

Développement et validation d'un modèle prédictif de fatigue sévère après un diagnostic de cancer du sein : vers un cadre personnalisé dans les soins aux survivantes

originaux

Antonio Di Meglio, MD, PhD^{1,2}; Julie Havas, MSc¹; Davide Soldato, MD^{1,3}; Daniele Presti, MD^{1,4}; Elise Martin, PhD¹; Barbara Pistilli, MD^{1,2}; Gwenn Menvielle, PhD⁵; Agnes Dumas, PhD⁶; Cecile Charles, PhD¹; Sibille Everhard, PhD⁷; Anne-Laure Martin, PhD⁷; Charles Coutant, MD⁸; Carole Tarpin, MD⁹; Laurence Vanlemmens, MD¹⁰; Christelle Levy, MD¹¹; Olivier Rigal, MD¹²; Suzette Delalogue, MD^{1,2}; Nancy U. Lin, MD¹³; Patricia A. Ganz, MD¹⁴; Ann H. Partridge, MD¹³; Fabrice Andre', MD, PhD^{1,2}; Stefan Michiels, PhD^{15,16}; et Ines Vaz-Luis, MD, PhD^{1,2}

résumé

OBJECTIF La fatigue est fréquente et pénible chez les survivantes du cancer du sein ; cependant, il existe peu d'outils permettant de prédire son risque.

PATIENTS ET MÉTHODES Les participantes atteintes d'un cancer du sein de stade I à III ont été incluses de manière prospective dans l'étude CANTO (identifiant ClinicalTrials.gov : [NCT01993498](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01993498)), qui a recueilli des données longitudinales au moment du diagnostic (avant le début de tout traitement contre le cancer) et 1 (T1), 2 (T2) et 4 (T3) ans après le diagnostic. Le critère d'évaluation principal était la fatigue globale sévère à T2 (score $\geq 40/100$, questionnaire sur la qualité de vie C30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC)). Les analyses à T3 étaient exploratoires. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la fatigue physique, émotionnelle et cognitive (questionnaire sur la qualité de vie FA12 de l'EORTC). Les modèles de régression logistique multivariés ont conservé les associations avec la fatigue sévère par élimination ascendante augmentée bootstrappée. Les méthodes de validation comprenaient une validation croisée interne décuple, l'aire sous les courbes caractéristiques de fonctionnement du récepteur corrigée de l'optimisme excessif et une validation externe.

RÉSULTATS Parmi les 5 640, 5 000 et 3 400 patients respectivement aux moments T1, T2 et T3, la prévalence de la fatigue globale sévère après le traitement était de 35,6 %, 34,0 % et 31,5 % dans la cohorte de développement. Les facteurs de risque retenus pour la fatigue globale sévère à T2 étaient une fatigue sévère avant le traitement (rapport de cotes ajusté *par* rapport à 3,191 [IC à 95 %, 2,704 à 3,767]) ; un âge plus jeune (pour une diminution d'un an 1,015 [1,009 à 1,022]), un indice de masse corporelle plus élevé (pour une augmentation unitaire 1,025 [1,012 à 1,038]), le tabagisme actuel (*v* jamais 1,552 [1,291 à 1,866]), une anxiété plus importante (*v* non-cas 1,265 [1,073 à 1,492]), l'insomnie (pour augmentation unitaire 1,005 [1,003 à 1,007]) et la douleur au moment du diagnostic (pour augmentation unitaire 1,014 [1,010 à 1,017]), avec une aire sous la courbe ROC de 0,73 (IC à 95 %, 0,72 à 0,75). Le fait de suivre un traitement hormonal était un facteur de risque de fatigue sévère à T3 (*v* non 1,448 [1,165 à 1,799]). Les facteurs de risque spécifiques à chaque dimension comprenaient l'indice de masse corporelle pour la fatigue physique et la détresse émotionnelle pour la fatigue émotionnelle et cognitive.

CONCLUSION Nous proposons un modèle prédictif pour évaluer la fatigue chez les survivantes du cancer du sein, dans le cadre d'une prise en charge personnalisée des survivantes. Cela pourrait aider les cliniciens à mettre en place des interventions précoces ou à corriger les facteurs de risque modifiables, et à proposer un suivi et une éducation plus adaptés aux patientes présentant un risque de fatigue post-traitement sévère.

J Clin Oncol 40:1111-1123. © 2022 par l'American Society of Clinical Oncology

Licence Creative Commons Attribution Non commercial Pas de modification 4.0



CONTENU ASSOCIÉ

[Supplément de données](#)

Affiliations des auteurs et informations sur le soutien (le cas échéant) applicables) figurent à la fin de cet article.

Accepté le 13 décembre 2021 et publié sur ascopubs.org/journal/jco le 21 janvier 2022 : DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01252>

INTRODUCTION

La fatigue liée au cancer est l'une des *séquelles* post-traitement les plus pénibles et les plus courantes chez les survivantes d'un cancer du sein à un stade précoce.¹⁻³ Plus de 30 % des patientes atteintes d'un cancer du sein présentent des symptômes de fatigue persistante jusqu'à 10 ans après la fin du traitement.⁴⁻⁷ La fatigue liée au cancer peut avoir des conséquences physiques, psychosociales et socio-économiques importantes, avec un impact négatif

sur la qualité de vie globale.⁶ Néanmoins, la fatigue est encore rarement abordée ou prise en charge de manière proactive.⁸⁻¹⁰ La fatigue liée au cancer se manifeste de manière multidimensionnelle, impliquant des aspects physiques, émotionnels et cognitifs, et est très probablement multifactorielle, étant déterminée par de multiples caractéristiques du patient et des facteurs contextuels, psychosociaux et comportementaux, des comorbidités et des facteurs biologiques, notamment l'inflammation, les caractéristiques de la maladie et les traitements antinéoplasiques.³

CONTEXTE

Objectif principal

Cette étude visait à identifier les patientes présentant un risque accru de fatigue sévère et persistante après le traitement, deux ans après le diagnostic d'un cancer du sein à un stade précoce.

Connaissances acquises

Plus d'une patiente sur trois a souffert d'une fatigue post-traitement sévère et persistante. Un âge plus jeune, un indice de masse corporelle plus élevé, le tabagisme et des groupes de symptômes concomitants, notamment la fatigue avant le traitement, l'anxiété, l'insomnie et la douleur, sont apparus comme des facteurs de risque clés pour le développement d'une fatigue sévère deux ans après le diagnostic. Des modèles exploratoires ont identifié la prise d'un traitement hormonal comme un facteur de risque supplémentaire de fatigue sévère quatre ans après le diagnostic.

Pertinence

Nous proposons des modèles prédictifs qui peuvent aider les cliniciens à mieux évaluer la fatigue lors du diagnostic du cancer du sein et à proposer des interventions thérapeutiques opportunes aux personnes souffrant d'une fatigue sévère avant le traitement. Nos modèles peuvent également aider à identifier rapidement les facteurs de risque modifiables et à sensibiliser à la reconnaissance des signes précurseurs et à agir rapidement en cas d'aggravation des symptômes chez les patientes présentant un risque à long terme de fatigue sévère après le traitement.

