention visant à améliorer la prise en charge de ces patientes pendant le traitement et à long terme.

C. Méthodes

1. Objectifs

Cette large étude contrôlée multidisciplinaire et multicentrique a reposé sur le réseau français INCa pour les tumeurs malignes rares de l'ovaire TMRG (Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques) [27]. L'étude a été construite afin d'explorer les besoins et les difficultés rencontrés par les patientes en rémission d'une TGMO ou TSCS après traitement par chirurgie (avec ou sans préservation de la fertilité) et chimiothérapie dans leur vie quotidienne, et d'identifier les effets tardifs de la chimiothérapie.

Cette étude a été menée en deux phases afin d'évaluer les éléments suivants :

1) la fatigue chronique et plusieurs domaines de la qualité de vie ;

2) les effets secondaires médicaux à long terme de la chimiothérapie, en particulier les troubles cardiovasculaires, pulmonaires et la neurotoxicité.

Seule la méthode de l'étape 1 est succinctement présentée dans ce chapitre. Le détail du protocole a fait l'objet d'une publication dans la revue BMC Cancer présentée en fin de ce chapitre et le détail de la méthode est présentée en annexe I.

Objectif principal

L'objectif principal était **d'évaluer la fatigue chronique** chez les patientes traitées pour une TGMO ou TSCS par chirurgie et chimiothérapie, par rapport aux femmes sans antécédent de cancer appariées par l'âge (± 2 ans).

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer :
- Les symptômes de la ménopause et leur impact sur la qualité de vie ;
- Le suivi de la fertilité et les projets parentaux en fonction de l'âge (≤ 45 ans) ;
- L'impact du cancer et de ses traitements sur la trajectoire personnelle et le statut professionnel (accès au travail, ambition professionnelle, situation financière...) ;
- Les différentes dimensions de la QdV dont la QdV liée à la santé (anxiété, dépression, peur de la récidive et sexualité), les troubles du sommeil, l'activité physique et les conditions de vie [28] (relation avec le partenaire, la famille et l'entourage, consommation de médicaments, recours aux établissements de santé et soutien social) ;
- La neurotoxicité et les troubles cognitifs auto déclarés.

2. Participantes à l'étude

Les patientes traitées pour une TGMO ou une TSCS en rémission ≥ 2 ans après un traitement par chirurgie et chimiothérapie BEP (≥ 1 cycle) (les récidives surviennent principalement dans les 2 premières années après le traitement initial) ont été recrutées à partir du réseau français TMRG de l'INCa. Les patientes ayant récidivé, et en réponse totale au traitement étaient incluables si le temps de rémission était supérieur à 2 ans après le dernier traitement. Les patientes éligibles ont été recrutées à partir du réseau français TMRG de l'INCa. Ces patientes ont été sélectionnées par les oncologues du groupe coopératif français GINECO (Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Étude des Cancers Ovariens et du sein) des 19 centres participants. Les patientes ont reçu les fiches d'information et les différents questionnaires par leur oncologue lors de la consultation de suivi ou par courrier. Il leur était demandé de renvoyer les questionnaires remplis de manière anonyme dans une enveloppe pré-adressée et affranchie. Un rappel était envoyé si nécessaire.

Le groupe contrôle composé de femmes sans antécédent de cancer et sans maladie chronique grave ont été recrutées via le réseau Seintinelles®.

3. Évaluations

Toutes les participantes ont été invitées à remplir plusieurs auto-questionnaires validés, et standardisés pour évaluer la fatigue (Multidimensional Fatigue Inventory : MFI-20)) [29, 30], les conditions de vie avec des questions objectives [28-31], la qualité de vie (FACT-G et module pour le cancer de l'ovaire (FACT-O) [32], l'anxiété et la dépression (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) [33], la neurotoxicité périphérique (FACT/GOG-NTX), les plaintes cognitives des patients (FACT-Cog) [34], et l'insomnie (Insomnia Severity Index (ISI) [35].

Les données médicales des patientes ont été recueillies à partir des dossiers médicaux des patientes. Pour le groupe contrôle, l'administrateur du site web du réseau Seintinelles avait publié les informations sur l'étude et les questionnaires sur son site web, et contacté les femmes sans antécédent de cancer inscrites afin qu'elles remplissent les différents questionnaires en ligne.

D. Résultats préliminaires

Dans ce chapitre, seul les résultats préliminaires de l'étape 1 sont succinctement présentés ceux de l'étape 2 ne font pas l'objet de la thèse.

Parmi les 231 patientes inclues dans l'étude, 154 avait été traitées par chirurgie et chimiothérapie et 77 par chirurgie seule. Pour ces résultats préliminaires, nous avons sélectionné les patientes ayant été par chirurgie et chimiothérapie. Parmi ces 154 patientes, 10 ont été exclues car les questionnaires de fatigues et de qualité de vie n'avaient pas été retournés aux investigateurs malgré les relances.

Parmi les 2383 individus Seintinelles, 1066 femmes sans antécédent de cancer avaient complété de façon exhaustive l'ensemble des questionnaires, parmi elles 144 ont été appariées selon l'âge aux 144 patientes. L'âge moyen des participantes à l'inclusion étaient de 38 ans et 60% d'entre elles avaient moins de 40 ans. Le délai médian entre la fin des traitements et l'inclusion était de 6 ans. Les caractéristiques médicales des patientes sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques médicales des patientes en rémission d'un cancer rare de l'ovaire traitées par chirurgie et chimiothérapie (n=144)

Caractéristiques des 144 patientes	**Valeurs**
Age à l'inclusion en années, médiane, [IQR],	**35.2 [26.9 45.9]**
Délai écoulé depuis la fin des traitements Médiane[IQR]	**6.0 [3.5-9.3]**
Stades FIGO n (%)	
I / II	69 (48%)
III/IV	28 (27%)
Inconnues	37 (25%)
Histologie n (%)	
Tumeurs germinales	**92 (65%)**
Tumeurs des cordons sexuels et du stroma	**52 (35%)**
Granulosa	37 (26%)
Tumeurs de Sertoli Leydig	6 (4%)
Autres	9 (5%)
Chirurgie initiale	137 (95 %)
Chirurgie de reprise	49 (34%)
Chimiothérapie en traitement initial	123 (85%)
Chimiothérapie lors de récidive	34 (24%)

A l'inclusion, 38% des patientes étaient ménopausées contre 18% des contrôles (p<0,001). L'âge moyen de la survenue de la ménopause était de 38.6 ans (e.t : 12.3) pour les patientes contre 50.4ans (e.t. 3.9) pour leur contrôles (<0.001). La proportion d'obésité étaient 3 fois plus importante chez les patientes que chez les contrôles.

Tableau 2 : Comparaisons des caractéristiques cliniques et sociodémographiques entre les patientes en rémission d'un cancer rares de l'ovaire et les femmes sans antécédent de cancer (contrôles)

	Patientes (n=144)	Contrôles (n=144)	P value
Age (années) moyenne (e.t)	38.2 (13.7)	38.2 (13.6)	0.98
Age à la ménopause (années) moy. (e.t)	38.6 (12.3)	50.4 (3.9)	<.001
Education : n (%)			
Diplôme post bac	79 (55%)	113 (78%)	<.001
Statut marital			
Mariée / concubinage	94 (65%)	108 (75%)	0.16
Mode d'habitat			
Propriétaire	55 (38 %)	61 (42 %)	
Locataire	62 (43 %)	66 (46 %)	0.59
Autre	27 (19%)	17 (12%)	
Indice de masse corporelle > 30	24 (17%)	7 (5%)	<.001

Les scores de qualité de vie générale et spécifique, de fatigue, d'anxiété/dépression et d'insomnie étaient similaires entre les patientes en rémission et les contrôles. Cependant, les patientes en rémission ont rapporté plus de plaintes cognitives que les contrôles (31 vs 14%, p<0,001) et plus de neurotoxicités (23 vs 5 %, p<0,001). Elles ont également rapporté moins d'intérêt pour le sexe (35% vs 55%, p<0,001) et plus d'inquiétude quant à la possibilité d'avoir des enfants (31% vs 13%, p=0,007) que les contrôles, et ce quel que soit leur statut ménopausique.

Tableau 3 : Comparaison de la fatigue, de la qualité de vie entre les patientes et contrôles

	Patientes (n=144)	Contrôles (n=144)	P value
Fatigue (MFI)			
Générale	41 (28%)	48 (33%)	0.44
Mentale	31 (22%)	40 (28%)	0.27
Insomnie modérée et sévère (ISI)	44 (31%)	32 (22%)	0.14
Score de Qualité de vie (FATC-G) *	81.0 (15.5)	80.1 (14.3)	0.60
Bien-être physique Moy. (e. t.)*	23.3 (4.2)	24.0 (4.5)	0,13
Bien-être Social Moy. (e. t.)*	20.7 (5.5)	19.0 (4,9)	<0.01
Bien-être Émotionnels Moy. (e. t.)*	17.2 (4.2)	17.2 (5.2)	0.99
Bien-être Fonctionnel Moy. (e. t.)*	19.8 (5.2)	19.9 (4.7)	0.92
Etat Emotionnel (HADS)			
Anxiété	53 (37%)	47 (33%)	0.51
Dépression	13 (9%)	13(9%)	1
Cognition Moyenne (e.t)			
Perception des troubles cognitifs *	59.9 (11.9)	63.1 (8.5)	0.008
Neurotoxicité Moy. (e. t.)			
FACT/GOG-Ntx *	36.4 (7.2)	40.0 (5.2)	<.001
FACT/GOG-Ntx/TOI *	79.6 (14.1)	83.9 (11.5)	<.005

* Un score plus faible indique une plainte ou un symptôme plus important.

Conclusion

Six ans après avoir été traité par une chimiothérapie par BEP les patientes en rémission d'un cancer rare de l'ovaire présentaient une fatigue et une qualité de vie globale similaires à leurs témoins. Cependant, elles rapportaient plus de plaintes cognitives et de neuropathie que chez leurs témoins. Les patientes présentaient un risque plus élevé de ménopause prématurée et leur santé sexuelle était négativement impactée. Leurs problèmes de santé interféraient davantage leurs vies quotidiennes que celles des témoins. Un programme personnalisé de l'après cancer (PPAC) avec un suivi à long terme doit être proposé aux patientes pour anticiper ces effets tardifs. Un accompagnement multidisciplinaire (oncosexualité, diététique, activité physique adapté) le plus précocement possible dans leur prise en charge et poursuivi dans la période de l'après cancer semble donc indispensable.

E. References

1. Bats AS, Larousserie F, Le Frère Belda MA, Metzger U, Lécuru F. Update on malignant non epithelialovariantumours. GynecolObstetFertil. 2009;37(7–8):627–32. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2009.05.005

2. Trétarre B, Molinié F, Woronoff AS, Bossard N, Bessaoud F, Marrer E, et al. Ovarian cancer in France: trends in incidence, mortality and survival, 1980-2012. GynecolOncol. 2015; 139(2):324–9.

3. Schwartz PE, Chambers SK, Chambers JT, Kohorn E, Mc IS. Ovarian germ cell malignancies: the Yale University experience. GynecolOncol. 1992;45:26–31.

4. Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, Provencher DM, Fong PC, Maenpaa J, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(9 Suppl 3):S42–7. https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000249.

5. Nuver J, de Haas EC, Van Zweeden M, Gietema JA, Meijer C. Vascular damage in testicular cancer patients: a study on endothelial activation bybleomycin and cisplatin in vitro. Oncol Rep. 2010;23(1):247–53.

6. Altena R, Hummel YM, Nuver J, Smit AJ, Lefrandt JD, de Boer RA, et al. Longitudinal changes in cardiac function after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. Ann Oncol. 2011;22(10):2286–93. https://doi.org/10.1093/annonc/mdr408.

7. Aziz NM. Cancer survivorship research: state of knowledge, challenges and opportunities. ActaOncol. 2007;46:417–32.

8. Altena R, de Haas EC, Nuver J, Brouwer CA, van den Berg MP, Smit AJ, et al. Evaluation of sub-acute changes in cardiac function after cisplatin-based combination chemotherapy for testicular cancer. Br J Cancer. 2009;100(12):1861–6.

9. vanSchinkel LD, Willemse PM, van der Meer RW, Burggraaf J, van Elderen SG, Smit JW, et al. Chemotherapy for testicular cancer induces acute alterations in diastolic heart function. Br J Cancer. 2013;109(4):891–6. https://doi.org/10.1038/bjc.2013.445.

10. Sprauten M, Darrah TH, Peterson DR, Campbell ME, Hannigan RE, Cvancarova M, et al. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in Cisplatin-treated survivors of testicular cancer. J ClinOncol. 2012;30(3):300–7. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.4025.

11. Willemse PM, Burggraaf J, Hamdy NA, Weijl NI, Vossen CY, van Wulften L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in chemotherapy-treated testicular germ cell tumour survivors. Br J Cancer. 2013;109(1):60–7. https://doi.org/10.1038/bjc.2013.226.

12. de Haas EC, Altena R, Boezen HM, Zwart N, Smit AJ, Bakker SJ, et al. Early development of the metabolic syndrome after chemotherapy for testicular cancer. Ann Oncol. 2013;24(3):749–55. https://doi.org/10.1093/annonc/mds527.

13. Brydoy M, Oldenburg J, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side-effects in testicular cancer survivors. J Natl Cancer Inst. 2009;101(24):1682–95. https://doi.org/10.1093/jnci/djp413.

14. Travis LB, Beard C, Allan JM, Dahl AA, Feldman DR, Oldenburg J, et al. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. J Natl Cancer Inst. 2010;102(15):1114–30. https://doi.org/10.1093/jnci/djq216.

15. Haugnes HS, Oldenburg J, Bremnes RM. Pulmonary and cardiovascular toxicity in long-term testicular cancer survivors. UrolOncol. 2015;33(9):399–406. https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.11.012.

16. Fosså SD, Gilbert E, Dores GM, Chen J, McGlynn KA, Schonfeld S, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. Natl Cancer Inst. 2007;99(7):533–44. https://doi.org/10.1093/jnci/djk111.

17. Vehling S, Mehnert A, Hartmann M, Oing C, Bokemeyer C, Oechsle K. Anxiety and depression in long-term testicular germ cell tumor survivors. Gen Hosp Psychiatry. 2016;38:21–5. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.09.001.

18. Alacacioglu A, Ulger E, Varol U, Yavuzsen T, Akyol M, Yildiz Y, et al. Sexual satisfaction, anxiety, depression and quality of life in testicular cancer survivors. Med Oncol. 2014;31(7):43. https://doi.org/10.1007/s12032-014-0043-3.

19. Orre IJ, Fossa SD, Murison R, et al. Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer. J Psychosom Res. 2008;64(4):363–71. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.01.002.

20. Sprauten M, Haugnes HS, Brydøy M, Kiserud C, Tandstad T, Bjøro T, et al. Chronic fatigue in 812 testicular cancer survivors during long-term follow-up: increasing prevalence and risk factors. Ann Oncol. 2015;26(10):2133–40. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv328.

21. Fischer OJ, Marguerie M, Brotto LA. Sexual function, quality of life, and experiences of women with ovarian Cancer: a mixed-methods study. Sex Med. 2020;7(4):530–9. https://doi.org/10.1016/j.esxm.2019.07.005.

22. Ceppi L, Galli F, Lamanna M, Magni S, Dell'Orto F, Verri D, et al. Ovarian function, fertility, and menopause occurrence after fertility-sparing surgery and chemotherapy for ovarian neoplasms. Gynecol Oncol. 2019;152(2):346–52. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.11.032.

23. Gershenson DM, Miller AM, Champion VL, Monahan PO, Zhao Q, Cella D, et al. Gynecologic oncology group. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a gynecologic oncology group study. J ClinOncol. 2007;25(19):2792–7. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.4590.

24. Matei D, Miller AM, Monahan P, Gershenson D, Zhao Q, Cella D, et al. Chronic physical effects and health care utilization in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a gynecologic oncology group study. J ClinOncol. 2009;27(25):4142–9. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.9189.

25. Delanoy N, Pécuchet N, Fabre E, Combe P, Juvin K, Pujade-Lauraine E, et al. Bleomycin-induced pneumonitis in the treatment of ovarian sex cord-stromal tumors: a systematic review and Meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2015;25(9):1593–8. https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000530.

26. Skalleberg J, Solheim O, Fosså SD, Småstuen MC, Osnes T, Gundersen PO, et al. Long-term ototoxicity in women after cisplatin treatment for ovarian germ cell cancer. Gynecol Oncol. 2017;145(1):148–53. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.006.

27. Chiannilkulchai N, Pautier P, Genestie C, Bats AS, Vacher-Lavenu MC, Devouassoux-Shisheboran M, et al. Networking for ovarian rare tumors: a significant breakthrough improving disease management. Ann Oncol. 2017;28(6):1274–9. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx099.

28. Joly F, Héron JF, Kalusinski L, Bottet P, Brune D, Allouache N, et al. Quality of life in long-term survivors of testicular cancer: a population-based case-control study. J ClinOncol. 2002;20(1):73–80. https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.73.

29. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. J Psychosom Res. 1995;39(3):315–25. https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-O.

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

31. Gernier F, Joly F, Klein D, Mercier M, Velten M, Licaj I. Cancer-related fatigue among long-term survivors of breast, cervical, 486 and colorectal cancer: a French registry-based controlled study. Support Care Cancer. 2020;28(12):5839–49. 487. https://doi.org/10.1007/s00520-020-05427-8.

32. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The functional assessment of Cancer therapy scale: development and validation of the 476 general measure. J Clin Oncol. 1993;11(3):570–9. https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.3.570.

33. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361–70. 480. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

34. Joly F, Lange M, Rigal O, Correia H, Giffard B, Beaumont JL, et al. French version of the functional assessment of Cancer therapy-cognitive function (FACT-cog) version 3. Support Care Cancer. 2012;20(12):3297–305. https://doi.org/10.1007/s00520-012-1439-2.

35. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. 482. Sleep Med. 2001;2(4):297–307. https://doi.org/10.1016/s1389-9457(00)00065-4.

Article publié dans BMC Cancer : “Chronic fatigue, quality of life and long-term side-effects of chemotherapy in patients treated for non-epithelial ovarian cancer: national case-control protocol study of the GINECO-Vivrovaire rare tumors INCa French network for rare malignant ovarian tumors” Au 15/08/2022 : 1130 Accès, 1 citation.