Les connaissances actuelles sur la prévalence à long terme, la trajectoire et les facteurs de risque de la fatigue liée au cancer du sein sont encore limitées,^{4,6,11} ce qui nous empêche de saisir toute sa complexité et sa variabilité et d'identifier clairement les personnes à risque de fatigue sévère afin de leur proposer des interventions efficaces. La cohorte prospective multicentrique CANcer TOxicity (CANTO) (identifiant ClinicalTrials.gov : [NCT01993498](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01993498)) vise à caractériser les toxicités du cancer du sein, en s'appuyant sur une vaste collection longitudinale de données cliniques, comportementales, tumorales, thérapeutiques et rapportées par les patientes

données sur les résultats.¹² Dans cette étude, nous avons utilisé CANTO pour développer et valider un modèle de risque et pour générer un outil prédictif pour la fatigue sévère à long terme.

PATIENTS ET MÉTHODES

Conception de l'étude et sélection des patients

Nous avons inclus les participantes au programme CANTO atteintes d'un cancer du sein de stade I à III. CANTO recueille des données au moment du diagnostic du cancer du sein (c'est-à-dire avant le début de tout traitement contre le cancer), puis 1 (T1), 2 (T2) et 4 (T3) ans après le diagnostic (ce qui correspond respectivement à environ 3 à 6 mois, 1 an et 3 ans après la fin du traitement primaire, y compris la chirurgie mammaire, la chimiothérapie et/ou la radiothérapie). La conception de l'étude CANTO (identifiant ClinicalTrials.gov : [NCT01993498](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01993498)) a déjà été décrite.¹² Toutes les patientes ont donné leur consentement éclairé par écrit. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique (ID-RCB : 2011-A01095-36,11-039).

Évaluation des résultats

Le principal critère d'évaluation était la fatigue globale, évaluée à l'aide de l'échelle à items multiples du questionnaire sur la qualité de vie (QLQ-C30) de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC)¹³⁻¹⁵ : Item 10 — Avez-vous eu besoin de vous reposer ? Item 12 — Vous êtes-vous senti faible ? Item 18 — Étiez-vous fatigué ? Les patients ont évalué leur niveau de fatigue sur une échelle à 4 points

Échelle de Likert par item (valeurs de réponse : 1, pas du tout ; 2, un peu ; 3, assez ; et 4, beaucoup). Les réponses ont été converties en une échelle de 0 à 100 à l'aide d'un algorithme de notation standard,¹⁵ comme suit :

Score brut de fatigue 5

$$\left(\frac{\text{Élément de score 10} + \text{Élément de score 12} + \text{Élément de score 18}}{\text{Nombre d'éléments contribuant à l'échelle (n° 5)}} \right) \times 3$$

$$\text{Score de fatigue standardisé 5} = \frac{(\text{score brut} - 2) \times 100}{\text{Plage } \S}$$

§ correspond à la différence entre les valeurs maximales et minimales possibles du score brut. La plupart des items du questionnaire EORTC QLQ-C30, y compris les trois items contribuant à l'échelle de fatigue globale, sont notés de 1 à 4, et la plage est donc égale à 3.

Comme critères de jugement secondaires, nous avons évalué les dimensions physique, émotionnelle et cognitive de la fatigue à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-FA12.¹⁶ Il s'agit d'un instrument multidimensionnel mesurant la fatigue, à utiliser conjointement avec le questionnaire EORTC QLQ-C30. Le questionnaire comprend cinq items pour la fatigue physique (items 1 à 5), trois pour la fatigue émotionnelle (items 6 à 8) et deux pour la fatigue cognitive (items 9 à 10 ; supplément de données, en ligne uniquement). Conformément aux échelles de l'EORTC QLQ-C30, les scores FA12 sont transformés en une échelle de 0 à 100, selon le même algorithme de notation.

Pour les échelles de symptômes, y compris la fatigue, un score plus élevé représente un niveau plus élevé de symptomatologie et/ou de problèmes. Tous les scores de fatigue standardisés ont été dichotomisés à l'aide d'un seuil de 40/100,⁶ indiquant une fatigue cliniquement significative susceptible d'affecter la vie quotidienne du patient et de limiter ses activités habituelles, nécessitant donc l'attention de cliniciens spécialisés et des soins de soutien.^{6,17-20}

Autres variables d'intérêt

Les prédicteurs candidats ont été sélectionnés sur la base de l'expertise clinique et des preuves antérieures d'association avec la fatigue^{3,6} et comprenaient les caractéristiques cliniques, les facteurs liés au traitement et les symptômes (y compris la fatigue avant le traitement), définis dans le [tableau 1](#).²¹⁻²⁴

Analyse statistique

Description de la cohorte et des résultats. Les statistiques descriptives ont résumé la distribution des prédicteurs et la prévalence de la fatigue sévère à T1, T2 et T3 dans l'ensemble de la cohorte.

Développement du modèle. Les patients recrutés entre 2012 et 2015 dans le cadre de l'étude CANTO ont été inclus dans la cohorte de développement en fonction de la disponibilité des évaluations globales de la fatigue (n = 5 5640 à T1, n = 5 000 à T2 et n = 3 400 à T3 ; cas complets ; supplément de données). Les prédicteurs potentiels de fatigue sévère ont été testés dans des modèles de régression logistique multivariés, à l'aide d'une procédure d'élimination arrière augmentée par bootstrap (n° 5 100). La sélection des variables combine l'élimination par recul sur la base de la signification (P, .05) et le critère de changement d'estimation, de sorte que les variables non significatives sont conservées si leur exclusion entraîne un changement pertinent dans les estimations des paramètres d'autres variables du modèle.²⁵ L'analyse prédictive principale s'est concentrée sur le risque de fatigue globale sévère à l'année 2 (T2) après le diagnostic. L'évaluation du risque à l'année 4 (T3) a été considérée comme exploratoire. Nous avons évalué la capacité de discrimination du modèle à l'aide des statistiques C, en calculant l'aire sous la courbe caractéristique de fonctionnement du récepteur (AUC).

Validation interne. Le modèle a été validé en interne à l'aide d'une validation croisée interne à 10 volets et en traçant la probabilité observée et estimée de fatigue sévère pour chaque modèle.²⁶ Afin d'estimer la performance du modèle dans des ensembles de données externes, une pénalité pour optimisme excessif a été soustraite de la statistique C du modèle final.²⁷

Validation externe. Les performances du modèle ont été évaluées en externe dans une cohorte de validation issue d'une période d'inscription CANTO ultérieure qui s'est prolongée jusqu'en 2017 (n = 5 2 461 à T1, n = 5 2 101 à T2 et n = 5 1 469 à T3 ; supplément de données). Les modèles précédemment ajustés dans la cohorte de développement, y compris tous les prédicteurs conservés par élimination ascendante augmentée, ont été appliqués aux patients de la cohorte de validation. Les performances prédictives ont été évaluées à l'aide de la statistique C et d'une exploration visuelle de l'étalement du modèle.