Gernier et al. BMC Cancer (2021) 21:1147
https://doi.org/10.1186/s12885-021-08864-8

BMC Cancer

STUDY PROTOCOL Open Access

“Chronic fatigue, quality of life and long-term side-effects of chemotherapy in patients treated for non-epithelial ovarian cancer: national case-control protocol study of the GINECO-Vivrovaire rare tumors INCa French network for rare malignant ovarian tumors”

François Gernier[1,2*†], Djihane Ahmed-Lecheheb[1,2†], Patricia Pautier[3], Anne Floquet[4], Cédric Nadeau[5], Sophie Frank[6], Jérôme Alexandre[7], Frédéric Selle[8], Dominique Berton-Rigaud[9], Elsa Kalbacher[10], Hubert Orfeuvre[11], Alain Lortholary[12], Paule Augereau[13], Fabien Labombarda[14], Lionel Perrier[15], Jean-Michel Grellard[1], Idlir Licaj[1,2], Bénédicte Clarisse[1], Aude-Marie Savoye[16], Héloise Bourien[17], Thibaut De La Motte Rouge[17], Jean-Emmanuel Kurtz[18], Katia Kerdja[1], Anaïs Lelaidier[19], Amandine Charreton[20], Isabelle Ray-Coquard[20] and Florence Joly[1,2,21,22]

Abstract

Background: Germ cell tumors and sex cord stromal tumors are rare cancers of the ovary. They mainly affect young women and are associated with a high survival rate. The standard treatment mainly involves conservative surgery combined with chemotherapy [bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP)] depending on the stage and the prognostic factors, as for testicular cancers. As reported in testicular cancer survivors, chemotherapy may induce sequelae impacting quality of life, which has not yet been evaluated in survivors of germ cell tumors and sex cord stromal tumors. The GINECO-VIVROVAIRE-Rare tumor study is a two-step investigation aiming to assess i) chronic fatigue and quality of life and ii) long-term side-effects of chemotherapy with a focus on cardiovascular and pulmonary disorders.

* Correspondence: f.gernier@baclesse.unicancer.fr
†François Gernier and Djihane Ahmed-Lecheheb contributed equally to this work.
[1]Clinical Research Department, Baclesse Cancer Center, 3 av. general Harris, 14076 Caen, France
[2]INSERM, U1086, Caen, France
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Methods: Using self-reported questionnaires, chronic fatigue and quality of life are compared between 134 ovarian cancer survivors (cancer-free ≥2 years after treatment) treated with surgery and chemotherapy and 2 control groups (67 ovarian cancer survivors treated with surgery alone and 67 age-matched healthy women). Medical data are collected from patient records. In the second step evaluating the long-term side-effects of chemotherapy, a subgroup of 90 patients treated with chemotherapy and 45 controls undergo the following work-up: cardiovascular evaluation (clinical examination, non-invasive cardiovascular tests to explore heart disease, blood tests), pulmonary function testing, audiogram, metabolic and hormonal blood tests. Costs of sequelae will be also assessed. Patients are selected from the registry of the INCa French Network for Rare Malignant Ovarian Tumors, and healthy women by the 'Seintinelles' connected network (collaborative research platform).

Discussion: This study will provide important data on the potential long-term physical side-effects of chemotherapy in survivors of Germ Cell Tumors (GCT) and Sex Cord Stromal Tumors (SCST), especially cardiovascular and pulmonary disorders, and neurotoxicity. The identification of long-term side-effects can contribute to adjusting the treatment of ovarian GCT or SCST patients and to managing follow-up with adapted recommendations regarding practices and chemotherapy regimens, in order to reduce toxicity while maintaining efficacy. Based on the results, intervention strategies could be proposed to improve the management of these patients during their treatment and in the long term.

Trial registration: This trial was registered at clinicaltrials.gov: 03418844, on 1 February 2018.
This trial was registered on 25 October 2017 under the unique European identification number (ID-RCB): 2017-A03028–45.
Recruitment Status: Recruiting.

Protocol version: Version n° 4.2 dated from Feb 19, 2021.

Trial sponsor: Centre François Baclesse, 3 avenue du Général Harris, F-14076 Caen cedex 05, France.

Keywords: Germ cell ovarian neoplasms, Sex cord stromal tumors, Long-term effects, Survivorship, Chemotherapy, Fatigue, Quality of life, Physical sequelae, Cardiovascular and pulmonary disorders

Background

Malignant non-epithelial ovarian tumors are rare cancers that account for less than 20% of ovarian cancers in adults [1]. The main ones are Germ Cell Tumors (GCT) and Sex Cord Stromal Tumors (SCST). They mainly affect young women, are diagnosed early and have a good prognosis and long survival. GCT mainly affects teenagers and young women between 15 and 30 years. They have a good prognosis whatever the stage, with a 10-year survival rate up to 81% [2]. Initial treatment includes conservative surgery (with fertility-sparing for young women) combined with adjuvant chemotherapy [bleomycin, etoposide, and platinum (BEP)], depending on the stage and prognostic factors, as in chemotherapy for testicular cancer [3]. The choice of the optimal chemotherapy regimen for ovarian GCT has been based on standards for testicular cancer. SCST are also rare tumors that occur at any age with a peak incidence between 20 and 40 years. In 70% of cases, they are diagnosed early and have a high rate of remission, with an overall 5-year survival rate of 85% [4]. The main treatment of SCST is also conservative surgery for young women, depending on the tumor extension, associated with the same chemotherapy regimen as for GCT tumors (i.e. BEP) for extensive or recurrent disease.

While follow-up in GCT and SCST ovarian survivors over several years focuses on the risk of recurrence, there is no consensus on follow-up modalities in patients who relapse. Furthermore, the late effects of chemotherapy (metabolic, cardiac, respiratory, renal, hematological disorders, ototoxicity and neurotoxicity) are not routinely investigated. However, follow-up of testicular cancer survivors treated with the same chemotherapy found persistent long-term side-effects of the chemotherapy such as chronic fatigue, cardiovascular and pulmonary disease, neurotoxicity, hypogonadism and a higher risk of secondary cancer. Cisplatin and bleomycin induce alterations in endothelial function and endothelial damage that may trigger vascular diseases [5]. After platinum-based chemotherapy, testicular cancer survivors have a 2-to-3-fold greater risk of cardiovascular disease compared with patients treated with surgery alone or individuals in the general population [6–9]. Raynaud's syndrome is also a frequent occurrence, with a 2-to-4-fold increased risk after receiving a high platinum dose [10]. In addition, these patients often present a metabolic syndrome, which is a strong predictor of cardiovascular diseases. Metabolic syndrome occurs in 20–30% of long-term testicular cancer patients, and onset is much earlier (3–5 years after treatment) than would be expected in the general population [11, 12]. Other

toxicities such as pulmonary toxicity, renal toxicity, ototoxicity and neurological sequelae are frequent and dose-related [13]. According to the available data, the relative risk of a second cancer is approximately doubled after chemotherapy. The estimated cumulative risk of leukemia among testicular cancer survivors who are given etoposide at total doses of less than or equal to 2000 or more than 2000 mg/m2 is 0.5 and 2%, respectively [14].

Testicular cancer survivors have a 6% increased risk of dying of non-cancer causes (infections, cardiovascular disease) after cisplatin-based chemotherapy compared with the general population [15]. Long-term toxicity has been associated with an increased risk of mortality due to pulmonary diseases [16]. Furthermore, the physical effects of chemotherapy and factors associated with the disease such as stress, anxiety and depression have an impact on the quality of life (QoL) of testicular cancer survivors in the physical, psychological, sexual and social domains [17, 18]. Fatigue has been described as one of the most distressing adverse effects of cancer and its treatment. A statistically significant higher frequency of chronic cancer-related fatigue (duration of > 6 months) among long-term testicular cancer survivors (17%) compared with men in the general population (10%) ($P < .001$) has been reported [19]. In the long term, chronic fatigue is strongly associated with poor QoL and numerous psychological and somatic problems. In a longitudinal study exploring chronic fatigue in 812 testicular cancer survivors, prevalence of chronic fatigue increased significantly over time. After 19 years of follow-up, 27% of patients reported fatigue and the risk of chronic fatigue was increased 3-to-4-fold in patients with high levels of neuropathy compared with no neuropathy, 2-to-3-fold for high levels of Raynaud-like phenomena, and 2-to-4-fold for higher levels of anxiety and depression [20]. The late effects of BEP experienced by testicular cancer survivors such as cardiovascular disorders may occur as early as the first year post-treatment [8].

While these issues have received considerable attention in testicular cancer survivors, it is not the case for women treated for non-epithelial ovarian cancers. We hypothesize that the same or similar difficulties and late effects of chemotherapy are also experienced by survivors of ovarian GCT and SCST. In turn, this would have a late impact on their general health, QoL and social and professional integration, as already demonstrated in testicular cancer survivors. The impact of treatment on hormonal status, with consequences on fertility, menopausal status and sexuality, is also crucial in young patients treated for rare ovarian cancer [21, 22]. To our knowledge, very few studies have focused on the impact of chemotherapy on the general health and different domains of QoL of ovarian GCT and CSCT survivors. In a previous study, patients reported significantly greater reproductive concerns and less sexual pleasure than controls. They also more often reported chemotherapy-related effects such as hypertension, hypercholesterolemia and hearing loss [23, 24]. The rate of pulmonary toxicity was greater in SCST patients treated with chemotherapy containing platinum and bleomycin (incidence rate = 7.7% and mortality = 1.8%) [25]. Moreover, in a recent study, hearing disorders were observed in 22% of patients treated with cisplatin-based chemotherapy versus 15% in healthy subjects of the same age [26]. The real impact of chemotherapy on accumulated long-term toxicities and the impact on the different domains of QoL in ovarian GCT and CSCT survivors have not been assessed, and studies to date have been based only on self-reported questionnaires, none of which specifically investigated cardiovascular and pulmonary disorders.

The identification of the long-term side-effect and the impact on QoL encountered by these survivors is thus a prerequisite for proposing and assessing intervention strategies to improve the management of these patients during treatment and over the long term.

Methods/design

Objectives

We propose to conduct a large multidisciplinary multicenter case-control study using the INCa French network for rare malignant ovarian tumors TMRG (Tumeurs Malignes Rares Gynecologiques) [27]. The study will explore the needs and difficulties encountered by ovarian GCT and SCST survivors after treatment with surgery (with or without fertility-sparing) and chemotherapy in their daily life, and identify the late effects of chemotherapy.

This case-control study will be conducted in two phases to assess the following:

i) chronic fatigue and several domains of QoL; and
ii) the long-term medical side-effects of chemotherapy with a focus on cardiovascular and pulmonary disorders, and neurotoxicity.

Step 1:

Primary objective The main objective is to assess chronic fatigue in survivors treated for ovarian GCT or SCST with surgery and chemotherapy compared with patients treated with surgery alone and with age-matched healthy women (± 2 years).

The **secondary objectives** are to assess:

- Fertility follow-up and parental projects according to age (≤ 45 years);
- Menopausal symptoms and their impact on QoL;
- The impact of cancer and its treatments on personal trajectory and professional status (access to work, professional ambition, financial situation, etc.);
- The different dimensions of QoL including health-related QoL (anxiety, depression, fear of recurrence and sexuality), sleep disturbance, physical activity and living conditions [28] (relationship with partner, family and entourage, consumption of drugs, use of healthcare institutions and social support);
- Self-reported neurotoxicity and cognitive impairment.

Step 2:

Primary objective The main objective is to assess the late clinical effects of chemotherapy with a focus on cardiovascular and pulmonary disorders.

Secondary objectives Metabolic and hormonal disorders, neurotoxicity and ototoxicity, second cancer, Raynaud's syndrome, and costs of sequelae are also assessed.

Design and setting of the study This is a large two-phase multicenter case-control study (Fig. 1). The study protocol and this manuscript have been written in accordance with standard protocol items, namely recommendations for interventional trials (SPIRIT).

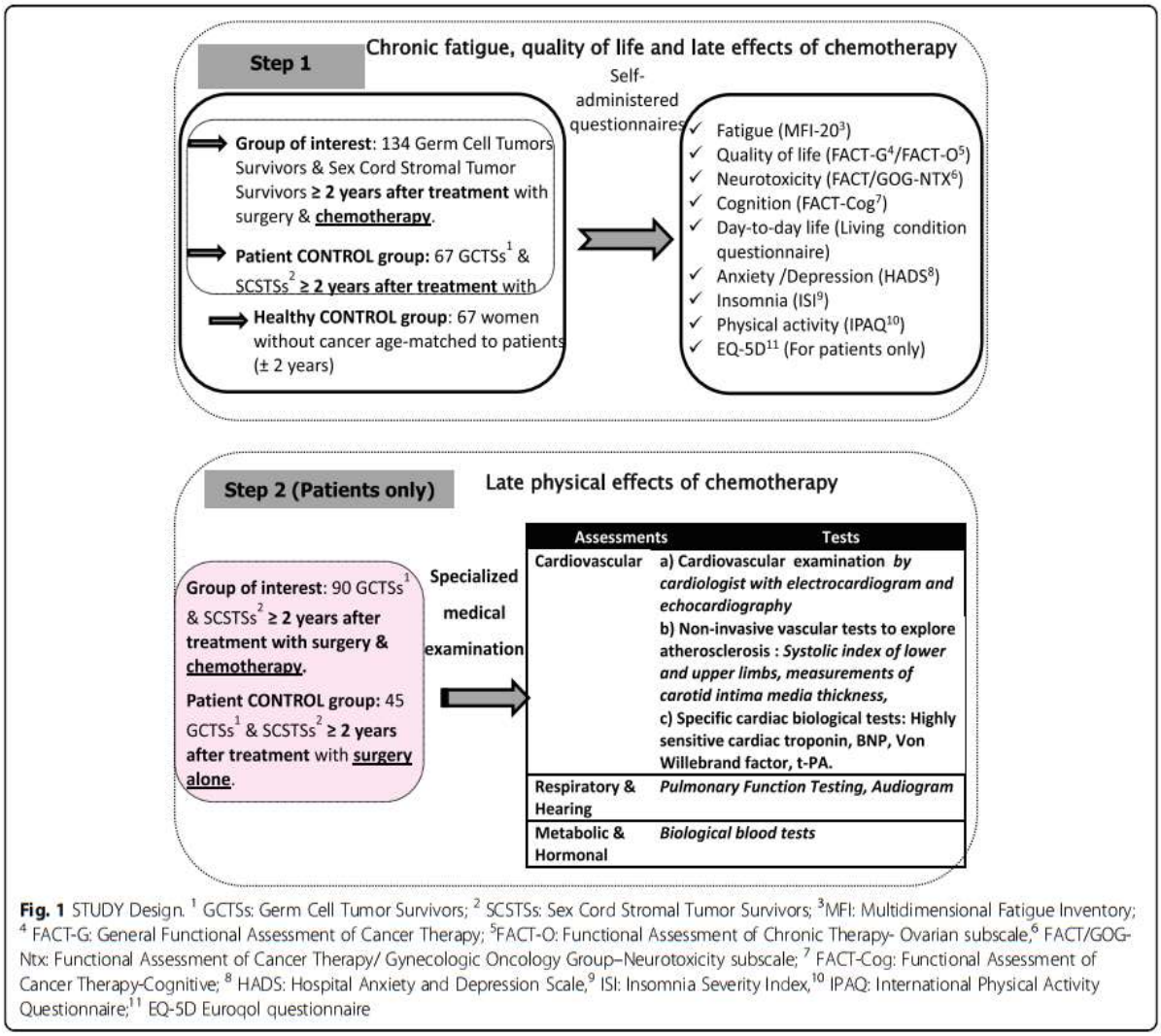


Fig. 1 STUDY Design. [1] GCTSs: Germ Cell Tumor Survivors; [2] SCSTSs: Sex Cord Stromal Tumor Survivors; [3]MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; [4] FACT-G: General Functional Assessment of Cancer Therapy; [5]FACT-O: Functional Assessment of Chronic Therapy- Ovarian subscale,[6] FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group–Neurotoxicity subscale; [7] FACT-Cog: Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive; [8] HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale,[9] ISI: Insomnia Severity Index,[10] IPAQ: International Physical Activity Questionnaire;[11] EQ-5D Euroqol questionnaire

Study participants

134 adult ovarian GCT or SCST survivors in remission ≥ 2 years after treatment with **surgery and BEP chemotherapy** (≥ 1 cycle) (recurrence occurs mainly in first 2 years after initial treatment) are compared to **two groups of controls**:

(1) **Patient control group:** 67 adult ovarian GCT or SCST survivors in remission ≥2 years after treatment with surgery alone;
(2) **Healthy control group:** 67 age-matched (±2 years) healthy women without cancer and without serious chronic diseases.

Eligible patients of interest and control groups are recruited from the INCa French network TMRG. These patients have been selected by the oncologists of the French cooperative GINECO group (Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Étude des Cancers Ovariens et du sein). There are 19 participating centers. Healthy women age-matched with patients of interest are recruited from the Seintinelles® network (https://www.seintinelles.com/home). Seintinelles® is a collaborative research platform linking researchers and citizens to accelerate cancer research. Female cancer-free volunteers will be contacted to complete online self-questionnaires. Inclusion and exclusion criteria are detailed in Table 1. A coordinating committee was set up before the conception of the research including the scientific team of TMRG and GINECO and cardiologists.

Study sites.

The list of study sites is available on https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03418844 .