Prédiction du risque de fatigue. Afin d'obtenir un modèle final parcimonieux, nous avons ajusté une régression logistique incluant un ensemble de prédicteurs retenus dans la cohorte de développement, qui étaient cohérents dans la cohorte de validation.

Analyses de sensibilité. Une analyse de sensibilité a été réalisée en incluant les patients qui ont répondu aux évaluations globales de la fatigue à tous les moments.

Considérations relatives à la puissance. Les procédures permettant de calculer la taille de l'échantillon nécessaire pour obtenir une prédiction satisfaisante des résultats ont déjà été publiées.²⁸ En bref, avec un résultat binaire

Avec une prévalence de 31 % à 35 %, un échantillon minimal de 998 patients était nécessaire pour minimiser le surajustement (réduction attendue des effets prédictifs de 10 % ou moins) et garantir une estimation précise des paramètres clés du modèle de prédiction à T1 (y compris une différence absolue de 0,05 dans la valeur R² apparente et ajustée du modèle). Pour atteindre les mêmes critères à T2 et T3, il fallait au moins 665 et 659 participants, respectivement.²⁸ Afin de maximiser la puissance, les performances du modèle ont été évaluées chez tous les patients pour lesquels des évaluations globales de la fatigue étaient disponibles à T1, T2 et T3, respectivement.

Cette étude a suivi la liste de contrôle TRIPOD²⁹ pour le développement et la validation de modèles prédictifs. Des détails méthodologiques supplémentaires sont fournis dans le supplément de données.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel statistique SAS version 9.4. La signification statistique a été définie avec un P bilatéral de 0,05.

RÉSULTATS

Évaluation du critère de jugement principal : fatigue globale sévère

Les caractéristiques de la population globale sont présentées dans le [tableau 1](#) et dans le supplément de données par fatigue globale sévère.

Dans les cohortes de développement et de validation, respectivement, la prévalence de la fatigue globale sévère au départ était de 24,3 % et 26,7 %, atteignant 35,6 % et 38,0 % à T1 (c'est-à-dire au moment le plus proche de la fin du traitement primaire), est restée pratiquement inchangée à 34,0 % et 35,1 % à T2, et est restée élevée à 31,5 % et 35,9 % jusqu'à T3 ([figure 1](#)).

Le fait de signaler une fatigue sévère avant le traitement était un facteur prédictif constant de la fatigue après le traitement à tous les moments ([tableaux 2 et 3](#) ; supplément de données).

Dans le modèle prédictif principal de la fatigue globale sévère à T2, six autres prédicteurs étaient cohérents dans les modèles de développement et de validation. Il s'agissait notamment d'un âge plus jeune (rapport de cotes ajusté pour une diminution de 1 an 1,015 [IC à 95 %, 1,009 à 1,022]), d'un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé (pour une augmentation unitaire 1,025 [1,012 à 1,038]), du tabagisme actuel (v jamais 1,552 [1,291 à 1,866]) et les symptômes concomitants au moment du diagnostic, tels qu'une anxiété plus importante (v non-cas 1,265 [1,073 à 1,492]), l'insomnie (pour une augmentation unitaire de 1,005 [1,003 à 1,007]), et douleur (pour incrément unitaire 1,014 [1,010 à 1,017] ; [tableau 2](#) ; AUC 0,73 [IC à 95 %, 0,72 à 0,75]).

Dans le modèle exploratoire pour la fatigue à T3, le statut préménopausique (v postménopausique 1,325 [1,123 à 1,563]) et la prise d'un traitement hormonal (v non 1,448 [1,165 à 1,799]) sont apparus comme des facteurs de risque de fatigue sévère ([tableau 3](#) ; AUC 0,71 [IC à 95 %, 0,70 à 0,72]). Il convient de noter que 38,6 % et 87,4 % des femmes préménopausées âgées respectivement de 40 ans et de 40 ans ou plus ont signalé une interruption des menstruations après la chimiothérapie à T3 (5 % au total ont subi une suppression de la fonction ovarienne, ce qui n'était pas associé à une fatigue sévère (P 5,914 et P 5,515, respectivement)).

Parmi les variables liées au traitement, bien que le modèle de développement ait conservé une association entre la réception

TABLEAU 1. Répartition des caractéristiques de la cohorte 2 ans et 4 ans après le diagnostic, n° (%)

Caractéristique	T2, 2 ans après le diagnostic		T3, 4 ans après le diagnostic	
	Cohorte de développement (n = 5 500)	Cohorte de validation (n = 5 2 101)	Cohorte de développement (n = 3 400)	Cohorte de validation (n = 1 469)
Facteurs cliniques				
Âge au moment du diagnostic, en années				
Moyenne (écart-type)	56,3 (11,2)	56,4 (10,6)	56,7 (10,9)	55,6 (10,6)
Minimum-maximum	22,0-88,0	25,3-83,9	22,0-88,0	25,3-83,9
IMC au moment du diagnostic, kg/m ²				
Moyenne (écart-type)	25,8 (5,3)	25,9 (5,4)	25,8 (5,2)	25,6 (5,3)
Manquant	16	8	12	3
Statut ménopausique				
Préménopausée	1 827 (37,2)	786 (37,8)	1 180 (35,4)	595 (40,9)
Postménopausée	3 085 (62,8)	1 291 (62,2)	2 155 (64,6)	858 (59,1)
Données manquantes	88	24	65	16
Indice de comorbidité de Charlson				
0	3 705 (80,0)	1 600 (82,9)	2 551 (80,7)	1 151 (83,6)
1	926 (20,0)	329 (17,1)	612 (19,3)	225 (16,4)
Manquant	369	172	237	93
Situation matrimoniale				
Sans partenaire	1 223 (26,3)	411 (20,5)	814 (25,8)	284 (19,9)
En couple	3 429 (73,7)	1 597 (79,5)	2 339 (74,2)	1 145 (80,1)
Manquant	348	93	247	40
Niveau d'éducation				
École primaire	692 (14,6)	231 (11,6)	492 (15,3)	135 (9,5)
Lycée	2 224 (46,9)	923 (46,2)	1 508 (46,7)	672 (47,3)
Université ou supérieur	1 821 (38,4)	842 (42,2)	1 226 (38,0)	613 (43,2)
Manquant	263	105	174	49
Revenu du ménage, en euros par mois				
≤ 1 500	640 (14,5)	248 (12,4)	425 (14,2)	153 (10,8)
1 500 \$ à 3 000	1 768 (40,2)	861 (43,1)	1 199 (40,0)	572 (40,4)
3 000	1 992 (45,3)	888 (44,5)	1 372 (45,8)	691 (48,8)
Manquant	600	104	404	53
Comportement en matière de consommation d'alcool				
Moins d'une fois par jour	4 157 (85,9)	1 789 (86,8)	2 839 (86,3)	1 263 (87,4)
Tous les jours	680 (14,1)	271 (13,2)	450 (13,7)	182 (12,6)
Manquant	163	41	111	24
Comportement tabagique				
Fumeur actuel	791 (16,1)	367 (17,7)	515 (15,4)	221 (15,2)
Ancien fumeur	1 065 (21,7)	436 (21,0)	676 (20,3)	331 (22,7)
Jamais fumeur	3 057 (62,2)	1 273 (61,3)	2 145 (64,3)	903 (62,1)
Données manquantes	87	25	64	14
Activité physique (MET-h par semaine)				
Médiane (Q1-Q3)	14,0 (0,0-40,0)	14,5 (0,0-40,0)	16,0 (0,3-40,0)	14,0 (0,0-36,0)
Manquant	215	83	148	35