Assessments

- **Step 1**

All participants are asked to complete several validated self-reported questionnaires including standardized and validated questionnaires (Table 2):

– **Fatigue Questionnaire (Multidimensional Fatigue Inventory: MFI-20)**: includes 20 items measuring 5 dimensions of fatigue (general and physical perception of fatigue, reductions in motivation and activity, and mental fatigue) [29, 30].
– **Modified Living Conditions Questionnaire**: with objective questions on fertility monitoring and parental plans, social reintegration, career path and professional situation, care consumption and patient expectations regarding post-cancer

Table 1 Study inclusion and exclusion criteria

	Group of interest	Patient control group	Healthy control group
Step 1	**134** ovarian Germ Cell Tumor or Sex Cord Stromal tumor survivors	**67** ovarian Germ Cell Tumor or Sex Cord Stromal tumor survivors	**67** healthy women
Step 2	**90** ovarian Germ Cell Tumor or Sex Cord Stromal tumors survivors	**45** ovarian Germ Cell Tumor or Sex Cord Stromal tumor survivors	**Not applicable**[a]
Inclusion criteria	≥ 18 years old	≥ 18 years old	≥ 18 years old
		Age-matched to group of interest (± 2 years)	Age-matched to group of interest (± 2 years)
	Patient treated with **surgery** and **BEP chemotherapy** (≥ 1 cycle)	Patient treated with **surgery alone** (with or without fertility sparing).	
	Patient in remission ≥2 years after initial treatment	Patient in remission ≥2 years after initial treatment	
	Recurrence authorized if remission more than 2 years after end of initial treatment	Recurrence authorized if remission more than 2 years after the end of initial treatment	
	Patient with no other cancers (except basal cell skin carcinoma, breast cancer and cervical cancer)	Patient with no other cancers (except basal cell skin carcinoma, breast cancer and cervical cancer)	Women without cancer or serious chronic diseases
	Patient having signed consent to participate	Patient having signed consent to participate	Healthy women accepted to complete online self-reported questionnaires
Exclusion criteria	Pregnant or breastfeeding woman		
	Psychiatric disorders		
	Major subject to legal protection or unable to express consent		

BEP Bleomycin, Etoposide and Cisplatinum
[a]: Healthy control group participated only in step 1 of study (self-reported questionnaire)

Table 2 Self-reported questionnaires used in study

Questionnaires	Scoring	Definition of scoring
Chronic fatigue		
Fatigue MFI-20 items	5 dimensions of fatigue: -General fatigue -Physical fatigue -Reduced motivation -Reduced activity -Mental fatigue	High score indicates high level of fatigue
Global quality of life[a]		
Global QoL FACT-G	4 dimensions: 0–4 Likert scale - PWB: 7 items, score range: 0–28 - SWB: 7 items, score range: 0–28 - EWB: 6 items, score range: 0–24 - FWB: 7 items, score range: 0–28 Total score: 0–108	A lower score indicates a lower QoL dimension
Additional concerns subscale[a]		
EOC specific concerns FACT-O	0–4 Likert scale Score: 0–44	A lower score indicates a severe symptom A lower score indicates a high level of fatigue
Neurotoxicity FACT/GOG-Ntx	0–4 Likert scale Score range: 0–44	A lower score indicates a worse neuropathy Score < 33 ≈ Severe neuropathy
TOI = PWB + FWB + concerns subscale[a]		
FACT-F/TOI	Score range: 0–108	A lower score indicates a severe symptom
FACT/GOG-Ntx/TOI	Score range: 0–100	
FACT-Cog	Score range: 0–100	
FACT-O/ TOI	Score range: 0–100	
Other dimensions of QoL		
Anxiety & Depression HADS	Anxiety: 7 items, score range: 0–21 Depression:7 items, score range: 0–21	Score ≥ 8 ≈ elevated anxiety, Score ≥ 8 ≈ elevated depression,
Sleep disturbance ISI	0–5 Likert scale Score range: 0–28	A higher total score indicates more severe sleep difficulties Score 22–28 ≈ Severe clinical insomnia
Physical activity IPAQ	3 levels of physical activity (categorical score)[b]	High/ moderate/low level of physical activity
Conditions of life		
Living conditions questionnaire [25]	Daily life of participants (family, social and professional situation)	NA
Assessment and comparison of the costs of sequelae in the 2 groups of patients		
Euroqol (EQ-5D 5 L) questionnaire	Generic measure for clinical and economic assessment	Utility score associated with state of health.

[a]: Clinically significant difference: variation of 5%, [b]: Responses are categorized into three levels of physical activity: low (<moderate); moderate (3 or more days/ week of vigorous activity of at least 20 min/day or 5 or more days/week of moderate activity, or 30 min/day walking) and high (vigorous activity on at least 3 days or 7 days/week of any combination of walking, moderate or vigorous intensity activities). *MFI* Multidimensional Fatigue Inventory -*QoL* Quality of Life, *FACT-G* General Functional Assessment of Cancer Therapy, *PWB* Physical Well-Being, *SWB* Social/family Well-Being, *EWB* Emotional Well-Being, *FWB* Functional Well-Being, *EOC* Epithelial Ovarian Cancer, *FACT-O* Functional Assessment of Chronic Therapy- Ovarian subscale, *FACT-F* Functional Assessment of Chronic Therapy-Fatigue subscale, *FACT/GOG-Ntx* Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group–Neurotoxicity subscale, *FACT-Cog* Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive, *TOI* Trial Outcome Index, *ISI* Insomnia Severity Index, *HADS* Hospital Anxiety and Depression Scale, *IPAQ* International Physical Activity Questionnaire, *NA* Not Adapted

management. This questionnaire used in previous surveys [28–31].

- **Functional assessment of cancer therapy scale general** (FACT-G) and module for **ovarian cancer** (FACT-O): symptomatic scale comprising 12 items assessing abdominal symptoms, other adverse effects of chemotherapy, hormonal disorders, body image, sexuality and attitude towards the disease and its treatments [32].
- **Hospital Anxiety and Depression Scale** (HADS): A 14-item structured self-administered questionnaire to screen for anxiety and depression. This scale has been validated in oncology [33].
- **Peripheral Neurotoxicity Questionnaire** (FACT/GOG-NTX): specific scale composed of

11 items probing the following points: numbness or tingling, discomfort, arthralgia, cramps, general weakness, tinnitus, hearing problems, problems buttoning clothes, deep sensitivity problems (touching small objects), walking problems.
- **FACT-Cog Questionnaire**: A self-questionnaire that subjectively assesses patients' cognitive complaints. Patients are asked to rate their feelings on a scale ranging from 0 "not at all" to 4 "very much". The 37 items cover 4 dimensions: perception of cognitive impairment, impact on QoL, comments from third parties, perception of cognitive abilities [34].
- **Insomnia Severity Index (ISI)**: consists of 7 items used to quantitatively assess how much the person is affected by insomnia [35].
- **Physical Activity Questionnaire** (IPAQ): has the advantage of providing a measure of overall physical activity as well as its frequency and intensity.
- **Self-administered Euroqol Questionnaire** (EQ-5D 5 L): allows the evaluation of a utility score associated with a health condition. The value set based on societal preferences of the French population recently published will be used [36].

Volunteers from both patient groups receive information sheets and the different questionnaires from their oncologists during the follow-up consultation or by mail. They are asked to return completed questionnaires anonymously in a stamped preaddressed envelope. A reminder is sent if necessary.

Patient's medical data (date and context of disease diagnosis, treatment modalities, fertility-sparing, second cancer, and comorbidities (focus on cardiovascular diseases, pulmonary and metabolic disorders)) are collected from patient records. For the healthy control group, the website administrator of the Seintinelles network publishes the study information and the questionnaires on their website, and contacts registered healthy women to complete the different questionnaires online.

- **Step 2**

The study (objectives and constraints) is proposed to both patient groups (90 patients with surgery and BEP chemotherapy and 45 with surgery alone) by GINECO oncologists. Once signed informed consent has been obtained, patients undergo cardiovascular, respiratory, hearing, metabolic and hormonal work-up. The planned tests are detailed in Table 3.

Patients who have agreed to participate in the second stage will undergo the following medical check-up:

Cardiac check-up which will include:
- A cardiac consultation including the measurement of systolic pressure index;
- An electrocardiogram;
- Carotid Doppler ultrasound with measurement of carotid intima media thickness and arterial; vasoreactivity (arterial elasticity, carotid pulse wave velocity) (optional for vasoreactivity),
- A capillaroscopy: search for Raynaud's syndrome (optional);
- A humeral Doppler ultrasound for study of flow-mediated humeral vasodilatation (optional);
- A trans-thoracic echocardiography 2D, 2D Strain (optional) and ± 3D;
- A blood test comprising an enzyme profile: ultra-sensitive troponin, BNP, von Willebrand factor assay, and t-PA.

Lung and hearing examination

- Respiratory Function Tests (RFT);
- Tonal audiogram.

Blood sampling: exploring metabolic and hormonal disorders.

- Carbohydrate-lipid balance: fasting blood glucose and insulin, lipid fractions, triglycerides;
- Hepatic: transaminases (TGO, TGP), Aspartate Aminotransferase (ASAT), Alanine Aminotransferase (ALAT), Alkaline Phosphatase (PAL), Gamma-glutamyl transferase (GGT), Lactate dehydrogenase (LDH);
- Hormone balance: sex hormone binding globulin (SHBG), Luteinizing hormone (LH), Follicle-stimulating hormone (FSH), Estradiol, Anti-Müllerian hormone (AMH), thyroid stimulating hormone (TSH).
- Osteocalcic balance: calcium, phosphorus, vitamin D;
- Renal assessment: ionogram, creatinine;
- C-reactive protein (CRP) + highly sensitive CRP.

Compensation is offered to cover the costs of transport and to compensate one day off work.

The overview of study assessments and procedures can be found in Table 3.

The costs of the sequelae will be estimated for the 140 patients. Standard unit costs will be calculated for each type of sequelae using data from the financial departments of the participating hospitals, as well as the published literature [37]. The average costs will be assessed and compare between both patient groups. One-way sensitivity analyses will be conducted by

Table 3 Overview of study assessments of the VIVROVAIRE TR Study

	Study Period		
	Enrollment	Step 1	Step 2
Eligibility Screen	•		
Informed Consent	•		
Disease medical history	•		
Chronic fatigue, quality of life and late effects of chemotherapy		•	
✓ Fatigue (MFI-20[a])		•	
✓ Quality of life (FACT-G[b]/FACT-O[c])		•	
✓ Neurotoxicity (FACT/GOG-NTX[d])		•	
✓ Cognition (FACT-Cog[e])		•	
✓ Day-to-day life (Living condition questionnaire)		•	
✓ Anxiety /Depression (HADS[f])		•	
✓ Insomnia (ISI[g])		•	
✓ Physical activity (IPAQ[h])		•	
✓ EQ-5D[i] (For patients only)		•	
Specialized medical examination			•
Cardiovascular:			
a) Cardio-vascular medical examination with non-invasive tests to explore heart disease (by a cardiologist)			•
- Electrocardiogram			•
- Echocardiography			•
-Coronary endothelium-dependent vasoreactivity testing (optional exam)			•
b) Non-invasive vascular tests to explore atherosclerosis:			•
- Systolic index of lower and upper limbs,			•
-Ultrasound images to measure carotid intima media thickness			•
- Capillaroscopy to assess Raynaud's syndrome (optional exam)			•
c) Specific cardiac biological tests:			•
High-sensitive cardiac troponin, BNP, Von Willebrand factor (VWf), tissular Plasminogen Activator (t-PA).			•
Respiratory & Hearing:			•
- Respiratory Function Tests (RFT)			•
- Audiogram			•
Blood sampling: exploring metabolic and hormonal disorders			•
- Hormonal assessment: sex hormone binding globulin (SHBG), Luteinizing hormone (LH), Follicle-stimulating hormone (FSH), Estradiol, Anti-Müllerian hormone (AMH), thyroid stimulating hormone (TSH).			•
-Carbohydrate-lipid balance: fasting blood glucose and insulin, lipid fractions, triglycerides;			•
- Osteocalcin blood Tests: calcium, phosphorus, vitamin D			•
- Renal assessment: ionograms, creatinine level			•
-Hepatic assessment: transaminases (TGO, TGP), Aspartate Aminotransferase (ASAT), Alanine Aminotransferase (ALAT), Alkaline Phosphatase (PAL), Gamma-glutamyl transferase (GGT), Lactate dehydrogenase (LDH			•
- C-Reactive Protein Test ultrasensitive			•

[a]*MFI* Multidimensional Fatigue Inventory;[b]*FACT-G* General Functional Assessment of Cancer Therapy; [c]*FACT-O* Functional Assessment of Chronic Therapy- Ovarian subscale,[d]*FACT/GOG-Ntx* Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group–Neurotoxicity subscale; [e]*FACT-Cog* Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive;[f]*HADS* Hospital Anxiety and Depression Scale,[g]*ISI* Insomnia Severity Index,[h]*IPAQ* International Physical Activity Questionnaire; [i]EQ-5D Euroqol questionnaire

varying parameters by plus or minus 20% and illustrated graphically in a Tornado diagram.

Statistical analysis

Sample size

- **Step 1 = 268 participants**

The first aim is to show a difference in the proportion of patients with chronic fatigue (≥1 dimension of MFI-20) in the group of interest as compared with each of the control groups. The pairwise comparison will be performed using the χ^2 test (one-tailed test under the assumption of higher chronic fatigue in the chemotherapy group of interest) at a risk $\alpha = 0.05$ and a power level of 80% ($1-\beta = 80\%$). Assuming that 25% of patients express chronic fatigue in the group of interest as described in testicular cancer [20] and 10% in each of the control group, the required sample size, with a 2:1 allocation ratio in favor of the group of interest, is 121 subjects in the group of interest and 61 subjects in each of the two control groups (patient control and healthy control).. To anticipate 10% of non-assessable women, we plan to enroll 134 survivors in the group of interest, 67 survivors in the control group, and 67 healthy controls.

- **Step 2 = 135 patients**

Assuming around 66% of patients will accept to participate, 90 patients in the group of interest and 45 patients in patient control group are expected to agree to participate.

Assuming 10% of non-assessable participants (around 80 and 40 survivors in the group of interest and control group, respectively), and a proportion of patients experiencing cardiac sequelae varying from 5 to 35% (with a 95% interval confidence) according to literature for testicular cancer [38], it will be possible to estimate the frequency of cardiac sequelae with a precision of 4.8 to 10.5%, in the group of interest and 6.8 to 14.8% in the control group.

Data management

A Web Based Data management system (Ennov Clinical (version 7.5.10, ENNOV / CLINSIGHT, 33155 Cenon, France)) will be used for data collection and query handling. The investigator will ensure that data are recorded on the electronic case report form CRFs as specified in the study protocol and in accordance with the instructions provided. The data will have to be filled in in these eCRF as they are obtained, and the sponsor will take charge of the monitoring.

The investigator ensures the accuracy, completeness, and timeliness of the data recorded and of the provision of answers to data queries according to the Clinical Study Agreement. A copy of the completed CRFs will be archived at the study site.

All data will be handled and stored according to the EU General Data Protection Regulation (GDPR).

Planned analysis

Data analyses will be conducted according to the statistical methods used in paired case-control studies, as follows:

1. Descriptive analysis of patients' and controls' participation and according to sociodemographic and clinical data (including tumor type), quantitative QoL scores and data on living conditions in patients and controls, and then in patients based on medical data related to cancer.
2. Statistical comparison using a univariate and multivariate analysis (ANOVA, or Kruskal-Wallis test, or Mc Nemar $\chi 2$ test depending on the nature of the variables and GLM (Generalized Linear Model) model with a Bonferroni correction):

   – Socio-demographic features and comorbidities;
   – Reintegration and sequelae data, then by subgroup (including fertility-sparing);

A prognostic model for predicting QoL or living conditions has been constructed using an adapted model (GLM), taking into account the time since end of treatment and controlling for effect of center.

Medical and biological parameters are the categorical variables. They will be compared between the two groups of patients and then between sub-groups according to time since end of treatment (short term and long-term follow-up) using the $\chi 2$ test or the Fisher exact test.

Costs will be compared using the Wilcoxon-Mann-Whitney test. Standard multivariate analyses will be implemented in order to control the potential selection bias. Uncertainties regarding costs of the sequelae will be assessed by probabilistic analysis using nonparametric bootstrap methods: 1000 simulated bootstrap samples will be generated by independent draws. All 95% confidence intervals will be computed. All analyses will be performed using STATA software version 16.0 (StataCorp, College Station, TX).

Discussion

Regarding the late effects of chemotherapy in testicular cancer survivors, some of which occur as early as in the first year after treatment, and the lack of data in ovarian GCT and SCST survivors, research is needed on these

issues in rare ovarian cancer survivors, particularly germ cell and sex cord stromal tumors, i.e. the main non-epithelial ovarian cancers.

To our knowledge, this is the first large multicenter case-control study to assess chronic fatigue, several domains of QoL and to explore the late effects of chemotherapy, particularly cardiovascular and pulmonary disorders and neurotoxicity. The study is based on the INCa French Network TMRG – GINECO and is representative of the French population treated for ovarian GCT and SCST. It offers the opportunity to better understand the impact of cancer and chemotherapy on long-term fatigue and quality of life in a large population of non-epithelial ovarian cancer survivors. The comparison with (i) patients treated with surgery alone and (ii) women without cancer will provide information about the needs and concerns of these patients at distance from treatment, i.e. follow-up of fertility, parental projects, social and professional integration, etc. The expected results will further understanding of the post-treatment period in survivors of rare cancer, especially young women.

The rigorous medical work-up conducted nationwide and focusing on the late effects of chemotherapy, with a focus on cardiovascular and pulmonary disorders, will provide important data about the physical and functional late effects of chemotherapy. As a result, intervention strategies could be proposed to improve the management of these patients during treatment and in the long term. In addition, specific strategies for post-treatment care and follow-up will become possible. These longitudinal evaluations will allow the late effects of cancer treatments to be measured and conclusions to be drawn.

In terms of public health, the detailed information that will be provided by this ambitious multidisciplinary research, involving oncologists, cardiologists, vascular physicians, otorhinolaryngologists and pneumologists, is the prerequisite for envisaging interventional strategies and treatments for these patients over time. The identification of sequelae would fuel recommendations regarding practices and chemotherapy regimens that reduce toxicity while maintaining efficacy. In the long term, the resulting preventive actions against the potential side-effects of chemotherapy identified in this research would have a beneficial impact on public health expenditure.

This original study will provide important data on the potential long-term physical side-effects of chemotherapy, especially cardiovascular and pulmonary disorders, neurotoxicity and the impact on quality of life. Based on the expected results, intervention strategies could be proposed to improve the management of these patients during their treatment and over time. By identifying the long-term side-effects of these chemotherapy regimens, it will be possible to produce recommendations aiming to reduce their toxicity while maintaining their efficacy.

Trial status

Recruiting.