(suite à la page suivante)

TABLEAU 1. Répartition des caractéristiques de la cohorte 2 ans et 4 ans après le diagnostic, n° (%) (suite)

Caractéristique	T2, 2 ans après le diagnostic		T3, 4 ans après le diagnostic	
	Cohorte de développement (n = 5 500)	Cohorte de validation (n = 2 101)	Cohorte de développement (n = 3 400)	Cohorte de validation (n = 1 469)
Stade tumoral				
Stade I	2 535 (50,7)	1 042 (49,9)	1 787 (52,6)	761 (52,1)
Étape II	1 994 (39,9)	838 (40,2)	1 352 (39,8)	557 (38,2)
Stade III	467 (9,3)	207 (9,9)	258 (7,6)	142 (9,7)
Manquant	4	14	3	9
Sous-type tumoral				
HR1 HER21	520 (10,5)	215 (10,3)	358 (10,6)	155 (10,6)
HR1 HER2-	3 821 (77,0)	1 597 (76,2)	2 607 (77,2)	1 112 (75,9)
HR- HER21	201 (4,0)	82 (3,9)	128 (3,8)	63 (4,3)
HR- HER2-	422 (8,5)	203 (9,7)	284 (8,4)	135 (9,2)
Manquant	36	4	23	4
Facteurs liés au traitement Chirurgie				
axillaire				
Aucune ou biopsie du ganglion sentinelle	3 050 (61,0)	1 431 (68,1)	2 128 (62,6)	988 (67,3)
Dissection	1 950 (39,0)	670 (31,9)	1 272 (37,4)	481 (32,7)
Chirurgie du cancer du sein				
Conservatrice	3 684 (73,7)	1 572 (74,8)	2 568 (75,5)	1 107 (75,4)
Mastectomie	1 316 (26,3)	529 (25,2)	832 (24,5)	362 (24,6)
Chimiothérapie				
Non	2 358 (47,2)	999 (47,5)	1 678 (49,4)	694 (47,2)
Oui	2 642 (52,8)	1 102 (52,5)	1 722 (50,6)	775 (52,8)
Radiothérapie				
Non	437 (8,7)	132 (6,3)	293 (8,6)	108 (7,4)
Oui	4 561 (91,3)	1 969 (93,7)	3 106 (91,4)	1 361 (92,6)
Manquant	2	0	1	0
Hormonothérapie				
Non	889 (17,8)	361 (17,2)	610 (17,9)	253 (17,2)
Oui	4 111 (82,2)	1 740 (82,8)	2 789 (82,1)	1 216 (82,8)
Manquant	0	0	1	0
Thérapie anti-HER2				
Non	4 429 (88,6)	1 827 (87,0)	3 012 (88,6)	1 265 (86,1)
Oui	571 (11,4)	274 (13,0)	388 (11,4)	204 (13,9)
Symptômes				
Anxiété				
Non-cas	1 865 (39,0)	829 (41,8)	1 289 (39,6)	571 (40,3)
Douteux	1 261 (26,4)	515 (26,0)	867 (26,6)	364 (25,7)
Cas	1 654 (34,6)	638 (32,2)	1 101 (33,8)	483 (34,1)
Manquant	220	119	143	51
Dépression				
Non-cas	3 926 (82,0)	1 638 (82,6)	2 716 (83,3)	1 172 (82,5)
Douteux	527 (11,0)	220 (11,1)	328 (10,1)	155 (10,9)
Cas	332 (6,9)	125 (6,3)	216 (6,6)	93 (6,5)
Manquant	215	118	140	49

(suite à la page suivante)

TABLEAU 1. Répartition des caractéristiques de la cohorte 2 ans et 4 ans après le diagnostic, n° (%) (suite)

Caractéristique	T2, 2 ans après le diagnostic		T3, 4 ans après le diagnostic	
	Cohorte de développement (n = 5 500)	Cohorte de validation (n = 2 101)	Cohorte de développement (n = 3 400)	Cohorte de validation (n = 1 469)
Insomnie				
Moyenne (écart-type)	42,4 (33,2)	43,3 (33,4)	41,2 (32,7)	43,5 (32,9)
Manquant	193	88	121	45
Douleur				
Moyenne (écart-type)	15,4 (21,2)	15,1 (20,5)	14,9 (21,0)	15,4 (20,8)
Manquant	160	82	103	39
Bouffées de chaleur				
Non	3 441 (71,8)	1 358 (69,4)	2 354 (72,5)	951 (68,2)
Oui	1 354 (28,2)	600 (30,6)	893 (27,5)	443 (31,8)
Manquant	205	143	153	75

REMARQUE. Activité physique autodéclarée évaluée à l'aide du questionnaire global sur l'activité physique-16 ; anxiété et dépression évaluées selon l'échelle d'anxiété et de dépression en milieu hospitalier : non cas (score 0-7), douteux (8-10) et cas (11-21) ; Insomnie et douleur évaluées à l'aide du questionnaire C30 sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer ; Bouffées de chaleur évaluées selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables — CTCAE-v 4.0 (oui 5, tout grade). Environ 22 % et 18 % des femmes actives professionnellement dans cette cohorte n'avaient pas repris le travail respectivement 2 et 4 ans après le diagnostic.

Abréviations : IMC, indice de masse corporelle ; HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; HR, récepteur hormonal ; MET-h, équivalent métabolique d'une heure de travail ; Q, quartile ; SD, écart-type.

de chimiothérapie et de fatigue sévère à l'année 1 (T1), la plus proche de la fin du traitement primaire (rapport de cotes ajusté *par* rapport à 1,270 [IC à 95 %, 1,099 à 1,466] ; supplément de données), cela ne semblait pas persister dans les modèles à des moments ultérieurs. En revanche, l'hormonothérapie représentait une corrélation significative avec la fatigue globale sévère dans les modèles de développement à T2, environ 1 an après le début de l'hormonothérapie, et a été confirmée comme un facteur prédictif significatif de la fatigue à T3, après un traitement plus long, d'environ 3 ans.

Les coefficients *b* du modèle pour les équations de régression sont présentés dans les tableaux 2 et 3. Le supplément de données présente les graphiques d'étalonnage du modèle.

Évaluation des résultats secondaires : dimensions de la fatigue

La prévalence des dimensions de la fatigue sévère a suivi des tendances similaires à celles de la fatigue globale, à l'exception de la fatigue émotionnelle, qui a eu tendance à s'améliorer progressivement (Fig. 1). Comme pour la fatigue globale, il existait une relation étroite entre le fait de signaler une fatigue sévère avant le traitement et une douleur concomitante au moment du diagnostic pour chacune des trois dimensions, et la chimiothérapie a été retenue comme facteur de risque pour toutes les dimensions de la fatigue à T1 dans la cohorte de développement. Les prédicteurs spécifiques à chaque dimension à tous les moments comprenaient un IMC plus élevé pour la fatigue physique et la détresse émotionnelle pour la fatigue émotionnelle et cognitive (supplément de données).

Analyses de sensibilité

L'impact des variables liées au traitement sur la fatigue était cohérent dans les analyses de sensibilité. En particulier, le fait de recevoir un

traitement hormonal était un facteur de risque de fatigue sévère à plus long terme à T3 (données non présentées).

DISCUSSION

La fatigue est un effet secondaire très courant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, mais il existe peu d'outils permettant de prédire son risque.⁶ Environ une patiente sur trois dans l'étude CANTO a souffert d'une fatigue persistante et sévère au fil du temps. À partir des nombreuses informations recueillies auprès de cette cohorte, nous avons identifié des facteurs de risque cliniques et comportementaux et élaboré un modèle de risque de fatigue intense deux ans après le diagnostic du cancer du sein, ainsi qu'un modèle exploratoire permettant de mieux comprendre le risque de fatigue intense quatre ans après le diagnostic. Des facteurs de risque spécifiques à chaque dimension ont été identifiés.

Notre étude confirme et élargit les connaissances sur les facteurs de risque pertinents de fatigue sévère chez les survivantes du cancer du sein.^{3,6,11,30-35} À l'échelle mondiale et dans toutes les dimensions de la fatigue, la fatigue avant le traitement représentait le facteur prédictif le plus fort et le plus constant. La fatigue avant le traitement peut ouvrir la voie à une fatigue accrue, même des années après la fin du traitement, en raison d'une perturbation des mécanismes biologiques, psychologiques ou comportementaux qui existaient avant le début du traitement.^{3,4,36-39} Le jeune âge et, par conséquent, le statut préménopausique, sont également apparus comme des facteurs de risque, comme cela a été démontré précédemment.^{5,36,40} En outre, un phénotype vulnérable a été observé chez les patientes présentant une charge symptomatique concomitante élevée au moment du diagnostic et souffrant de plusieurs autres corrélats fréquemment rapportés de la fatigue, tels que des troubles du sommeil,

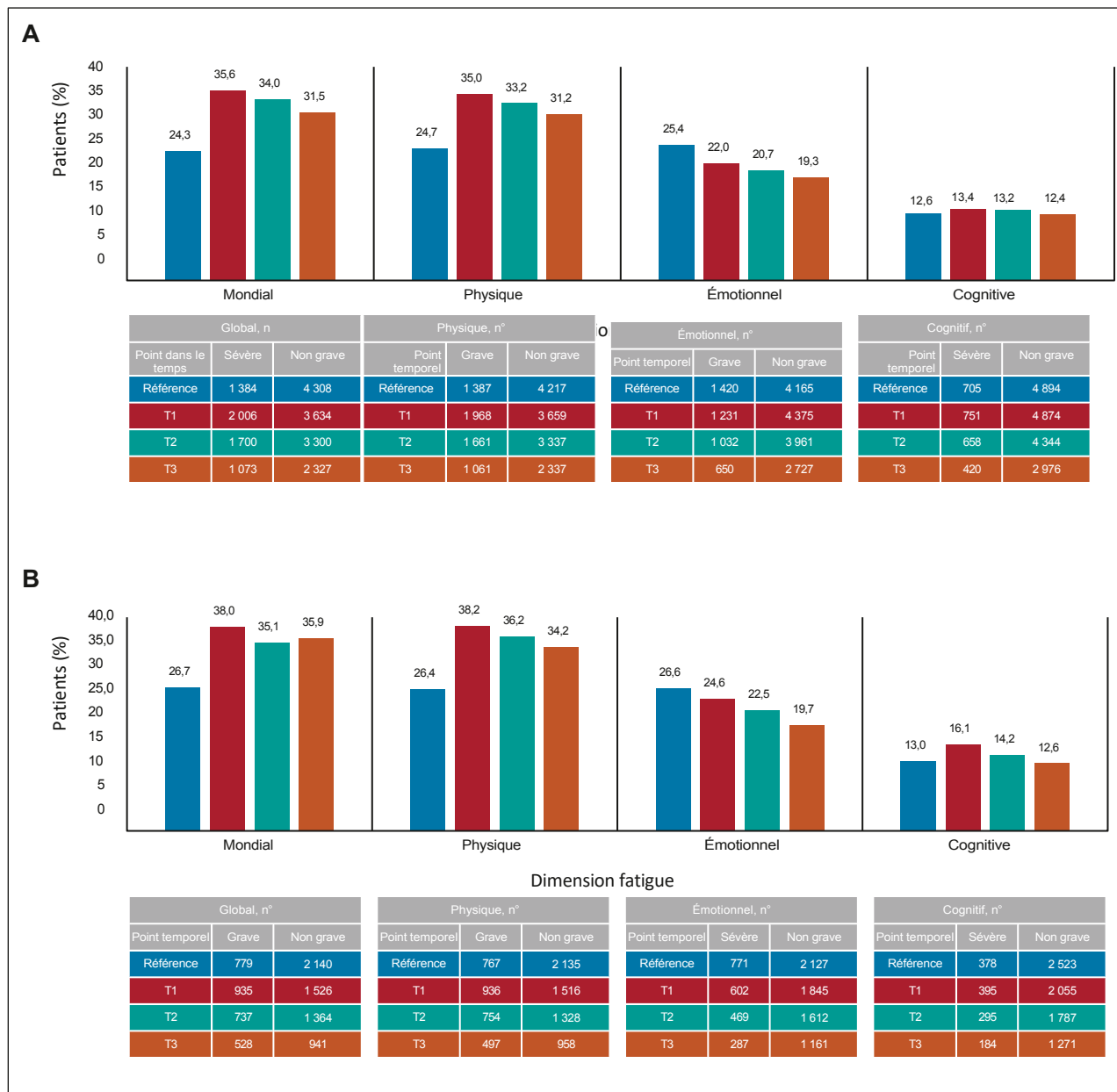


FIG 1. Prévalence de la fatigue globale sévère et de la fatigue sévère par dimension au fil du temps dans (A) la cohorte de développement et (B) la cohorte de validation. La ligne de base représente le diagnostic du cancer du sein.

douleur (qui peut inclure une douleur neuropathique chronique exacerbée par des interventions chirurgicales plus importantes),^{41,42} dépression et anxiété.^{3,6} Nos résultats suggèrent également que plusieurs corrélats sont souvent communs à différentes dimensions de la fatigue et au fil du temps. Cependant, il convient de noter la relation plus étroite entre la fatigue physique et l'augmentation de l'IMC, ainsi qu'entre la fatigue émotionnelle et cognitive et la détresse psychologique et la vulnérabilité, ce qui souligne la nécessité d'examiner les facteurs de risque en tenant compte de leurs effets spécifiques à chaque dimension.^{3,6}