Abbreviations

AMH: Anti-Müllerian hormone; BEP: Bleomycin, Etoposide and Cisplatin; CT: Chemotherapy; eCRF: electronic case report form; FSH: Follicle-stimulating hormone; GINECO: Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Étude des Cancers Ovariens et du sein; GCT: Germ Cell Tumor; INCa: Institut National du Cancer; QoL: Quality of Life; SCST: Sex Cord Stromal Tumor; SHBG: Sex Hormone Binding Globulin; SPIRIT: Standard Protocol Items, namely Recommendations for Interventional Trials; TMRG: Tumeurs Malignes Rares Gynécologiques; t-PA: *tissular* Plasminogen Activator; TSH: Thyroid Stimulating Hormone; VWf: Von Willebrand factor

Acknowledgements

We are grateful to all the patients who will consent to participate. We acknowledge the ARCAGY-GINECO Intergroup (academic clinical research group specializing in gynecological oncology) for its scientific support, and the Data Processing Center (DPC) of the North West Canceropole (Centre de Traitement des Données du Cancéropôle Nord-Ouest) in charge of data management.

Authors' contributions

FJ, PP, AF, CN, SF, JA, FS, DBR, EK, HO, AL1, PA, FL, LP, AMS, HB, TDLMR, JEK, KK, AC and IRC participated in the drafting committee of the study protocol. DAL, FJ, JMG and BC devised the study concept and design. IL and FG were responsible for overseeing the statistical section. FL and FG were responsible for overseeing the cardiological section. DAL, JMG, FG, and AL2 were responsible for overseeing the data management section. LP was responsible for overseeing the medicoeconomic assessment section. FJ, DAL, IL and FG, have been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content. FJ, JMG, IL and FG, supervised the entire work. All authors have given final approval of the version to be published. Each author has participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content.

Funding

This work is supported by the ARC Foundation for Cancer Research. In the context of this major external funding, the study protocol has undergone peer-review by the funding body. The funding body played no role in the design of the study and collection, analysis, and interpretation of data and in writing the manuscript.

Availability of data and materials

The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.
Grant number: ARC 2016 PGA1 20160203900.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This study has received ethical approval from the "Ile de France Personal Protection Committee V" in January 2018. All patients gave their written informed consent prior to their participation (CPP IDF 5 17057; N° ID RCB: 2017-A03028–45).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author details

[1]Clinical Research Department, Baclesse Cancer Center, 3 av. general Harris, 14076 Caen, France. [2]INSERM, U1086, Caen, France. [3]Gustave Roussy Cancer Center, Department of Medical Oncology, Université Paris-Saclay, Villejuif, France. [4]Bergonié Cancer Center, Bordeaux, France. [5]University Hospital Poitiers, Poitiers, France. [6]Curie Cancer Center, Paris, France. [7]University Hospital Cochin Hôtel-Dieu Broca, Paris, France. [8]Hospital Diaconesses-Croix St Simon, Paris, France. [9]Integrated Center for Oncology Nantes-Angers, Saint Herblain, France. [10]University Hospital Jean Minjoz, Besançon, France.

[11]Hospital Fleyriat, Bourg-En-Bresse, France. [12]Catherine de Sienne Center, Nantes, France. [13]Integrated Center for Oncology Nantes-Angers, Angers, France. [14]Department of Cardiology, University Hospital Caen, Caen, France. [15]University of Lyon, Centre Léon Bérard, GATE L-SE UMR 5824, Lyon, France. [16]Jean Godinot Cancer Center, Reims, France. [17]Eugène Marquis Cancer Center, Rennes, France. [18]University Hospital Strasbourg, Strasbourg, France. [19]North-West Canceropole Data Center, Baclesse Cancer Center, Caen, France. [20]Léon Bérard Cancer Center, Université Claude Bernard, laboratoire HESPER, Lyon, France. [21]Université de Caen Basse-Normandie, UMR-S1077, Caen, France. [22]Department of Oncology, CHU de Caen, Caen, France.

Received: 6 March 2021 Accepted: 11 October 2021
Published online: 26 October 2021

References

1. Bats AS, Larousserie F, Le Frère Belda MA, Metzger U, Lécuru F. Update on malignant non epithelialovariantumours. GynecolObstetFertil. 2009;37(7–8):627–32. https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2009.05.005.
2. Trétarre B, Molinié F, Woronoff AS, Bossard N, Bessaoud F, Marrer E, et al. Ovarian cancer in France: trends in incidence, mortality and survival, 1980-2012. GynecolOncol. 2015;139(2):324–9.
3. Schwartz PE, Chambers SK, Chambers JT, Kohorn E, Mc IS. Ovarian germ cell malignancies: the Yale University experience. GynecolOncol. 1992;45:26–31.
4. Ray-Coquard I, Brown J, Harter P, Provencher DM, Fong PC, Maenpaa J, et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. Int J Gynecol Cancer. 2014;24(9 Suppl 3):S42–7. https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000249.
5. Nuver J, de Haas EC, Van Zweeden M, Gietema JA, Meijer C. Vascular damage in testicular cancer patients: a study on endothelial activation bybleomycin and cisplatin in vitro. Oncol Rep. 2010;23(1):247–53.
6. Altena R, Hummel YM, Nuver J, Smit AJ, Lefrandt JD, de Boer RA, et al. Longitudinal changes in cardiac function after cisplatin-based chemotherapy for testicular cancer. Ann Oncol. 2011;22(10):2286–93. https://doi.org/10.1093/annonc/mdr408.
7. Aziz NM. Cancer survivorship research: state of knowledge, challenges and opportunities. ActaOncol. 2007;46:417–32.
8. Altena R, de Haas EC, Nuver J, Brouwer CA, van den Berg MP, Smit AJ, et al. Evaluation of sub-acute changes in cardiac function after cisplatin-based combination chemotherapy for testicular cancer. Br J Cancer. 2009;100(12):1861–6.
9. vanSchinkel LD, Willemse PM, van der Meer RW, Burggraaf J, van Elderen SG, Smit JW, et al. Chemotherapy for testicular cancer induces acute alterations in diastolic heart function. Br J Cancer. 2013;109(4):891–6. https://doi.org/10.1038/bjc.2013.445.
10. Sprauten M, Darrah TH, Peterson DR, Campbell ME, Hannigan RE, Cvancarova M, et al. Impact of long-term serum platinum concentrations on neuro- and ototoxicity in Cisplatin-treated survivors of testicular cancer. J ClinOncol. 2012;30(3):300–7. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.37.4025.
11. Willemse PM, Burggraaf J, Hamdy NA, Weijl NI, Vossen CY, van Wulften L, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and cardiovascular disease risk in chemotherapy-treated testicular germ cell tumour survivors. Br J Cancer. 2013;109(1):60–7. https://doi.org/10.1038/bjc.2013.226.
12. de Haas EC, Altena R, Boezen HM, Zwart N, Smit AJ, Bakker SJ, et al. Early development of the metabolic syndrome after chemotherapy for testicular cancer. Ann Oncol. 2013;24(3):749–55. https://doi.org/10.1093/annonc/mds527.
13. Brydoy M, Oldenburg J, Klepp O, Bremnes RM, Wist EA, Wentzel-Larsen T, et al. Observational study of prevalence of long-term Raynaud-like phenomena and neurological side-effects in testicular cancer survivors. J Natl Cancer Inst. 2009;101(24):1682–95. https://doi.org/10.1093/jnci/djp413.
14. Travis LB, Beard C, Allan JM, Dahl AA, Feldman DR, Oldenburg J, et al. Testicular cancer survivorship: research strategies and recommendations. J Natl Cancer Inst. 2010;102(15):1114–30. https://doi.org/10.1093/jnci/djq216.
15. Haugnes HS, Oldenburg J, Bremnes RM. Pulmonary and cardiovascular toxicity in long-term testicular cancer survivors. UrolOncol. 2015;33(9):399–406. https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.11.012.
16. Fosså SD, Gilbert E, Dores GM, Chen J, McGlynn KA, Schonfeld S, et al. Noncancer causes of death in survivors of testicular cancer. Natl Cancer Inst. 2007;99(7):533–44. https://doi.org/10.1093/jnci/djk111.
17. Vehling S, Mehnert A, Hartmann M, Oing C, Bokemeyer C, Oechsle K. Anxiety and depression in long-term testicular germ cell tumor survivors. Gen Hosp Psychiatry. 2016;38:21–5. https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2015.09.001.
18. Alacacioglu A, Ulger E, Varol U, Yavuzsen T, Akyol M, Yildiz Y, et al. Sexual satisfaction, anxiety, depression and quality of life in testicular cancer survivors. Med Oncol. 2014;31(7):43. https://doi.org/10.1007/s12032-014-0043-3.
19. Orre IJ, Fossa SD, Murison R, et al. Chronic cancer-related fatigue in long-term survivors of testicular cancer. J Psychosom Res. 2008;64(4):363–71. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.01.002.
20. Sprauten M, Haugnes HS, Brydøy M, Kiserud C, Tandstad T, Bjøro T, et al. Chronic fatigue in 812 testicular cancer survivors during long-term follow-up: increasing prevalence and risk factors. Ann Oncol. 2015;26(10):2133–40. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv328.
21. Fischer OJ, Marguerie M, Brotto LA. Sexual function, quality of life, and experiences of women with ovarian Cancer: a mixed-methods study. Sex Med. 2020;7(4):530–9. https://doi.org/10.1016/j.esxm.2019.07.005.
22. Ceppi L, Galli F, Lamanna M, Magni S, Dell'Orto F, Verri D, et al. Ovarian function, fertility, and menopause occurrence after fertility-sparing surgery and chemotherapy for ovarian neoplasms. Gynecol Oncol. 2019;152(2):346–52. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.11.032.
23. Gershenson DM, Miller AM, Champion VL, Monahan PO, Zhao Q, Cella D, et al. Gynecologic oncology group. Reproductive and sexual function after platinum-based chemotherapy in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a gynecologic oncology group study. J ClinOncol. 2007;25(19):2792–7. https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.4590.
24. Matei D, Miller AM, Monahan P, Gershenson D, Zhao Q, Cella D, et al. Chronic physical effects and health care utilization in long-term ovarian germ cell tumor survivors: a gynecologic oncology group study. J ClinOncol. 2009;27(25):4142–9. https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.9189.
25. Delanoy N, Pécuchet N, Fabre E, Combe P, Juvin K, Pujade-Lauraine E, et al. Bleomycin-induced pneumonitis in the treatment of ovarian sex cord-stromal tumors: a systematic review and Meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2015;25(9):1593–8. https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000530.
26. Skalleberg J, Solheim O, Fosså SD, Småstuen MC, Osnes T, Gundersen PO, et al. Long-term ototoxicity in women after cisplatin treatment for ovarian germ cell cancer. Gynecol Oncol. 2017;145(1):148–53. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.006.
27. Chiannilkulchai N, Pautier P, Genestie C, Bats AS, Vacher-Lavenu MC, Devouassoux-Shisheboran M, et al. Networking for ovarian rare tumors: a significant breakthrough improving disease management. Ann Oncol. 2017;28(6):1274–9. https://doi.org/10.1093/annonc/mdx099.
28. Joly F, Héron JF, Kalusinski L, Bottet P, Brune D, Allouache N, et al. Quality of life in long-term survivors of testicular cancer: a population-based case-control study. J ClinOncol. 2002;20(1):73–80. https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.73.
29. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. J Psychosom Res. 1995;39(3):315–25. https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-O.
30. Gentile S, Delarozière JC, Favre F, Sambuc R, San Marco JL. Validation of the French "multidimensional fatigue inventory" (MFI-20). Eur J Cancer Care. 2003;12(1):58–64. https://doi.org/10.1046/j.1365-2354.2003.00295.x.
31. Gernier F, Joly F, Klein D, Mercier M, Velten M, Licaj I. Cancer-related fatigue among long-term survivors of breast, cervical, 486 and colorectal cancer: a French registry-based controlled study. Support Care Cancer. 2020;28(12):5839–49. 487. https://doi.org/10.1007/s00520-020-05427-8.
32. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The functional assessment of Cancer therapy scale: development and validation of the 476 general measure. J Clin Oncol. 1993;11(3):570–9. https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.3.570.
33. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361–70. 480. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
34. Joly F, Lange M, Rigal O, Correia H, Giffard B, Beaumont JL, et al. French version of the functional assessment of Cancer therapy-cognitive function

(FACT-cog) version 3. Support Care Cancer. 2012;20(12):3297–305. https://doi.org/10.1007/s00520-012-1439-2.
35. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. 482. Sleep Med. 2001;2(4):297–307. https://doi.org/10.1016/s1389-9457(00)00065-4.
36. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French value set for the EQ-5D-5L. Pharmacoeconomics. 2020;38(4):413–25. https://doi.org/10.1007/s40273-019-00876-4.
37. Margier J, Baffert S, Le Corroller-Soriano AG. French Costing Group. Standard or Specific Unit Costs: Which Criteria for Choosing an Economic Evaluation of Health Strategies in Multicentric Studies? Rev Epidemiol Sante Publique. 2018;66(Suppl 2):S93–9.
38. Strumberg D, Brügge S, Korn MW, Koeppen S, Ranft J, Scheiber G, et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. Ann Oncol. 2002;13(2):229–36. https://doi.org/10.1093/annonc/mdf058.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

BMC

F. Valorisation des premiers résultats

Les premiers résultats partiels de l'étapes 1 de l'étude Vivrovaire tumeurs rares ont été présentés à l'ESMO2022 à Paris sous format de poster le 10-12 septembre2022 ainsi qu'au congrès de l'ESGO 2022 (Poster 535), dans un poster commenté, qui a lieu du 27 au 30 octobre 2022 à Berlin, en Allemagne.

Abstract: 2022-RA-605-ESGO

Long term quality of life after chemotherapy among rare ovarian cancer survivors: the national gineco case-control Vivrovaire Rare Tumors study

Authors: Florence JOLY, Isabelle Laure RAY-COQUARD, Anne Floquet, Sophie Lefèvre-Arbogast, Frederic Selle, Dominique Berton, Sophie Frank, Thibault De La Motte Rouge, Elsa Kalbacher, Magali Provansal, Alain Lortholary, Hubert Orfeuvre, Jerome Alexandre, Paule Augereau, Cédric Nadeau, Jean-Emmanuel Kurtz, Jean-Michel GRELLARD, Bénédicte Clarisse, Patricia PAUTIER, Francois GERNIER

Abstract: 2022-RA-605-ESGO

Introduction/Background: Treatments of non-epithelial rare germ cell tumors (GCT) and sex cord stromal tumors are associated with long survival. They mainly include conservative surgery plus chemotherapy (CT) [bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP)] depending on stage and prognostic factors. As reported in testicular cancer survivors, BEP may induce late side effects with negative impact on quality-of-life (QOL). The French Rare Malignant Gynecological Tumors (TMRG)/GINECO case-control study assessed long term QOL among survivors treated with BEP as compared to age-matched healthy women (HW).

Methodology: Non-epithelial ovarian cancer survivors (nEOCS), cancer-free ≥2 years after end of treatment, were identified from the INCa French Network for TMRG. HW were issued from the 'Seintinelles' research platform. QOL (FACT-G/FACT-O), chronic fatigue (MFI), anxiety/depression (HADS), insomnia (ISI), neurotoxicity (FACT/GOG-NTX), cognition (FACT-COG) and sexuality items (from FACT-O OCS) were compared between nEOCS and HW. A minimal 5% difference of scores between groups was considered as clinically relevant.

Results: 144 nEOCS (including 92 GCT) plus 144 age-matched HW were enrolled (mean age at inclusion: 38; 60% <40). Median delay from the end of treatments to inclusion was 6 yrs. At

inclusion, 38% of nEOCS were menopausal versus 18% of HW ($p<0.001$). General and ovarian QOL, fatigue, anxiety/depression and insomnia scores were similar between nEOCS and HW. Although nEOCS reported clinically significant (6%) better social functioning ($p=0.006$), nEOCS reported more perceived cognitive impairment than HW (31 vs 14%, $p<0.001$) and clinically significant (8%) neurotoxicity ($p<0.001$). They also reported less interest in sex (33% vs 55%, $p<0.001$) and more concern of childlessness (30% vs 13%, $p=0.007$) than HW, whatever the menopausal status.

Conclusion: 6 yrs after BEP CT, most of nEOCS reported similar global QOL as HW, but they experienced more often premature menopause, some late side effects on cognition, neurotoxicity and sexuality

LONG TERM QUALITY OF LIFE AFTER CHEMOTHERAPY AMONG NON-EPITHELIAL OVARIAN CANCER SURVIVORS

Authors: Florence Joly[1,2,3,4], Isabelle Laure Ray-Coquard[5,6], Anne Floquet[4,7], Sophie Lefèvre-Arbogast[1], Coraline Dubot Poitelon[1,2,4], Fréderic Selle[4,8], Dominique Berton[4,9], Sophie Frank[10], Thibault De La Motte Rouge [11], Elsa Kalbacher [4,12], Magali Provansal[13], Alain Lortholary[14], Hubert Orfeuvre[15], Jérôme Alexandre[16], Paule Augereau[17], Cédric Nadeau[18], Jean-Emmanuel Kurtz[19], Jean-Michel Grellard[1], Bénédicte Clarisse [1], Patricia Pautier [4,20], Francois Gernier [1,2]

Affiliations : 1Clinical Research Department, Comprehensive cancer center François Baclesse, CAEN, France, 2INSERM, U1086, Caen, France, 3Université de Caen Basse-Normandie, UMR-S1077, Caen, France, 4Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Etude des Cancers Ovariens, Paris, France, 5Centre Léon Bérard, Lyon, France, 6University Claude Bernard, Lyon, France, 7Comprehensive Cancer Centre Institut Bergonié, BORDEAUX, France, 8Groupe Hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, PARIS, France, 9ICO Centre René Gaudducheau, Saint Herblain, France, 10Curie Cancer Center, PARIS, France, 11Centre Eugène Marquis, Rennes, France, 12CHRU Jean Minjoz, Besançon, France, 13Department of Medical Oncology, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France, 14Institut of Cancerology Catherine de Sienne Hôpital Privé du Confluent, Nantes, France, 15Centre Hospitalier Fleyriat, Bourg En Bresse, France, 16Cochin Hospital, AP-HP, PARIS, France, 17Institut de Cancérologie de l'Ouest, Angers, France, 18University Hospital Poitiers, Poitiers, France, 19Institut De Cancérologie Strasbourg Europe, Strasbourg, France, 20Gustave Roussy Cancer Center, PARIS, France

Abstract ID 605

INTRODUCTION / BACKGROUND

- Germ cell (GCT) and sex cord stromal (SCST) tumors:
  - are rare cancers of the ovary,
  - affect young women,
  - are associated with a high survival rate.
- Standard treatment consists in:
  - surgery (conservative)
  - chemotherapy (CT) [bleomycin, etoposide and cisplatin (BEP)], depending on the stage and the prognostic factors, as for testicular cancers.
- As reported in testicular cancer, CT may induce sequelae impacting quality of life (QoL)

Not been evaluated among GCT and SCST survivors

VIVROVAIRE TR study:

The French Rare Malignant Gynecological Tumors (TMRG)/GINECO case-control VIVROVAIRE Rare Tumors study assessed

Chronic fatigue, QoL and long-term side-effects

of CT among GCT and SCST survivors treated with BEP, as compared to age-matched healthy women (controls)

METHODOLOGY

Group of interest: 144 GCTS & SCST ≥ 2 years after treatment with surgery & chemotherapy [identified from the RNCa French Network for TMRG]

Healthy CONTROL group: 144 women without cancer age-matched to patients (± 2 years) issued from the 'Sentinelles' research platform

Self-administered questionnaires

- ✓ Fatigue (MFI-20[1])
- ✓ Quality of life (FACT-G[2]/FACT-O[3])
- ✓ Neurotoxicity (FACT/GOG-NTX[4])
- ✓ Cognition (FACT-Cog[5])
- ✓ Day to day life (Living condition questionnaire)
- ✓ Anxiety /Depression (HADS[6])
- ✓ Insomnia (ISI[7])

[1]MFI : Multidimensional Fatigue Inventory ; [2] FACT-G: General Functional Assessment of Cancer Therapy; [3]FACT-O: Functional Assessment of Chronic Therapy- Ovarian subscale;[4] FACT/GOG-Ntx: Functional Assessment of Cancer Therapy/ Gynecologic Oncology Group-Neurotoxicity subscale; [5] FACT-Cog: Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive;[6] HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale;[7] ISI: Insomnia Severity Index

RESULTS

Table 1: Patients ' medical characteristics (n=144)

Characteristics of 144 patients	P Value
Time since end of treatment Median in yrs	6.0 [3.5-9.3]
FIGO stages n (%)	
I / II	69 (48%)
III/IV	28 (27%)
unknown	37 (25%)
Histology n (%)	
Germ cell	92 (65%)
Sex cord stromal	
Granulosa	37 (26%)
Sertoli	6 (4%)
Other	9 (5%)
Initial chemotherapy	123 (85%)
Relapse chemotherapy	34 (24%)

Table 2: Patients / Controls issues

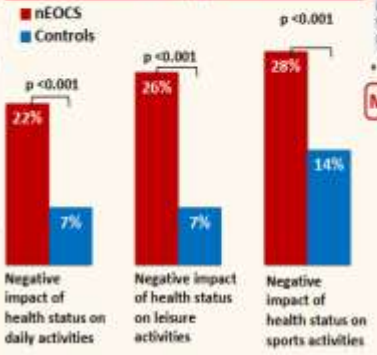
	nEOCS (n=144)	Controls (n=144)	P value
Age (years) mean (sd)	38.2 (13.7)	38.2 (13.6)	0.98
Age at menopause (yrs) mean(sd)	38.6 (12.3)	50.4 (3.9)	<.001
Education : n (%) High level of education	79 (55%)	113 (78%)	<.001
Marital status Married/in couple	94 (65%)	108 (75%)	0.16
Body mass index > 30	24 (17%)	7 (5%)	<.001
Fatigue (MFI) General	41 (28%)	48 (33%)	0.44
Physical	44 (31%)	42 (29%)	0.89
Mental	31 (22%)	40 (28%)	0.27
Insomnia moderate and severe ISI	44 (31%)	32 (22%)	0.14
Quality of Life (FATC-G) Score*	81.0 (15.5)	80.1 (14.3)	0.60
Physical well-being mean(sd)*	23.3 (4.2)	24.0 (4.5)	0,13
Social well-being mean(sd)*	20.7 (5.5)	19.0 (4,9)	<0.01
Emotional well-being mean(sd)*	17.2 (4.2)	17.2 (5.2)	0.99
Functional well-being mean(sd)*	19.8 (5.2)	19.9 (4.7)	0.92
Ovarian cancer subscale mean(sd)*	33.0 (5.3)	34.9 (4.86)	<0,01
Emotional status (HADS)			
Anxiety	53 (37%)	47 (33%)	0.51
Depression	13 (9%)	13(9%)	1
Cognition Mean (sd) Perceived Cognitive Impairment*	59.9 (11.9)	63.1 (8.5)	.008
Neurotoxicity			
FACT/GOG-Ntx subscale score*	36.4 (7.2)	40.0 (5.2)	<.001
FACT/GOG-Ntx/TOI Mean (sd)*	79.6 (14.1)	83.9 (11.5)	<.005

* a lower score indicates a severe complaint or a severe symptom.

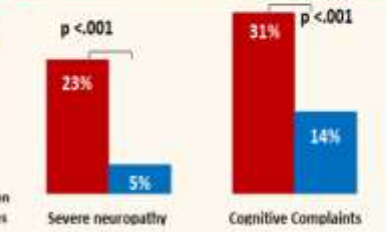
No difference between Pts and Controls:

- Fatigue & Insomnia
- Global QDV
- Anxiety & Depression

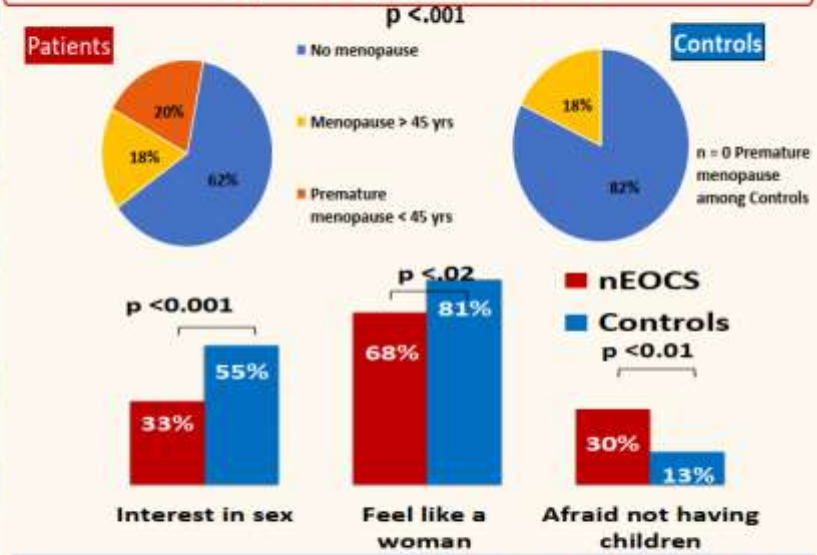
Negative impact of health condition on daily life



More Neurotoxicity and cognitive complaints



More premature menopause and sexual difficulties



KEYS CONCLUSIONS

6 years after BEP chemotherapy:

- Similar fatigue, global quality of life between survivors and controls
- However, more cognitive complaints & neuropathy in survivors vs controls
- Higher risk of premature menopause
- Negative impact on sexual health
- More interference of health conditions in daily life among survivors than controls

Survival care plan with long term follow-up should be proposed to patients to anticipate these long term effects.

CHAPITRE V : AFTERGYN Phase Pilote « Optimiser l'accompagnement des patientes en onco-gynécologie pelvienne par des soins de supports adaptés dans la période de l'après cancer. »

A. Introduction

Cette étude se veut être dans la continuité des premiers chapitres de cette thèse. Après avoir évalué les séquelles du cancer, les effets indésirables des traitements et l'impact sur la qualité de vie des patient(e)s dans la période de l'après cancer, il paraissait indispensable de proposer des actions afin de mieux structurer le parcours des patient(e)s dès le début de la période de l'après cancer. L'étude pilote « AfterGyn » a été construite dans le but d'optimiser l'accompagnement des patientes en onco-gynécologie pelvienne par des soins de supports adaptés dans la période de l'après-cancer.

Cette étude est soutenue financièrement par la ligue régionale contre le cancer (Lauréat 2021 du Prix Rose sur Green) et par le groupement interrégional de recherche clinique et d'innovation du nord-ouest (GIRCI NO) (Lauréat 2022 de AO paramédical du GIRCI NO).

Elle a reçu un avis favorable du comité de protection des personnes Ile de France VI en septembre 2022. Il est prévu que la première patiente inclue dans cette étude le soit avant la fin 2022.

Suite à cette étude pilote mono centrique, une étude multicentrique d'envergure nationale avec un volet médico économique est en projet. Une lettre d'intention a été déposée dans ce sens au programme de recherche sur la performance du système des soins (PREPS) cet automne 2022.

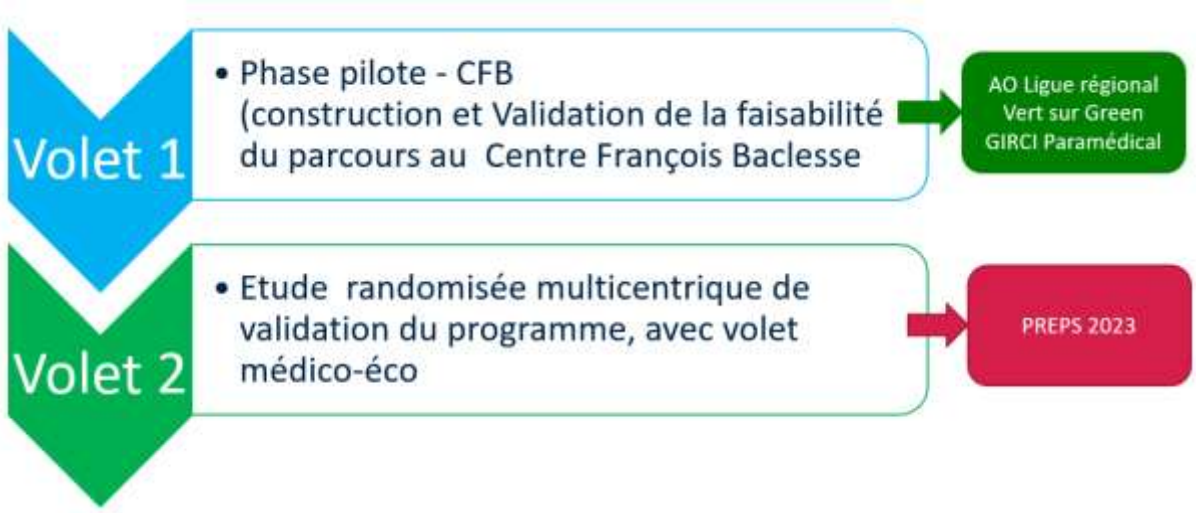


Figure 1 : Schéma du projet de déploiement de l'étude AfterGyn.

B. Contexte

L'évolution de la prise en charge thérapeutique des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire et de l'endomètre a fortement amélioré leur espérance de vie [1]. C'est notamment le cas de la majorité des patientes après traitement pour un cancer de l'endomètre, dont le diagnostic est le plus souvent fait à un stade localisé [1]. En parallèle, le pronostic du cancer épithélial de l'ovaire s'est également amélioré et plus de 40% des patientes peuvent à ce jour espérer avoir une survie prolongée [2]. Cependant, les traitements multimodaux proposés peuvent avoir des effets secondaires qui perdurent, en lien avec la chirurgie, la radiothérapie et/ou la chimiothérapie : douleurs résiduelles, toxicités neurologiques suite à la chimiothérapie, troubles du transit, lymphœdèmes, troubles de la sexualité, symptômes liés à la ménopause, fatigue chronique, difficultés cognitives, troubles thymiques, … [2, 3].

Les travaux de l'équipe ont mis en évidence, chez les femmes suivies plusieurs années après avoir été traitées pour un cancer épithélial de l'ovaire un risque significativement plus important de fatigue à long terme, de troubles du sommeil, ou encore de syndrome dépressif par rapport au groupe contrôle de femmes du même âge [4].

Le dépistage et la prise en charge des douleurs résiduelles en fin de traitement sont essentiels pour limiter l'installation d'une douleur chronique. En effet, selon un rapport de l'INCa, des douleurs chroniques sont retrouvées chez plus de 60% des femmes 5 ans après le diagnostic d'un cancer de l'endomètre et des douleurs neuropathiques suspectées dans un quart des cas [5]. Par ailleurs, les conditions de vie de l'après cancer pour les femmes ayant été traitées pour un cancer gynécologique pelvien peuvent être également altérées en cas d'environnement social défavorable [6, 7]. Dans l'étude VICAN5 [5], près d'un quart des patientes atteintes de cancer de l'endomètre déclare une prise de poids supérieure à 10%. Ce groupe de patientes pourrait également bénéficier, à l'issue de la prise en charge initiale, d'un accompagnement hygiéno-diététique pour lutter contre les facteurs de risque comme l'obésité et la sédentarité, particulièrement fréquents dans cette pathologie. Dans ce groupe de patientes souvent fragiles en raison de comorbidités liées à l'âge et à la surcharge pondérale, la chimiothérapie séquentielle adjuvante en complément de la radiothérapie peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie plus de 2 ans après la fin du traitement, avec une fatigue persistante, des

lymphœdèmes et une neuropathie chimio-induite. Au-delà des séquelles physiques, des troubles de la sexualité sont également fréquemment reportés par ces patientes [8].

Dans l'étude VIVROVAIRE 2 [9], deux tiers des patientes présentaient une diminution de la libido trois ans après le diagnostic d'un cancer épithélial de l'ovaire et un tiers des femmes présentait une dyspareunie, la majorité se plaignait de sécheresse vaginale alors que moins d'un tiers d'entre elles utilisait du gel lubrifiant. Dans l'étude VICAN5, plus d'un quart des patientes en rémission d'un cancer de l'endomètre se plaignait de sécheresse vaginale [5]. Pour autant, l'accompagnement de ces femmes en onco-sexologie reste encore marginal. Ces difficultés sont rarement identifiées lors du suivi des patientes qui se concentre essentiellement sur le statut carcinologique. Pourtant, leur identification incite à mettre en place des actions plus spécifiques chez celles-ci lors de la période de suivi post-thérapeutique afin que ces séquelles ne s'installent pas dans le temps.

Au-delà de la présence de ces difficultés et de leur identification, les patientes manquent cruellement de connaissances quant aux risques de survenue de séquelles du cancer ou d'effets indésirables de leur traitement. De même l'information sur le possible recours aux soins oncologiques de support reste insuffisante. Dans une étude de Lyer et al, 50% des femmes opérées d'un cancer de l'ovaire déclaraient n'avoir jamais entendu parler du lymphœdème alors que la prévalence du lymphœdème des membres inférieurs varie de 21% à 38% dans cette population [10].

Les séquelles du cancer et de ses traitements posent ainsi de nombreux problèmes. Ils peuvent avoir des répercussions importantes sur la qualité de vie des patientes traitées pour un cancer gynécologique pelvien, leur retour au travail, leurs relations sociales et familiales ou encore leur autonomie, notamment dans la période de l'après cancer.

Les soins oncologiques de support (SOS) proposés au décours de la prise en charge hospitalière permettent d'améliorer le vécu de la maladie pendant les traitements et dans l'après-cancer. Malgré tout, une fois la prise en charge initiale terminée, les séquelles de la maladie et les toxicités des traitements ne sont ni évaluées ni surveillées de façon optimale dans les centres de référence (qui priorisent le suivi oncologique) et restent, en outre, mal connues des professionnels de médecine de ville [11]. L'amélioration de la transition ville-hôpital est donc une problématique émergente pour ces patientes, ce qui nécessite désormais toute l'attention des cliniciens ainsi que des efforts de coordination entre les soignants. Dans

son dernier référentiel organisationnel national des SOS d'octobre 2021, l'INCa préconise ainsi l'utilisation de questionnaires de repérage des besoins en SOS [12].

Grâce à sa formation, l'Infirmière en Pratique Avancée (IPA) en oncologie développe des compétences lui permettant d'offrir une prise en charge holistique aux patientes. L'IPA répond parfaitement aux besoins très ciblés d'évaluation des patientes, de coordination du parcours de soins en étant en lien avec les différents professionnels.

C. Méthodes

Il s'agit d'une étude de faisabilité, randomisée ouverte prospective mono centrique.

L'étude sera proposée aux patientes majeures en rémission complète à l'issue du traitement de première ligne d'un cancer de l'endomètre ou de l'ovaire/trompe/péritoine ; les patientes avec des traitements de maintenance sont éligibles.