Il semblait y avoir des variations dans la manière dont les facteurs liés au traitement affectaient la fatigue à différents stades de la survie. À court terme (T1), nous avons constaté que

L'impact lié à la chimiothérapie semble transitoire et surtout évident après le traitement, conformément aux rapports précédents, par exemple ceux axés sur la fonction cognitive.^{43,44} En revanche, une association néfaste plus marquée entre l'hormonothérapie et la fatigue a été confirmée après une exposition plus longue (T3). D'un point de vue plus général, ces résultats corroborent l'idée selon laquelle l'impact de l'hormonothérapie sur la qualité de vie ne semble pas s'atténuer avec le temps. L'étude Mind Body a clairement démontré que l'hormonothérapie exacerbe toute une série de symptômes associés au traitement, étant probablement responsable de l'incapacité à résoudre certaines toxicités courantes liées à la chimiothérapie.⁴⁵ De manière analogue, nous avons précédemment

TABLEAU 2. Modèle prédictif du risque de fatigue sévère deux ans après le diagnostic

Variable	OR	IC à 95	b Coefficient	IC à 95	P
Fatigue sévère avant le traitement, ^a oui contre non	3,191	2,704 à 3,767	1,160	0,995 à 1,326	, 0,0001
Âge, continu (pour une diminution d'un an)	1,015	1,009 à 1,022	-0,015	-0,021 à -0,0088	, 0,0001
IMC, continu (pour incrément unitaire)	1,025	1,012 à 1,038	0,025	0,012 à 0,038	0,0001
Comportement tabagique, anciens fumeurs par rapport aux personnes n'ayant jamais fumé	1,243	1,055 à 1,463	0,217	0,053 à 0,381	0,009
Comportement tabagique, fumeurs actuels par rapport aux non-fumeurs	1,552	1,291 à 1,866	0,440	0,256 à 0,624	, 0,0001
Anxiété, ^p cas douteux par rapport à non-cas	1,063	0,895 à 1,262	0,061	-0,110 à 0,233	,485
Anxiété, ^b cas par rapport aux non-cas	1,265	1,073 à 1,492	0,235	0,070 à 0,400	0,005
Insomnie, ^a continue (pour incrément unitaire)	1,005	1,003 à 1,007	0,0048	0,0026 à 0,0070	, 0,0001
Douleur, ^a continue (pour incrément unitaire)	1,014	1,010 à 1,017	0,014	0,010 à 0,017	, 0,0001
Interception			-1,445	-1,912 à -0,978	, 0,0001
AUC (IC à 95 %)			0,73 (0,72 à 0,75)		

Abbréviations : AUC, aire sous la courbe caractéristique de fonctionnement du récepteur ; IMC, indice de masse corporelle ; OR, rapport de cotes.

^a Noté selon le questionnaire C30 sur la qualité de vie de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer.^{14b} Noté selon l'échelle d'anxiété et de dépression en milieu hospitalier : non cas (score 0-7), douteux (8-10) et cas (11-21).²³

ont suggéré que l'hormonothérapie semble atténuer la récupération des fonctions rapportées par les patientes qui s'améliorent généralement avec le temps, notamment les fonctions émotionnelles et les perspectives d'avenir.⁷ Les données de la présente étude soulignent que certaines patientes sous hormonothérapie, en particulier les femmes plus jeunes et préménopausées, peuvent nécessiter une attention particulière. Cela est d'autant plus important compte tenu des stratégies récemment mises en œuvre visant à intensifier le traitement hormonal en ajoutant une suppression de la fonction ovarienne⁴⁶ ou en prolongeant sa durée au-delà de 5 ans⁴⁷⁻⁴⁹.

Des preuves substantielles montrent que la fatigue liée au cancer est insuffisamment prise en charge^{3,6,8,50} et que l'utilisation de stratégies pour gérer ce symptôme peut être sous-optimale.⁵¹ À la lumière des recherches collectives menées à ce jour, y compris la présente étude, nous proposons un cadre de gestion de la toxicité à long terme stratifié en fonction du risque, appliqué à la fatigue (tableau 4), ainsi qu'un outil en ligne pour le calcul du risque de fatigue.⁵⁸ Nous envisageons un cadre de soins cliniques où les nouveaux arrivants

Les patientes font l'objet d'un dépistage systématique de la fatigue et des facteurs de risque lors du diagnostic du cancer du sein, avant le début de tout traitement anticancéreux. Certaines d'entre elles souffrent déjà de fatigue avant le traitement et nécessitent la mise en place immédiate d'interventions pour traiter ce symptôme.^{8,50} En revanche, chez les patientes ne présentant pas de fatigue sévère au moment du diagnostic, une évaluation détaillée des facteurs inclus dans nos modèles permettrait une approche plus personnalisée.⁵⁹⁻⁶¹ Les modèles que nous proposons incluent plusieurs facteurs de risque comportementaux modifiables pour lesquels il existe des interventions significatives, ainsi que des groupes de symptômes concomitants pouvant être traités spécifiquement, dans le cadre d'un modèle complet de soins aux survivants qui aborde les multiples dimensions de la santé et de la promotion de la santé.⁶² En outre, chez les patientes qui ne signalent pas de fatigue sévère avant le traitement, le risque de fatigue post-traitement à long terme peut indiquer la nécessité d'une évaluation plus attentive. Cela peut contribuer à sensibiliser davantage les prestataires et les patients à

TABLEAU 3. Modèle prédictif exploratoire du risque de fatigue sévère 4 ans après le diagnostic

Variable	OR	IC à 95	b Coefficient	IC à 95	P
Fatigue sévère avant traitement, ^a oui par rapport à non	2,480	2,022 à 3,042	0,908	0,704 à 1,112	, 0,0001
Statut ménopausique, pré-ménopause versus post-ménopause	1,325	1,123 à 1,563	0,281	0,116 à 0,446	0,0009
Hormonothérapie, oui ou non	1,448	1,165 à 1,799	0,370	0,153 à 0,587	0,0008
Anxiété, ^p cas douteux par rapport à non-cas	1,137	0,924 à 1,398	0,128	-0,079 à 0,335	0,225
Anxiété, ^b cas par rapport aux non-cas	1,460	1,196 à 1,781	0,378	0,179 à 0,577	0,0002
Insomnie, ^a continue (pour incrément unitaire)	1,004	1,001 à 1,007	0,004	0,0013 à 0,007	0,003
Douleur, ^a continue (pour incrément unitaire)	1,016	1,012 à 1,021	0,016	0,012 à 0,020	, 0,0001
Interception			-2,018	-2,273 à -1,763	, 0,0001
AUC (IC à 95 %)			0,71 (0,70 à 0,72)		

Abbréviations : AUC, aire sous la courbe caractéristique de fonctionnement du récepteur ; OR, rapport de cotes.