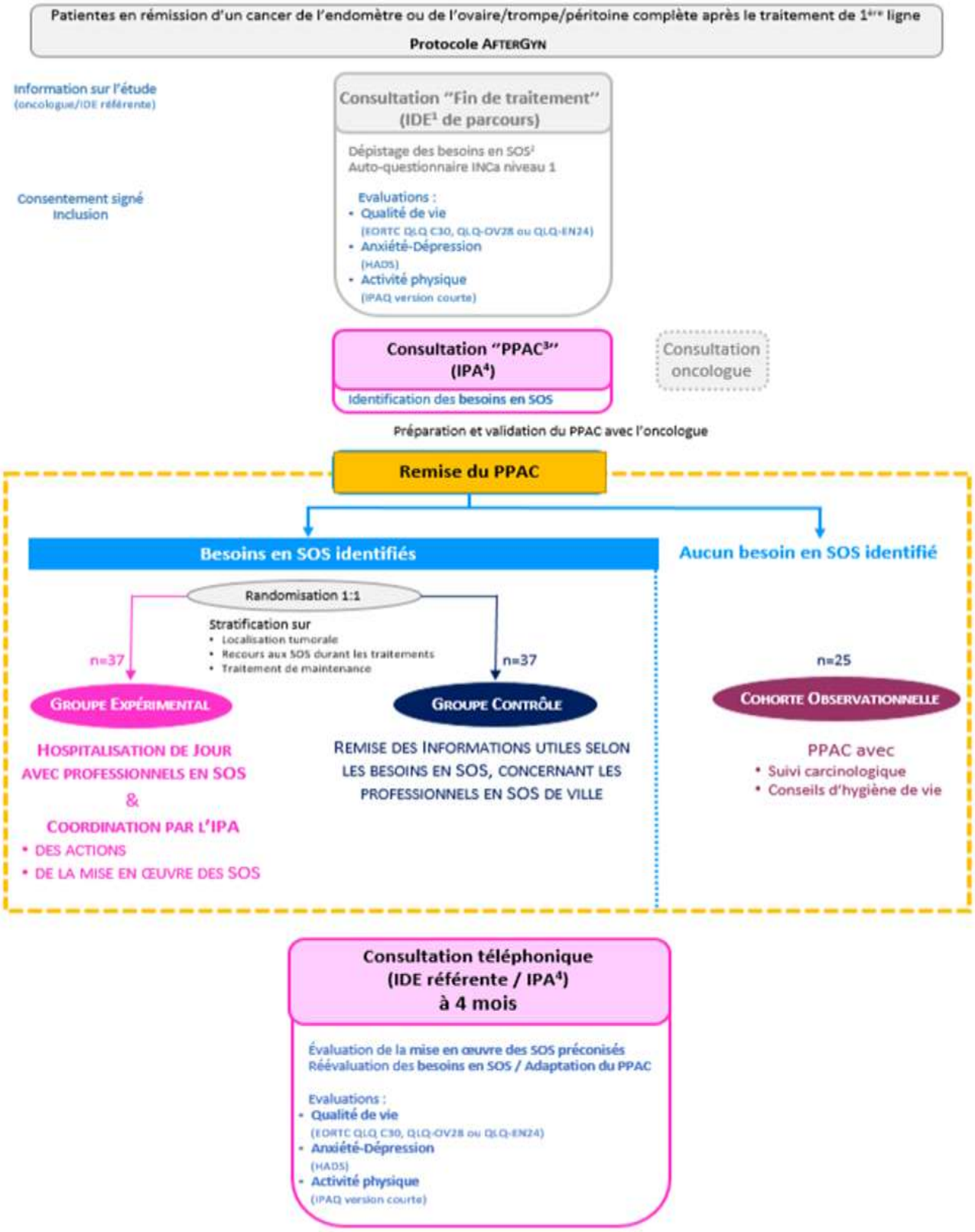
Objectifs

L'objectif principal est d'évaluer, chez les patientes pour lesquelles le Plan Personnalisé de l'Après Cancer (PPAC) en fin de traitement d'un cancer gynécologique pelvien (cancer de l'ovaire ou de l'endomètre) indique des besoins en soins oncologiques de support (SOS), l'impact d'une évaluation dédiée des besoins en SOS lors d'une Hospitalisation De Jour (HDJ) sur la mise en place des SOS préconisés, dans les 4 mois suivant la remise du PPAC.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer dans chacun des bras :

- La survenue de séquelles à l'issue de la prise en charge thérapeutique initiale d'un cancer de l'ovaire ou de l'endomètre
- Les besoins en SOS à l'issue des traitements
- L'évolution de la compréhension par les patientes de la maladie et des modalités de suivi dans le PPAC
- Les besoins en SOS 4 mois après la remise du PPAC (plan personnalisé de l'après cancer), et l'indication à la mise en place d'une HDJ en SOS (hors protocole)
- La douleur en fin de traitement et 4 mois après la remise du PPAC.
- La qualité de vie en fin de traitement et 4 mois après la remise du PPAC.
- L'anxiété et la dépression en fin de traitement et 4 mois après la remise du PPAC
- Le niveau d'activité physique en fin de traitement et 4 mois après la remise du PPAC
- Le retour au travail et/ou aux activités quotidiennes 4 mois après la remise du PPAC.
- La satisfaction des patientes quant à leur accompagnement dans les 4 mois suivant la remise du PPAC.

Figure 2 : Schéma de l'étude AfterGyn



[1] Infirmier diplômé d'état, [2] Soins Oncologiques de Support, [3] Plan Personnalisé de l'Après-Cancer, [4] Infirmier de pratique avancée

D. Discussion

Dans le cadre de sa récente stratégie décennale de lutte contre le cancer 2021-2030, le gouvernement français fixe, dans son axe 2 « Limiter les séquelles et améliorer la qualité de vie », l'objectif ambitieux de « réduire de 2/3 à 1/3 la part des patients souffrant de séquelles 5 ans après un diagnostic ».

Afin de pouvoir mettre en place des actions adaptées d'accompagnement après les traitements oncologiques de ces patientes, il est nécessaire de mieux évaluer les séquelles, les difficultés psychosociales associées et les besoins en SOS. Cette identification permettra de définir un ou plusieurs modèles de prise en charge en fonction de la complexité des besoins et des actions à mettre en œuvre.

Si les séquelles et les toxicités après les traitements d'un cancer de l'ovaire ou de l'endomètre sont bien décrites dans la littérature, les besoins réels des patientes en soins oncologiques de supports (SOS) restent peu documentés. De plus, on ne dispose pas de données pour estimer la complexité des actions en SOS à mettre en place.

Ce projet est en adéquation totale avec les attentes de la stratégie décennale cancer, de la mission cancer européenne et répond donc à une attente forte des politiques publiques pour les prochaines années. Cette étude sera la première en France à utiliser le questionnaire d'identification des besoins en soins de support rédigé par le groupe d'experts de l'INCa et à s'appuyer sur le métier d'IPA pour dépister les séquelles et les besoins en soins de support. Le modèle innovant sur lequel repose ce projet permettra également de préciser les organisations à mettre en place pour déployer les SOS adaptés et personnalisés avant de l'étendre et de l'évaluer.

Il est attendu qu'une évaluation des besoins en soins oncologiques de support (SOS) et leur organisation en hospitalisation de jour de SOS aboutisse à une amélioration du suivi personnalisé de l'après cancer pour ces patientes et à une amélioration de leur qualité de vie à long terme.

E. Références

1. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S (2007) Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 370(9590):890–907

2. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Voirin N, Guizard AV, Trétarre B, Bouvier AM, Colonna M, Bossard N, Woronoff AS, Grosclaude P; French network of Cancer registries (FRANCIM). Eur J Cancer Prev 2017; 26(6):461–468. doi: https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000372.

3. Oza A, Avall-Lundqvist E, Berek JS, Sehouli J, Feeney A, Berton-Rigaud D, Costa DSJ, Friedlander ML; GCIG Symptom Benefit group. Measuring what matters MOST: validation of the Measure of Ovarian Symptoms and Treatment, a patient-reported outcome measure of symptom burden and impact of chemotherapy in recurrent ovarian cancer. Qual Life Res. 2018 Jan;27(1):59-74.

4. Joly F, Ahmed-Lecheheb D, Kalbacher E, Heutte N, Clarisse B, Grellard JM, Gernier F, Berton-Rigaud D, Tredan O, Fabbro M, Savoye AM, Kurtz JE, Alexandre J, Follana P, Delecroix V, Dohollou N, Roemer-Becuwe C, De Rauglaudre G, Lortholary A, Prulhiere K, Lesoin A, Zannetti A, N'Guyen S, Trager-Maury S, Chauvenet L, Abadie Lacourtoisie S, Gompel A, Lhommé C, Floquet A, Pautier P. Long-term fatigue and quality of life among epithelial ovarian cancer survivors: a GINECO case/control VIVROVAIRE I study. Ann Oncol. 2019 May 1;30(5):845-852. https://doi.org/10.1093/annonc/mdz074 PubMed PMID: 30851097.

5. Rapport INCa : « La vie cinq ans après un diagnostic de cancer », INCa, juin 2018.Available from: https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/La-vie-cinq-ans-apres-un-diagnosticde-cancer-Rapport Accessed February16, 2019

6. Zandbergen N, de Rooij BH, Vos MC, Pijnenborg JMA, Boll D, Kruitwagen RFPM, van de Poll-Franse LV, Ezendam NPM. Changes in health-related quality of life among gynecologic cancer survivors during the two years after initial treatment: a longitudinal analysis. Acta Oncol. 2019 May;58(5):790-800. https://doi.org/10.1080/0284186X.2018.1560498 Epub 2019 Jan 30. PMID: 30698069.

7. Mamguem Kamga A, Dumas A, Joly F, Simon J, Billa O, Poillot ML, Jolimoy G, Roignot P, Coutant C, Arveux P, Dabakuyo-Yonli TS. Socio-economic and occupational outcomes of long-term survivors of gynaecological cancer A Frenchpopulation-based study. Eur J Cancer Care (Engl). 2020 Mar 25:e13235. https://doi.org/10.1111/ecc.13235 [Epub ahead of print]PubMed PMID: 32215988.

8. Rhodes, J. C., Kjerulff, K. H., Langenberg, P. W., &Guzinski, G. M. (1999). Hysterectomy and sexualfunctioning. JAMA, 282(20), 1934–1941. https://doi.org/10.1001/jama.282.20.1934

9. Gernier F, Gompel A, Rousset-Jablonski C, Kalbacher E, Floquet A, Berton-Rigaud D, Tredan O, Alexandre J, Follana P, Zannetti A, Dohollou N, Grellard JM, Clarisse B, Licaj I, Ahmed-Lecheheb D, Fauvet R, Pautier P, Joly F. Menopausal symptoms in epithelial ovarian cancer survivors: a GINECO VIVROVAIRE2 study. Gynecol Oncol. 2021 Dec;163(3):598-604. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.10.001. Epub 2021 Oct 11. PMID: 34649724.

10. Lyer NS, Cartmel B, Friedman L, Li F, Zhou Y, Ercolano E, Harrigan M, Gottlieb L, McCorkle R, Schwartz PE, Irwin ML. Lymphedema in ovarian cancer survivors: Assessing diagnostic methods and the effects of physical activity. Cancer. 2018 May 1;124(9):1929-1937. doi: 10.1002/cncr.31239. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29437202.

11. Mamguem Kamga A, Dumas A, Joly F, Billa O, Simon J, Poillot ML, Darut-Jouve A, Coutant C, Fumoleau P, Arveux P, Dabakuyo-Yonli TS. Long-Term Gynecological Cancer Survivors in Côte d'Or: Health-Related Quality of Life and Living Conditions. Oncologist. 2018 Dec 21. pii: theoncologist.2018-0347.

12. Wilson MK, Friedlander ML, Joly F, Oza AM. A Systematic Review of Health-Related Quality of Life Reporting in Ovarian Cancer Phase III Clinical Trials: Room to Improve. Oncologist. 2018 Feb; 23(2):203-213.

Discussion générale et perspectives

L'amélioration constante du taux de survie du cancer au cours des 40 dernières années a donné naissance à des populations de personnes guéries du cancer ou avec de longues survies ayant des besoins uniques et potentiellement à risque pour de nombreux problèmes médicaux et psychosociaux importants.

Guérir du cancer est (et reste) une priorité pour les patients et les soignants, cependant les séquelles du cancer et de leurs traitements ne doit pas être le « prix à payer ».

De nombreuses avancées ont été réalisées ces 10 dernières années. En effet l'accent a été mis sur les soins post-traitement du cancer, la surveillance des effets à long terme et tardifs, et les préoccupations concernant l'effet du traitement du cancer sur la QdV.

Le premier chapitre a confirmé que la fatigue à long terme était un symptôme important qui persistait longtemps après les traitements. En effet, les patients signalaient deux fois plus de fatigue générale et mentale que les témoins sans antécédent de cancer et présentaient un niveau d'anxiété plus élevé plus de 15 ans après la fin des traitements. Par rapport aux témoins, les patients en longue rémission du cancer présentaient une qualité de vie globalement similaire, mais une plus grande anxiété. Ces résultats renforcent les recommandations qui invitent à dépister et évaluer ce symptôme à chaque étape de la prise en charge (durant les traitements et dans la période de l'après cancer), d'en rechercher la/les causes éventuelles (douleur, anxiété, trouble du sommeil), de les traiter dans la mesure du possible, et d'encourager l'activité physique adaptée (APA) [1-3]. Il est nécessaire pour cela de continuer la sensibilisation de l'ensemble des professionnels de santé hospitalier et de ville à cette problématique.

Le deuxième chapitre comparait la situation professionnelle de personnes dans la période de l'après cancer à une population indemne de cancer. Cinq, dix ou quinze ans après le diagnostic, nous n'avons observé que peu de différences concernant le statut d'emploi entre les patients en rémission et les témoins. Parmi les patients en rémission, 17 % avaient perdu leur emploi. Etaient associés à une perte d'emploi : un âge plus avancé, des revenus plus faibles, un niveau d'éducation plus bas, un contrat de travail de courte durée, la présence de comorbidités, de la fatigue et une qualité de vie plus dégradée. Bien que le statut d'emploi des patients en rémission était comparable à la population témoin, il faut intensifier les efforts pour faciliter le retour à l'emploi des patients en longue rémission d'un cancer. Considérant les variables associées à la perte d'emploi (faible niveau de revenus et d'éducation, contrat précaire…), il

semble nécessaire de proposer un accompagnement social à ces patients dès la prise en charge thérapeutique, pour construire avec eux l'après cancer, et de les orienter précocement vers des consultations d'aide au retour à l'emploi.

Le chapitre 3 présentait les résultats de l'étude VIVROVAIRE2, dans laquelle nous avons notamment décrit les symptômes ménopausiques et troubles sexuels chez patientes en rémission d'un cancer épithélial de l'ovaire (CEO). La moitié des patientes avait déclaré au moins un symptôme vasomoteur (SVM). Soixante-douze pour cent des patientes avec une ménopause chirurgicale (MC) se plaignaient de SVM, contre 41 % pour les ménopauses naturelles. Les SVM n'étaient pas associés à une mauvaise qualité de vie globale, à la fatigue, à l'insomnie ou à des troubles de l'humeur. Les patientes signalaient une dégradation de leur santé sexuelle en particulier les jeunes patientes avec MC qui présentaient des symptômes plus sévères. Quatorze pour cent d'entre elles présentaient une ostéoporose et 50 % une ostéopénie. Parmi les 85 patientes atteintes de SVM, 80 n'avaient pas reçu de traitement hormonal substitutif (THS) après le traitement du cancer. La plupart de celles présentant des symptômes ménopausiques pouvaient bénéficier d'un THS pour améliorer ces symptômes. Les actions de formation des gynécologues de ville sur ces sujets et le relai ville hôpital doivent être renforcés afin d'améliorer le suivi de ces patientes dans la période de l'après cancer. Le développement d'onco sexualité doit bénéficier à ces patientes, et la prise en charge de la santé sexuelle inscrite dans leur plan Personnalisé de l'Après Cancer. D'autre part, la promotion de santé osseuse des patientes en rémission d'un CEO doit être amélioré (dosage et la supplémentation de Vitamine D si nécessaire, apport de calcium supérieur à 1000/1500mg/jour, surveillance par ostéodensitométrie osseuse, accompagnement diététique, arrêt du tabac…). Ce suivi dans le cadre du PPAC pourrait être réalisé par le médecin traitant ou une infirmière de pratique avancée selon les organisations choisies.

Dans le chapitre 4, était présenté le protocole de l'étude Vivrovaire TR dont l'objectif était d'évaluer la fatigue chronique, la qualité de vie et les effets secondaires à long terme de la chimiothérapie chez les patientes traitées pour un cancer non épithélial de l'ovaire (CnEO). Six ans après la chimiothérapie par BEP, la plupart des patientes en rémission d'un cancer rare de l'ovaire rapportaient une fatigue et une qualité de vie globale similaire à celle de leurs contrôles. Cependant, elles rapportaient plus de plaintes cognitives et de neuropathies que leurs témoins. Les patientes en rémission d'un CnEO présentaient d'un risque plus élevé de ménopause prématurée et leur santé sexuelle était négativement impactée. Leurs problèmes

de santé interféraient davantage leurs vies quotidiennes que celles des témoins. Un programme personnalisé de l'après cancer (PPAC) avec un suivi à long terme doit être proposé aux patientes pour anticiper ces effets tardifs. Un accompagnement multidisciplinaire (oncosexualité, diététique, activité physique adapté) débuté le plus précocement possible dans leur prise en charge et poursuivi dans la période de l'après cancer semble indispensable afin que les séquelles du cancer et les effets secondaires des traitements ne s'installent pas dans le temps.

Le chapitre 5 quant à lui présentait l'étude pilote AfterGyn visant à optimiser l'accompagnement des patientes en onco-gynécologie pelvienne par des soins oncologiques de supports adaptés dans la période de l'après-cancer. Le programme AfterGyn découle des résultats observés dans les études présentées dans les chapitres précédents.

A. Plans personnalisés de l'après cancer PPAC et perspectives

Les patients traités avec des thérapies spécifiques risquent de développer une série d'effets à long terme et d'effets tardifs nécessitant des stratégies pour réduire le risque, dépister et gérer ces conséquences du traitement. Les traitements du cancer évoluent rapidement et deviennent plus en plus complexes. Les effets à court et à long terme des nouveaux et anciens médicaments sont de plus en plus difficiles à appréhender. Les soins dans l'après cancer, comme tous les soins liés au cancer, sont une cible mouvante qui nécessite un développement et des études pour évaluer la mise en œuvre des modèles de prise en charge. Les patients doivent pouvoir avoir accès à une réadaptation multidisciplinaire pour traiter les problèmes éventuels de nutrition, de gestion de la douleur, de santé sexuelle, et autres. Des programmes sont encore à développer où les patients sont stratifiés en fonction du risque (faible, modéré ou élevé) de survenue de séquelles du cancer en fonction du type de chimiothérapie qu'ils ont reçu, du fait qu'ils aient été traités ou non par radiothérapie….

L'amélioration de la prise en charge des séquelles du cancer et des effets indésirables tardifs des traitements ne pourra se faire qu'à travers un document de synthèse complet, clair et concis sur les soins et un plan de surveillance : le plan personnalisé de l'après cancer PPAC. En France, l'impulsion pour déployer les PPAC date du plan Cancer 2009-2013. Dès 2012, le PPAC était détaillé avec un contenu minimum comprenant : une information au patient sur la mise

en place du suivi après traitement, un volet de surveillance médicale, un volet accompagnement social et contact, et une partie concernant les soins oncologiques de support. Cependant 10 ans après, le PPAC est encore trop peu utilisé en routine.

Pour beaucoup de patients, le temps écoulé depuis la fin du traitement réduira le besoin de contact avec l'équipe soignante spécialisée. Le désir et la capacité d'une personne à s'autogérer peuvent également influer sur les décisions relatives au niveau de surveillance requis. Il est important de rendre le patient le plus acteur possible de sa santé. En outre, s'il n'y a pas d'effets substantiels à long terme, les soins dispensés par un médecin généraliste peuvent être une option sûre et plus pratique. Le lieu de vie et de travail du patient en longue rémission, par rapport aux équipes de soins spécialisés, peut être un facteur important pour recommander un autre modèle de soins. Par exemple, une personne qui a une bonne relation avec son médecin généraliste pourrait préférer des soins dirigés par un généraliste ou une organisation de surveillance alternée, tandis qu'une personne vivant dans une région éloignée pourrait préférer un modèle d'accompagnement faisant davantage appel à la télésanté, potentiellement soutenue par une infirmière.