^a Noté selon le questionnaire C30 de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer sur la qualité de vie.^{14b} Noté selon l'échelle d'anxiété et de dépression en milieu hospitalier : non cas (score 0-7), douteux (8-10) et cas (11-21).²³

TABLEAU 4. Prise en charge de la fatigue liée au cancer dans le cadre d'un programme complet de soins aux survivantes du cancer du sein
Interventions visant à prendre en charge la fatigue et à traiter les facteurs de risque et les symptômes concomitants de la fatigue

Pour les patients souffrant de fatigue	Pour les patients souffrant de fatigue ou présentant un risque élevé de développer une fatigue
<p>Prise en charge de la fatigue pendant le traitement actif</p> <p>Interventions en matière d'activité physique</p> <p>Mettre en place des programmes d'exercice et/ou maintenir un niveau optimal d'activité physique, en combinant des exercices d'endurance aérobie et de musculation Rééducation : par exemple, kinésithérapie</p> <p>Thérapies physiques : massothérapie Interventions psychosociales</p> <p>Thérapie cognitivo-comportementale Thérapies psychoéducatives</p> <p>Interventions corps-esprit : yoga</p> <p>Consultation nutritionnelle</p> <p>Gestion de la fatigue après le traitement</p> <p>Interventions axées sur l'activité physique</p> <p>Lancer des programmes d'exercice physique et/ou maintenir un niveau optimal d'activité physique, en combinant des exercices d'endurance aérobie et de musculation Rééducation : par exemple, kinésithérapie</p> <p>Interventions psychosociales Thérapie cognitivo-comportementale Thérapies psychoéducatives</p> <p>expressives de soutien</p> <p>Approches basées sur la pleine conscience</p> <p>Interventions corps-esprit : yoga et acupuncture Consultation nutritionnelle</p>	<p>Corriger les facteurs de risque modifiables et les facteurs comorbides Réduire l'excès de poids et l'obésité</p> <p>Interventions sur le mode de vie visant à améliorer l'équilibre énergétique et à perdre du poids : augmenter et/ou maintenir un niveau adéquat d'activité physique et/ou de dépense énergétique ; améliorer la nutrition et l'apport énergétique.</p> <p>Thérapie cognitivo-comportementale</p> <p>Encourager l' et l' , faciliter l' l' , l'arrêt du tabac Dépister et traiter les symptômes concomitants et les facteurs contributifs traitables</p> <p>Détresse émotionnelle</p> <p>Thérapie cognitivo-comportementale Approches basées sur la pleine conscience</p> <p>Activité physique</p> <p>Yoga</p> <p>Troubles du sommeil</p> <p>Hygiène du sommeil</p> <p>Thérapie cognitivo-comportementale Approches basées sur la pleine conscience</p> <p>Acupuncture</p> <p>Douleur</p> <p>Évaluation complète incluant l'expérience de la douleur, l'étiologie, la physiopathologie et les facteurs aggravants et atténuants</p> <p>Soutien psychosocial</p> <p>Éducation du patient, de sa famille et/ou de son aidant Stratégies non pharmacologiques à envisager en fonction de l'étiologie et de la physiopathologie : par exemple, kinésithérapie et ergothérapie, acupuncture, yoga et massage</p> <p>Vérifier s'il existe des causes médicales concomitantes à la fatigue et les traiter ; envisager des options pharmacologiques pour traiter les symptômes au cas par cas.</p>
Sensibiliser, promouvoir l'éducation et faciliter l'orientation interdisciplinaire et l'accès aux interventions ^{8,50,52-57}	
Dépister et surveiller systématiquement la fatigue et ses corrélats	
Lors de la première consultation avant le traitement	
À intervalles réguliers pendant et après le traitement	
Selon les indications cliniques	
À l'aide d'une évaluation quantitative ou semi-quantitative	
Améliorer l'éducation et les conseils destinés aux patients, à leur famille et à leurs aidants	
Informer sur les schémas connus et les facteurs de risque de fatigue persistante	
Considérer la gestion de la fatigue comme partie intégrante des soins contre le cancer Éduquer à l'autosurveillance des changements dans les niveaux de fatigue au fil du temps	
Encourager à être attentif aux symptômes qui peuvent annoncer l'apparition d'une fatigue persistante ou se développer en conjonction avec la fatigue, y compris les symptômes liés à l'hormonothérapie (par exemple, les symptômes de la ménopause)	
Promouvoir les compétences d'autogestion	
Conseiller de consulter un médecin en cas de détérioration persistante du niveau d'énergie	
Activez le réseau d'orientation et facilitez l'accès à des interventions de soins de soutien en temps opportun, selon les besoins.	
Donner la priorité à la prise en charge interdisciplinaire de la fatigue : inclure la physiothérapie, la psychologie, la psychiatrie et les thérapies intégratives	
Envisager un soutien social pour les patients qui pourraient avoir des difficultés à accéder aux interventions en raison d'un manque de ressources.	

reconnaître les symptômes qui peuvent annoncer l'apparition d'une fatigue persistante ou se développer en parallèle, y compris les symptômes de la ménopause liés à l'hormonothérapie. Une meilleure sensibilisation peut alors permettre une prise en charge et une orientation plus précoces et faciliter l'accès des patientes à des soins de soutien lorsqu'elles en ont le plus besoin.⁵⁰

Enfin, notre étude offre une source d'inspiration pour les recherches futures dans ce domaine, notamment des indications pour la conception d'essais interventionnels significatifs. Nous soulignons certaines priorités, telles que la nécessité de mieux évaluer les seuils pertinents permettant de distinguer les risques prédits faibles des risques prédits élevés, de valider l'efficacité des interventions préventives et de définir la fréquence optimale des

évaluations de la fatigue, et pour faire le lien entre la stratification des risques et la mobilisation des patients en vue du suivi des symptômes et de l'acquisition de compétences d'autogestion. L'acceptabilité et l'interprétabilité du modèle devraient également être explorées de manière qualitative. Les efforts futurs pourraient également viser à développer des modèles adaptatifs permettant une évaluation dynamique des risques. La santé en ligne pourrait bien servir cet objectif. Des outils numériques ont été utilisés pour suivre les symptômes rapportés par les patients, et ils se sont avérés efficaces pour réduire la charge symptomatique et améliorer la qualité de vie liée à la santé, en particulier pendant ou peu après le traitement.⁶³⁻⁶⁷ Néanmoins, bien que la santé en ligne puisse potentiellement faciliter la durabilité des soins à long terme aux survivants du cancer, les technologies d'intervention comportementale entièrement automatisées pour la surveillance des symptômes, le retour d'information en temps réel et la vue d'ensemble personnalisée des options de soins de soutien n'ont pas amélioré de manière constante les connaissances, les compétences et la confiance en matière d'autogestion chez les survivants du cancer.⁶⁸

La traduction de la prédiction des risques en innovations pose également plusieurs défis. L'utilisation des modèles doit intégrer le jugement clinique afin de faciliter le processus décisionnel, et il convient de prendre en considération les questions liées à la communication des risques et à l'intégration dans les flux de travail existants. Les déterminants sociaux de la santé doivent être identifiés, car ils peuvent générer des disparités dans l'accès aux interventions et l'utilisation des ressources, renforçant ainsi les obstacles parmi les couches de la population ayant un niveau de santé et de culture numérique plus faible et une activation réduite.⁶⁹ Il est à noter que 22 % et 18 % des femmes actives professionnellement dans cette cohorte n'avaient pas repris le travail respectivement 2 et 4 ans après le diagnostic, ce qui correspond aux conclusions précédentes.^{70,71} L'impact potentiel qui en résulte sur la capacité à faire face à des exigences financières plus importantes et sur les ressources nécessaires pour surmonter les difficultés liées à la survie nécessite d'intégrer un plan d'intervention sociale dans les modèles de soins aux survivants.