La peur de mal faire, le manque de temps, de connaissances et de préparation à la prise en charge des patients atteints de cancer après la fin de leur traitement par les soignants de premier recours (médecins traitant, pharmacien d'officine et IDE libérale), ainsi qu'une communication inadéquate entre les prestataires sont aussi un obstacle qu'il faudra surmonter pour développer les liens ville/hôpital.

Chaque modèle/programme s'accompagne de son propre ensemble de difficultés, ce qui renforce l'idée qu'il n'existe pas de modèle universel de surveillance qui fonctionnerait pour tous les patients dans l'après cancer.

B. Méthodes pour évaluer les programmes de l'après cancer

L'objectif est d'améliorer la qualité de vie des patients en rémission du cancer de manière durable, abordable et équitable. Les mesures permettant d'évaluer les nouveaux modèles de soins aux patients dans l'après cancer comprennent la réduction du risque de nouveaux cancers, l'amélioration de la qualité de vie, l'amélioration des résultats fonctionnels, l'amélioration de l'expérience du patient, la réduction de l'utilisation des soins et la réduction des coûts. Tout comme les soins durant les traitements, ces programmes devront faire preuve de leur efficacité par le biais d'études robustes.

L'évaluation de l'efficacité des programmes de l'après cancer est une nécessité, elle doit suivre une méthodologie robuste en se basant sur de vastes études randomisées et avec un suivi sur le long terme. Le suivi hors de l'hôpital complexifie la mise en place de ces études, qui devront impliquer les patients mais aussi les soignants exerçant en ville.

Dans tous les cas, ces programmes devront être pluridisciplinaires, reposant sur des soins oncologiques de support largement développés, tournés vers la ville et si besoin aidés par la e Santé.

La e Santé peut être une aide pour assurer un suivi longitudinal des patients dans la période de l'après cancer, pour assurer le suivi des toxicités et recueillir questionnaires de qualité de vie. Les PRO CTCAE (Patient-reported Outcomes versions of the Common Terminology Criteria for Adverse Events) développés par le « National Cancer Institute » américain sont actuellement testés dans le cadre d'essai cliniques, ils permettent de mesurer la survenue sur les 7 derniers jours, d'effets tardifs des traitements. Ces questionnaires pourraient être utilisés en pratique courante pour le suivi de certaines toxicités et effets tardifs des traitements du cancer.

Cependant, l'utilisation de la e-santé peut induire des biais de recrutement excluant de fait ceux moins à l'aise avec les supports numériques.

L'utilisation de plateforme de big data pour collecter des données, et assurer les suivis à long terme en vie réelle des patients dans la période de l'après cancer est une perspective

intéressante. De nombreux projets sont actuellement en court de déploiement comme par exemple le programme WeShare entre autre porté par UNICANCER.

L'analyses de ces données issues d'études longitudinales, est un challenge méthodologique. La gestion des données manquantes, l'utilisation de modèles de complexes (modèles mixtes…), nécessitent l'intégration du point de vue du méthodologiste /biostatisticien dès l'élaboration des programmes. Enfin ces nouveaux modèles devront être composés d'analyses médico économiques afin de pouvoir mesurer les bénéfices et le cout des programmes.

C. Place des soins oncologiques de support dans la période de l'après cancer

Dans le 3ième plan cancer (2014-19), il était recommandé que la réadaptation et la réinsertion dans la vie psycho-sociale devait se faire par l'accès obligatoire, précoce et facile aux soins de support. Ce plan cancer visait à préserver la qualité de vie par 3 objectifs : « assurer des prises en charge globales et personnalisées, réduire les séquelles des traitements et diminuer les conséquences du cancer sur la vie personnelle des patients et de leur entourage ». Dans la continuité, la stratégie gouvernementale décennale 2021-2030 (INCa - Stratégie Décennale de Lutte contre les Cancers 201-2030), la partieII-7 a pour titre « Prévenir, dépister, traiter les séquelles liées à la maladie ou au traitement ».

Dans le parcours de soins des patients atteints de cancer, les Soins Oncologiques de Support (SOS) font parties intégrantes de leur prise en charge. Ils sont définis comme « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie chronique conjointement aux traitements oncologiques ou onco-hématologiques spécifiques lorsqu'il y en a » [4].

Les interventions de réadaptation doivent être adaptées à l'aide d'une approche de soins échelonnés en fonction des besoins. Une étude Cochrane (1 669 participants) [5] et une analyse (682 participants) [6] des programmes de réadaptation multidimensionnelle basés sur des soins oncologiques de support en ambulatoire ont montré des effets positifs sur la qualité de vie, le fonctionnement physique et émotionnel et le retour au travail. Les soins de support sont là pour permettre de traverser au mieux les traitements et aider le patient et son entourage dans la vie après le cancer.

Le choix du modèle de soins à mettre en œuvre doit être adapté aux réalités locales. Les soins de l'après cancer doivent s'appuyer sur les recommandations des sociétés savantes. La création d'outils pour faciliter la mise en œuvre de soins coordonnés tel le PPAC et la mise en place de programmes éducatifs destinés aux équipes de soins et aux patients semblent nécessaires.

En tout état de cause, la réduction des séquelles du cancer et des effets indésirables de ses traitements, et l'amélioration de la qualité de vie dans la période de l'après cancer ne pourra se faire sans le développement des soins oncologiques de support à l'hôpital et en ville.

D. Quelle place pour la profession infirmière dans l'après cancer ?

La coordination des soins est un défi fréquemment relevé dans le domaine des soins. Elle a pourtant souvent été décrite comme étant insuffisante dans la période de l'après cancer [6]. Elle est pourtant essentielle à l'amélioration des soins aux patients dans la période de l'après cancer.

Au fur et à mesure que le nombre de patients augmente pour les oncologues, ces derniers seront contraints de donner la priorité aux patients ayant des problèmes médicaux urgents par rapport à ceux qui nécessitent des surveillances de routine (par exemple, ceux dont ont besoin les patients dans la période de l'après cancer). Cette approche de la prestation des soins pourrait être basée sur des catégories de stratification des risques comme déjà évoqué.

Quelques études descriptives ont été réalisées pour examiner et/ou tester différents modèles de suivi par des infirmières dans le cadre des soins de l'après cancer. Ces études soutiennent la faisabilité, l'acceptabilité et la sécurité du suivi infirmier dans l'après cancer comme une alternative viable au suivi par des oncologues [7, 8]. Cette tendance n'est que peu développée en France, où le métier d'infirmière de pratique avancée est naissant.

Le suivi alterné de médecin et d'infirmières praticiennes (IPA) pour assurer le suivi du cancer pourrait être une solution possible à la pénurie prévue de médecin oncologue. De plus l'IPA pourrait prodiguer des soins de suivi à long terme, durables et de haute qualité.

E. Références

1. Bennett S, Pigott A, Beller EM, Haines T, Meredith P, Delaney C. Educational interventions for the management of cancer-related fatigue in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016;11(11):CD008144. Published 2016 Nov 24. doi:10.1002/14651858.CD008144.pub2

2. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. Ann Oncol. 2020;31(6):713-723. doi:10.1016/j.annonc.2020.02.016

3. AFSOS, Référentiels en Soins Oncologiques de Support, Fatigue et Cancer, version2020, Consulté en Aout 2022, https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2018/12/Fatigue-et-Cancer_AFSOS.pdf

4. Circulaire DHOS/SDO/2001/101 du 22 février 2005 relative à l'organisation des soins en cancérologie

5. DA Scott, M Mills, A Black, et al. Multidimensional rehabilitation programmes for adult cancer survivors Cochrane Database Syst Rev, 3 (2013), Article CD007730

6. D Kudre, Z Chen, A Richard, et al. Multidisciplinary outpatient cancer rehabilitation can improve cancer patients' physical and psychosocial status—a systematic review Curr Oncol Rep, 22 (2020), pp. 1-17

7. Koinberg IL, Fridlund B, Engholm GB, Holmberg L: Nurse-led follow-up on demand or by a physician after breast cancer surgery: a randomised study. Eur J Oncol Nurs 2004; 8: pp. 109-117. discussion 18–20.

8. Gates P, Krishnasamy M: Nurse-led survivorship care. Cancer Forum 2009; 33: pp. 1-4.

Annexes

A. Détail de la méthodologie du protocole VIVROVAIRE TR

Cette étude multicentrique a été menée en deux phases afin d'évaluer les éléments suivants:

1) la fatigue chronique et plusieurs domaines de la qualité de vie ;

2) les effets secondaires médicaux à long terme de la chimiothérapie, en particulier les troubles cardiovasculaires, pulmonaires et l'ototoxicité.

1. Objectifs

a) Étape 1 :

Objectif principal

L'objectif principal était d'évaluer la fatigue chronique chez les patientes traitées pour une TGMO ou TSCS par chirurgie et chimiothérapie, par rapport aux patientes traitées par chirurgie seule et aux femmes en bonne santé appariées par l'âge (± 2 ans).

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer :

- Les symptômes de la ménopause et leur impact sur la qualité de vie ;
- Le suivi de la fertilité et les projets parentaux en fonction de l'âge (≤ 45 ans) ;
- L'impact du cancer et de ses traitements sur la trajectoire personnelle et le statut professionnel (accès au travail, ambition professionnelle, situation financière...) ;
- Les différentes dimensions de la QdV dont la QdV liée à la santé (anxiété, dépression, peur de la récidive et sexualité), les troubles du sommeil, l'activité physique et les conditions de vie [1] (relation avec le partenaire, la famille et l'entourage, consommation de médicaments, recours aux établissements de santé et soutien social) ;
- La neurotoxicité et les troubles cognitifs auto déclarés.

a) Étape 2 :

L'objectif principal était d'évaluer les effets cliniques tardifs de la chimiothérapie en mettant l'accent sur les troubles cardiovasculaires et pulmonaires.

Objectifs secondaires

Les troubles métaboliques et hormonaux, la neurotoxicité et l'ototoxicité, le second cancer, le syndrome de Raynaud et les coûts des séquelles étaient également évalués.

2. Conception et cadre de l'étude

Il s'agissait d'une vaste étude contrôlée multicentrique en deux phases. Le protocole de l'étude et ce manuscrit ont été rédigés conformément aux éléments standard du protocole, à savoir les recommandations pour les essais interventionnels (SPIRIT).

3. Participantes à l'étude

134 patientes traitées pour une TGMO ou une TSCS en rémission ≥ 2 ans après un traitement par chirurgie et chimiothérapie BEP (≥ 1 cycle) (les récidives surviennent principalement dans les 2 premières années après le traitement initial) étaient comparées à deux groupes de témoins :

1) Groupe témoin de patientes : 67 patientes traitées pour une TGMO ou une TSCS en rémission ≥2 ans après un traitement par chirurgie seule ;

2) Groupe contrôle, femmes indemnes de cancer : 134 femmes en bonne santé appariées en âge (±2 ans), sans antécédent de cancer et sans maladie chronique grave.

Les patientes éligibles d'intérêt et les groupes témoins ont été recrutées à partir du réseau français TMRG de l'INCa. Ces patientes ont été sélectionnées par les oncologues du groupe coopératif français GINECO (Groupe d'Investigateurs Nationaux pour l'Étude des Cancers Ovariens et du sein). Il y a eu 19 centres participants dont 17 ont inclus des patientes. Les femmes sans antécédent de cancer dont l'âge correspondaient à celui des patientes concernées ont été recrutées via le réseau Seintinelles® (https://www.seintinelles.com/home). Seintinelles® est une plateforme de recherche collaborative reliant chercheurs et citoyens pour accélérer la recherche sur le cancer. Les femmes volontaires sans cancer ont été contactées pour remplir des auto-questionnaires en ligne. Un comité de coordination avait été mis en place avant la conception de la recherche, comprenant l'équipe scientifique de TMRG et GINECO et des cardiologues.

4. Évaluations

a) Etape 1

Toutes les participantes ont été invitées à remplir plusieurs auto-questionnaires validés, et standardisés :

- un **questionnaire de fatigue** (Multidimensional Fatigue Inventory : MFI-20) comprend 20 items mesurant 4 dimensions de la fatigue (fatigue générale, réduction de la motivation et de l'activité, et fatigue mentale) [2, 3].
- un questionnaire concernant les **conditions de vie** avec des questions objectives sur le suivi de la fertilité et les projets parentaux, la réinsertion sociale, le parcours et la situation professionnelle, la consommation de soins et les attentes des patients concernant la prise en charge de l'après-cancer. Ce questionnaire a été utilisé dans des enquêtes précédentes [1,4].
- un questionnaire de **qualité de vie** « Functional assessment of cancer therapy scale general (FACT-G) » et module pour le cancer de l'ovaire (FACT-O) échelle symptomatique composée de 12 items évaluant les symptômes abdominaux, les autres effets indésirables de la chimiothérapie, les troubles hormonaux, l'image corporelle, la sexualité et l'attitude envers la maladie et ses traitements [5].
- un questionnaire structuré de 14 items permettant de dépister **l'anxiété et la dépression** (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)). Cette échelle a été validée en oncologie [6].
- un questionnaire de **neurotoxicité périphérique** (FACT/GOG-NTX) composée de 11 items sondant les points suivants : engourdissement ou picotement, malaise, arthralgie, crampes, faiblesse générale, acouphènes, problèmes auditifs, problèmes pour boutonner les vêtements, problèmes de sensibilité profonde (toucher de petits objets), problèmes de marche.
- un questionnaire qui évalue subjectivement les **plaintes cognitives** des patientes (FACT-Cog). Les femmes sont invitées à évaluer leurs ressentis sur une échelle allant de 0 "pas du tout" à 4 "beaucoup". Les 37 items couvrent 4 dimensions : perception des troubles cognitifs, impact sur la QdV, commentaires de tiers, perception des capacités cognitives [7].
- un questionnaire composé de 7 items, utilisé pour évaluer quantitativement à quel point la personne est affectée par **l'insomnie** (Insomnia Severity Index (ISI) [8].
- un questionnaire permettant de mesurer le niveau **d'activité physique** globale ainsi que sa fréquence et son intensité (Physical Activity Questionnaire (IPAQ).

- un questionnaire d'évaluation du score d'utilité associé à un état de santé. Le jeu de valeurs basé sur les préférences sociétales de la population française récemment publié sera utilisé (Euroqol auto-administré (EQ-5D 5 L) [9].

Les volontaires des deux groupes de patientes ont reçu les fiches d'information et les différents questionnaires par leur oncologue lors de la consultation de suivi ou par courrier. Il leur avait été demandé de renvoyer les questionnaires remplis de manière anonyme dans une enveloppe pré-adressée et affranchie. Un rappel était envoyé si nécessaire.

Les données médicales des patientes (date et contexte du diagnostic de la maladie, modalités de traitement, préservation de la fertilité, second cancer et comorbidités (l'accent étant mis sur les maladies cardiovasculaires, les troubles pulmonaires et métaboliques)) ont été recueillies à partir des dossiers des patientes. Pour le groupe témoin sain, l'administrateur du site web du réseau Seintinelles a publié les informations sur l'étude et les questionnaires sur son site web, et contacté les femmes sans antécédent de cancer inscrites pour qu'elles remplissent les différents questionnaires en ligne.

b) Etapes 2

L'étude (objectifs et contraintes) était proposée aux deux groupes de patientes (90 patientes avec chirurgie et chimiothérapie BEP et 45 avec chirurgie seule) par les oncologues du GINECO. Une fois le consentement éclairé signé, les patientes bénéficiaient d'un bilan cardiovasculaire, respiratoire, auditif, métabolique et hormonal. Les examens prévus sont détaillés dans le tableau 1.

Les patientes ayant accepté de participer à la deuxième phase ont bénéficé du bilan médical suivant :

- Un bilan cardiaque qui comprenait :

- Une consultation cardiaque comprenant la mesure de l'indice de pression systolique ;
- Un électrocardiogramme ;
- Une échographie doppler carotidienne avec mesure de l'épaisseur de l'intima media carotidien et de la vasoréactivité artérielle (élasticité artérielle, vitesse de l'onde de pouls carotidien) (facultatif pour la vasoréactivité),
- Une capillaroscopie : recherche du syndrome de Raynaud (facultatif) ;
- Une échographie Doppler humérale pour l'étude de la vasodilatation humérale médiée par le flux (facultatif) ;
- Une échocardiographie trans-thoracique 2D, 2D Strain (facultatif) et ± 3D ;

- Un examen sanguin comprenant un profil enzymatique : troponine ultrasensible, BNP, dosage du facteur von Willebrand et t-PA.

- Examen pulmonaire et auditif

- Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) ;

- Audiogramme tonal.

- Prélèvement sanguin : exploration des troubles métaboliques et hormonaux.

  - Équilibre glucido-lipidique : glycémie et insuline à jeun, fractions lipidiques, triglycérides ;

  -Hépatique : transaminases (TGO, TGP), Aspartate Aminotransférase (ASAT), Alanine Aminotransférase (ALAT), Phosphatase alcaline (PAL), Gamma-glutamyl transférase (GGT), Lactate déshydrogénase (LDH) ;

  - Équilibre hormonal : globuline liant les hormones sexuelles (SHBG), hormone lutéinisante (LH), hormone folliculo-stimulante (FSH), estradiol, hormone anti-müllérienne (AMH), hormone stimulant la thyroïde (TSH).

  - Bilan ostéocalcique : calcium, phosphore, vitamine D ;

  - Bilan rénal : ionogrammes, créatinine ;

  - Protéine C-réactive (CRP) + CRP haute sensibilité.

L'aperçu des évaluations et des procédures de l'étude se trouve dans le tableau 1.

Une indemnisation était proposée pour couvrir les frais de transport et pour compenser un jour de congé.

Les coûts des séquelles seront estimés pour les patientes. Les coûts unitaires standard seront calculés pour chaque type de séquelles en utilisant les données des départements financiers des hôpitaux participants, ainsi que la littérature publiée [10]. Les coûts moyens seront évalués et comparés entre les deux groupes de patientes. Des analyses de sensibilité unidirectionnelles seront effectuées en faisant varier les paramètres de plus ou moins 20% et seront illustrées graphiquement dans un diagramme Tornado.

Tableau 1. Récapitulatif des auto-questionnaires et examens à réaliser VIVROVAIRE TR.

	Bilan d'inclusion	Etape 1	Etape 2
Consentement éclairé	●		
Histoire médicale	●		
Questionnaire sur l'après-traitement auprès des médecins (oncologues, généralistes ou gynécologues)		●	
Questionnaires fatigue, qualité de vie et effets tardifs de la chimiothérapie - MFI-20 - FACT-G/FACT-O - FACT/COG-NTX - FACT-Cog - Conditions de vie - HADS - Insomnia Severity Index - International Physical Activity Questionnaire - Questionnaire Euroqol (EQ-5D 5L) auto-administré		●	
Examen clinique			●
<u>Bilan cardiaque</u> : - Consultation cardiaque incluant la mesure de l'index de pression systolique - ECG - Echographie Doppler carotidien - Capillaroscopie (optionnel) - Echographie Doppler humérale (optionnel pour la vasoréactivité) - Echocardiographie trans-thoracique 2D, 2D strain (optionnel) et ± 3D, - Bilan sanguin: *troponine ultrasensible, BNP, dosage du facteur willebrand, et du t-PA*			●
<u>Examen pulmonaire et auditif :</u> - Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR) - Audiogramme tonal			●
<u>Bilan sanguin:</u> - Bilan glucido-lipidique : glycémie et insuline à jeun, fractions lipidiques, triglycérides. - Bilan hépatique : transaminases (TGO, TGP), Aspartate Aminotransférase (ASAT), Alanine Aminotransférase (ALAT), Phosphatase alcaline (PAL), Gamma-glutamyl transférase (GGT), Lactate déshydrogénase (LDH) - Bilan hormonal : LH, SFH, Estradiol, SHBG, AMH, TSH - Bilan ostéocalcique : calcémie, phosphorémie, vitamine D - Bilan rénal : ionogramme, créatinine - Protéine C réactive (CRP) + CRP ultrasensible			●
Collection d'échantillon biologique			●
Recueil des toxicités liées aux examens (NCI CTCAE V4)			●

5. Analyse statistique

a) Taille de l'échantillon

(1) Étape 1 = 335 participantes

Le premier objectif était de mettre en évidence une différence dans la proportion de patientes présentant une fatigue chronique (≥1 dimension du MFI-20) dans le groupe d'intérêt par rapport à chacun des groupes témoins. La comparaison par paire a été effectuée à l'aide du test $\chi 2$ (test unilatéral sous l'hypothèse d'une fatigue chronique plus élevée dans le groupe d'intérêt de la chimiothérapie) avec un risque $\alpha = 0,05$ et un niveau de puissance de 80% ($1-\beta = 80\%$). En supposant que 25% des patientes exprimaient une fatigue chronique dans le groupe d'intérêt tel que décrit dans le cancer du testicule [11] et 10% dans chacun des groupes de contrôle, la taille de l'échantillon nécessaire, avec un ratio d'allocation de 2:1 en faveur du groupe d'intérêt, est de 121 sujets dans le groupe d'intérêt et 61 sujets dans chacun des deux groupes de contrôle (contrôle patient et contrôle sain). Afin d'anticiper 10 % de femmes non évaluables, nous avions prévu de recruter au minimum 134 patientes dans le groupe d'intérêt, 67 patientes dans le groupe témoin et 134 témoins sains.

(2) Étape 2 = 135 patientes

Nous avions fait l'hypothèse qu'environ 66 % des patientes du volet 1 accepterait de participer au volet 2 de l'étude (90 patientes du groupe d'intérêt et 45 patientes du groupe témoin).

En supposant 10% de participantes non évaluables (environ 80 et 40 patientes dans le groupe d'intérêt et le groupe témoin, respectivement), et une proportion de patientes présentant des séquelles cardiaques variant de 5 à 35% (avec un intervalle de confiance de 95%) selon la littérature pour le cancer du testicule [12], il sera possible d'estimer la fréquence des séquelles cardiaques avec une précision de 4,8 à 10,5%, dans le groupe d'intérêt et de 6,8 à 14,8% dans le groupe témoin.

b) Analyse planifiée

(1) Étape 1

Les analyses de données ont été réalisées selon les méthodes statistiques utilisées dans les études appariées avec contrôles, comme suit :

- Analyse descriptive de la participation des patientes et des témoins en fonction des données sociodémographiques et cliniques (y compris le type de tumeur), des scores quantitatifs de qualité de vie et des données sur les conditions de vie chez les patientes

et les témoins, puis chez les patientes en fonction des données médicales liées au cancer.

- Comparaison statistique à l'aide d'une analyse univariée et multivariée (ANOVA, ou test de Kruskal-Wallis, ou test de Mc Nemar $\chi 2$ selon la nature des variables et modèle GLM (Generalized Linear Model) avec une correction de Bonferroni :
- Caractéristiques sociodémographiques et comorbidités ;
- Données sur la réinsertion et les séquelles, puis par sous-groupe (y compris la fertilité).

(2) Étape 2

Les paramètres médicaux et biologiques sont les variables catégorielles. Ils seront comparés entre les deux groupes de patientes puis entre les sous-groupes selon le temps écoulé depuis la fin du traitement (suivi à court terme et à long terme) en utilisant le test de $\chi 2$ ou le test exact de Fisher.

(3) Analyse des coûts des séquelles

Les coûts des séquelles seront évalués pour les patientes de l'étape 2. Les données recueillies (nombre / type / grade de séquelles) seront valorisées à partir d'un coût standard construit à partir des données des directions financières des établissements et des données de la littérature. Les coûts moyens seront calculés pour le groupe d'intérêt et le groupe contrôle. Les coûts seront comparés à l'aide du test de Wilcoxon-Mann-Whitney. Des analyses multivariées standard seront mises en œuvre afin de contrôler le biais de sélection potentiel. Les incertitudes concernant les coûts des séquelles seront évaluées par une analyse probabiliste utilisant des méthodes bootstrap non paramétriques : 1000 échantillons bootstrap simulés seront générés par des tirages indépendants. Tous les intervalles de confiance à 95% seront calculés. Toutes les analyses seront effectuées à l'aide du logiciel STATA version 16.0 (StataCorp, College Station, TX).

6. Références

1. Joly F, Héron JF, Kalusinski L, Bottet P, Brune D, Allouache N, et al. Quality of life in long-term survivors of testicular cancer: a population-based case-control study. J ClinOncol. 2002;20(1):73–80. https://doi.org/10.1200/JCO.2002.20.1.73.

2. Smets EM, Garssen B, Bonke B, De Haes JC. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. J Psychosom Res. 1995;39(3):315–25. https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-O.

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

4. Gernier F, Joly F, Klein D, Mercier M, Velten M, Licaj I. Cancer-related fatigue among long-term survivors of breast, cervical, 486 and colorectal cancer: a French registry-based controlled study. Support Care Cancer. 2020;28(12):5839–49. 487. https://doi.org/10.1007/s00520-020-05427-8.

5. Cella DF, Tulsky DS, Gray G, Sarafian B, Linn E, Bonomi A, et al. The functional assessment of Cancer therapy scale: development and validation of the 476 general measure. J Clin Oncol. 1993;11(3):570–9. https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.3.570

6. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. Acta Psychiatr Scand. 1983;67(6):361–70. 480. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x

7. Joly F, Lange M, Rigal O, Correia H, Giffard B, Beaumont JL, et al. French version of the functional assessment of Cancer therapy-cognitive function (FACT-cog) version 3. Support Care Cancer. 2012;20(12):3297–305. https://doi.org/10.1007/s00520-012-1439-2

8. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. 482. Sleep Med. 2001;2(4):297–307. https://doi.org/10.1016/s1389-9457(00)00065-4

9. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French value set for the EQ-5D-5L. Pharmacoeconomics. 2020;38(4):413–25. https://doi.org/10.1007/s40273-019-00876-4

10. Margier J, Baffert S, Le Corroller-Soriano AG. French Costing Group. Standard or Specific Unit Costs: Which Criteria for Choosing an Economic Evaluation of Health Strategies in Multicentric Studies? Rev Epidemiol Sante Publique. 2018;66(Suppl 2):S93–9.

11. Sprauten M, Haugnes HS, Brydøy M, Kiserud C, Tandstad T, Bjøro T, et al. Chronic fatigue in 812 testicular cancer survivors during long-term follow-up: increasing prevalence and risk factors. Ann Oncol. 2015;26(10):2133–40. https://doi.org/10.1093/annonc/mdv328.

12. Strumberg D, Brügge S, Korn MW, Koeppen S, Ranft J, Scheiber G, et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. Ann Oncol. 2002;13(2):229–36. https://doi.org/10.1093/annonc/mdf058.

B. Exemple de PPAC minimal pour les cancers gynéco-pelviens

Centre Baclesse
unicancer NORMANDIE - CAEN

Date du rendez-vous:____/____/202__

Médecin référent:_____

Infirmière:_____

Madame,
Votre prise en charge hospitalière au centre se termine. La suite de votre **accompagnement sera alternée avec** votre **médecin généraliste** et/ou votre gynécologue. Ce document est destiné à mieux vous **accompagner** dans la période de **l'après cancer**, et nous vous recommandons de le **partager** auprès des **professionnels de santé impliqués dans votre suivi**.

– Votre prise en charge a débuté en pour la maladie suivante :

☐ Cancer de l'ovaire

☐ Cancer de l'endomètre

– Votre traitement initial a compris le ou les élément(s) suivant(s) :

☐ Chirurgie pelvienne

☐ Chirurgie abdominale

☐ Radiothérapie pelvienne

☐ Radiothérapie abdominale

☐ Chimiothérapie concomitante à l'irradiation

☐ Chimiothérapie seule :
protocole.....

☐ Traitement de maintenance :
médicament.....

– Vous avez reçu (par la suite) d'autres traitements, si oui en quelle année :

☐ Pas d'autre traitement

☐ Chirurgie abdominale

☐ Radiothérapie pelvienne

☐ Radiothérapie abdominale

☐ Chimiothérapie concomitante à l'irradiation

▫ Chimiothérapie seule :
protocole.....

▫ Traitement de maintenance :
médicament.....

Certains **effets indésirables** du traitement peuvent **persister ou apparaitre plusieurs années** après le **traitement.** Il est important de **les connaitre** pour les reconnaitre et bien les prendre en charge. Nous vous recommandons de **les signaler** auprès de votre médecin traitant ou de votre gynécologue.

Ils peuvent comprendre (vous pouvez cocher) :

❑ Symptômes de la ménopause : bouffées de chaleur, sueurs nocturnes

❑ Troubles urinaires : irritation, infection, incontinence

❑ Troubles digestifs : constipation, diarrhée, incontinence

❑ Difficultés sexuelles : douleur, sécheresse vaginale

❑ Douleurs chroniques : abdominales, pelviennes

❑ Neuropathie : picotements, engourdissement des extrémités

❑ Lymphœdème, c'est-à-dire un gonflement des jambes

❑ Troubles cognitifs : problèmes de mémoire, difficultés de concentration

❑ Fatigue

❑ Troubles du sommeil

❑ Anxiété, stress, et/ou dépression

❑ Difficultés financières ou sociales (exemple retour au travail);

Il est important d'en parler à l'équipe qui vous accompagne ou à votre médecin traitant !

Que pouvez-vous faire de votre côté ?

Une vie saine avec une alimentation équilibrée, la promotion d'une activité physique régulière, le maintien d'un poids normal sont fortement encouragés. Il ne faut pas négliger la santé mentale et ne pas oublier les mesures concernant la population générale, comme par exemple les vaccinations. Grâce à leurs réseaux de prestataires de soins, votre ou vos médecins peuvent vous aider à gérer certaines préoccupations à long terme liées au cancer et au traitement.

Voici quelques conseils que nous pouvons vous proposer :

PROBLÉMATIQUE	CONSEILS
Suivi du cancer gynécologique	Examen clinique et gynécologique annuel Prise de sang annuelle si traitement antérieur par inhibiteurs de PARP
Ménopause	Substitution hormonale si ménopause précoce ou symptômes ménopausiques avec impact sur la qualité de vie (la majorité des patientes peuvent bénéficier d'un traitement hormonal s'il est indiqué)
Santé osseuse	Promotion de la santé osseuse (activité physique, arrêt du tabac, alimentation riche en calcium et si nécessaire supplémentation en calcium/vitamine D) Ostéodensitométrie (tous les 2-4 ans)
Troubles urinaires et digestifs	Évaluation annuelle de la fréquence et de la gravité des éventuelles séquelles urinaires et digestives et orientation vers des spécialistes si nécessaire.
Sexualité	Offrir la possibilité de discuter régulièrement de ce sujet et d'orienter vers un professionnel spécialisé si nécessaire.
Neuropathie chronique	Évaluation annuelle de la fréquence et de la gravité de la neuropathie et orientation vers un spécialiste si nécessaire.
Douleur chronique	Évaluation annuelle de la fréquence, de l'origine et de la gravité de la douleur et orientation vers un spécialiste si les traitements habituels ne sont pas efficaces.
Lymphœdème	Prévention, suivi et traitement du lymphœdème à long terme (physiothérapie régulière, bas de contention).
Fatigue	Identification annuelle de la fatigue à long terme, éliminer les diagnostics différentiels. Promouvoir une vie saine par l'activité physique
État émotionnel troubles du sommeil	Évaluation régulière et promotion de la santé mentale ; promouvoir l'absence d'intervention pharmaceutique pour aider à gérer les symptômes et orienter vers un spécialiste si nécessaire
Problèmes sociaux	Détection des difficultés sociales liées aux antécédents de cancer (finances, retour au travail, réinsertion) ; contact avec un groupe d'entraide et/ou des travailleurs sociaux si nécessaire.
Autres comorbidités	Se concentrer sur les maladies cardio-vasculaires et le diabète : Au moins une fois par an : tension artérielle, poids, bilan lipidique, glycémie, comorbidités cardiovasculaires.
Dépistage du cancer	Comme pour la population générale (selon les directives nationales pour le cancer colorectal et le cancer du sein)
Promotion d'une vie saine	Régime alimentaire équilibré, exercice physique régulier, arrêt du tabac.

Résumé : Séquelles du cancer et effets indésirables tardifs liés aux traitements, impacts sur la qualité de vie des patients dans la période de l'après-cancer

Quatre études ont été conduites auprès d'ancien(e)s patient(e)s qui avaient été traité(e)s pour un cancer du sein, colorectal ou du col de l'utérus, un cancer épithélial de l'ovaire ou un cancer rare de l'ovaire pour mieux appréhender les difficultés dans la période de l'après cancer. L'objectif était l'évaluation de la fatigue, la qualité de vie, la réinsertion professionnelle et les séquelles induites par les traitements. Toutes les études sauf une comparaient les patient(e)s en rémission à des personnes sans antécédents de cancer issues de la population générale. Une étude interventionnelle (en court de mise place) avec pour objectif d'évaluer un programme de prise en charge des patientes dans la période de l'après cancer est aussi présentée.

Dans la première étude, plus de 15 ans après le diagnostic, les patients en rémission du cancer du sein, du col de l'utérus ou colorectal signalaient deux fois plus de fatigue générale et mentale que les contrôles indemnes de cancer et présentaient un niveau d'anxiété plus élevé. Dans la deuxième étude, 5, 10 ou 15 ans après le diagnostic, nous n'observions pas de différence significative concernant le statut d'emploi entre les patients et leurs contrôles mais la perte d'emploi des patients en rémission était associée à certaines vulnérabilités (revenus plus faibles, niveau d'éducation plus bas, contrat de travail précaire…) Dans la troisième étude, nous avons montré que parmi les patientes traitées pour un cancer épithélial de l'ovaire (sans rechute ≥3 ans après la fin du traitement), la moitié d'entre elles se plaignait de symptômes vasomoteurs et plus de 2/3 de troubles sexuels. Dans la quatrième étude, 6 ans après la chimiothérapie, la plupart des patientes en rémission après un cancer rare de l'ovaire ont rapporté une fatigue et une qualité de vie globale similaire à celle de leurs contrôles. Cependant, elles décrivaient plus de troubles cognitifs, de neurotoxicité post chimiothérapie, des difficultés dans leur sexualité et une ménopause prématurée.

Ces études sont une source de données utiles aux soignants pour l'information des patients, permettant ainsi une décision thérapeutique éclairée. De plus elles renforcent la nécessité de la mise en place précoce de soins oncologiques de support et la mise en place de programme d'accompagnement des patients dans la période de l'après cancer afin de réduire les séquelles à long terme, ce qui a fait l'objet du projet développé dans le chapitre 5 auprès de patientes avec un cancer gynéco pelvien.

Mots-clés : qualité de vie ; séquelles tardives du cancer ; fatigue ; cancer ; effets indésirables tardifs ; santé sexuelle ; soins oncologiques de supports ; programme personnalisé de l'après cancer.

Abstract: Cancer sequelae and late adverse effects of treatment, impacts on patients' quality of life in the post-cancer period.

Four studies were conducted on survivors of epithelial ovarian cancer or rare ovarian cancer, breast cancer, colorectal cancer or cervical cancer to better understand the difficulties in the post-cancer period. The objective was to assess fatigue, quality of life, occupational reintegration and treatment-related sequelae All but one of the studies compared patients in remission with cancer-free controls from the general population. An interventional study (currently being set up) with the objective of evaluating a patient management program in the post-cancer period is also presented. In the first study, more than 15 years after diagnosis, breast, cervical, and colorectal cancer survivors reported twice as much general and mental fatigue as controls and had higher levels of anxiety. In the second study, 5, 10 or 15 years after diagnosis, we did not observe a significant difference in employment status between cancer survivors and controls, but the loss of employment in cancer survivors was associated with certain vulnerabilities (lower income, lower level of education, precarious employment contract, etc.). In the third study, we showed that among patients treated for epithelial ovarian cancer (without relapse ≥3 years after the end of treatment), half of them complained of vasomotor symptoms and more than 2/3 of sexual disorders. In the fourth study, 6 years after chemotherapy, most survivors of rare ovarian cancer reported similar fatigue and overall quality of life to their controls. However, they described more cognitive impairment, post-chemotherapy neurotoxicity, sexual difficulties and premature menopause. These studies are a useful source of data for caregivers to inform patients, allowing for an informed therapeutic decision. Moreover, they reinforce the necessity of early implementation of oncological supportive care and the implementation of support programs for patients in the post-cancer period in order to reduce long-term sequelae, which was the subject of the project developed in Chapter 5 with patients with gynecopelvic cancer.

Keywords: quality of life; cancer; cancer survivors; late sequelae; fatigue; late adverse effects; sexual health; supportive care needs; cancer survivorship programs