Certaines limites doivent être reconnues. Nos modèles ont été spécialement développés et validés pour s'adapter aux données CANTO et pourraient ne pas être entièrement généralisables à toutes les populations atteintes de cancer. CANTO a été conçu pour évaluer l'évolution des toxicités chroniques chez les survivants ne présentant aucun signe de maladie active, ce qui pourrait influencer la trajectoire des symptômes. Nous reconnaissons l'existence d'un biais potentiel en raison de l'arrêt de l'étude pour les patients présentant une récurrence de la maladie. En outre, les patients qui ne fournissent pas d'évaluation de la fatigue à des moments ultérieurs peuvent en partie recouper ceux qui présentent un risque de

développer une fatigue intense (c'est-à-dire être enclin à adopter des comportements malsains, avoir un revenu plus faible, présenter davantage de symptômes au moment du diagnostic). La réduction du taux de rétention peut limiter davantage la généralisation. Par conséquent, les modèles exploratoires à T3 sont fournis avec la mise en garde d'interpréter leurs résultats avec prudence.

Les points forts comprennent une cohorte de grande taille, une conception prospective et longitudinale suivant les patients depuis le diagnostic jusqu'à la fin du traitement et la survie à long terme, ainsi que l'évaluation de dimensions distinctes et nuancées de la fatigue. Les modèles ont été validés en interne et en externe, démontrant leur transférabilité et la précision de leurs prédictions parmi des patients issus d'une population différente, bien que apparentée.^{29,72-74} Les performances ont été globalement satisfaisantes,^{60,61} et les modèles ont donné des résultats similaires lorsqu'ils ont été validés chez des patients externes, offrant une discrimination acceptable (AUC 5 0,70-0,80).⁷⁵ La cohérence avec la littérature antérieure et la plausibilité des mécanismes et processus de risque sous-jacents suggèrent que nos modèles sont cliniquement valables plutôt que de reposer uniquement sur des méthodes de sélection statistiques. De plus, nos modèles permettent d'identifier les facteurs de risque modifiables et les symptômes corrélés traitables, ce qui a été suggéré comme une caractéristique clé à privilégier plutôt que de simplement rechercher la maximisation de la précision du modèle.^{26,76}

En conclusion, nous avons évalué la prévalence à long terme et les facteurs de risque de fatigue sévère jusqu'à quatre ans après le diagnostic d'un cancer du sein. Nous proposons ensuite des modèles prédictifs qui pourraient aider les cliniciens à mieux évaluer la fatigue au moment du diagnostic et à proposer des interventions thérapeutiques opportunes aux personnes souffrant de fatigue sévère avant le traitement. Nos modèles peuvent également aider à identifier rapidement les facteurs de risque modifiables et à sensibiliser à la reconnaissance des signes précoces et de l'aggravation des symptômes chez les patientes présentant un risque à long terme de fatigue sévère après le traitement. Ce cadre peut être étendu à d'autres toxicités courantes dans les soins aux survivants, en s'appuyant sur l'intégration des résultats rapportés par les patientes dans la pratique clinique et sur l'accessibilité croissante des solutions numériques de gestion des symptômes.

Une meilleure compréhension des mécanismes de la fatigue, y compris ses fondements biologiques sous-jacents, et la mise à l'essai d'algorithmes de dépistage et de prévention dans les milieux de soins cliniques sont nécessaires pour mettre en œuvre des interventions thérapeutiques efficaces et stratifiées en fonction du risque pour la fatigue liée au cancer.

AFFILIATIONS

¹ Unité INSERM 981 – Prédicteurs moléculaires et nouvelles cibles en oncologie, Gustave Roussy, Villejuif, France ; Université Paris-Saclay

² Département d'oncologie médicale, Gustave Roussy, Villejuif, France ³ Département de médecine interne et de spécialités médicales, Université de Gênes, Gênes, Italie

⁴ Département de médecine interne et thérapeutique, Université de Pavie, Pavie, Italie

⁵ Université Sorbonne, INSERM, Institut Pierre Louis d'épidémiologie et de santé publique, Paris, France

⁶ Université de Paris, ECEVE UMR 1123, INSERM, Paris, France

⁷ UNICANCER, Paris, France

⁸ Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France ⁹ Institut Paoli Calmettes, Marseille, France ¹⁰ Centre Oscar Lambret, Lille, France

¹¹ Centre François Baclesse, Caen, France ¹² Centre Henri Becquerel, Rouen, France ¹³ Institut Dana-Farber Cancer, Boston, MA

¹⁴ Université de Californie, Los Angeles, Californie

¹⁵ Service de Biostatistique et d'Epidémiologie, Gustave Roussy, Villejuif, France

¹⁶ Oncostat U1018, Inserm, Université Paris-Saclay, Ligue Contre le Cancer, Villejuif, France

AUTEUR CORRESPONDANT

Ines Vaz-Luis, MD, PhD, Institut Gustave Roussy, 114 Rue Edouard Vaillant, 94800, Villejuif, France ; e-mail : INES-MARIA.VAZ-DUARTE-LUIS@gustaveroussy.fr.

PRÉSENTATION ANTÉRIEURE

Présenté lors de la réunion annuelle 2021 de l'American Society of Clinical Oncology (Société américaine d'oncologie clinique) lors de la session de discussion sur les affiches le 4 juin 2021 (résumé 12022). A.D.M. a reçu le prix Conquer Cancer, le prix spécial du mérite de la Fondation ASCO pour la gestion de la douleur et des symptômes pour ce travail. Ce prix récompense le résumé le mieux classé dans la catégorie Gestion de la douleur et des symptômes, tel que déterminé par le comité du programme scientifique.

SOUTIEN

Soutenu par une bourse Career Pathway Grant in Symptom Management de Conquer Cancer, de la Fondation ASCO et de la Fondation Rising Tide pour la recherche clinique sur le cancer à A.D.M. ; une bourse Career Catalyst Research de Susan G. Komen (bourse n° CCR17483507) à I.V.-L. ; et des bourses d'Odyssea et de la Fondation Gustave Roussy. Ce travail a également été soutenu par le gouvernement français dans le cadre du programme Investissement d'avenir géré par l'Agence nationale de la recherche (ANR), subvention n° ANR-10-COHO-0004 (CANTO), et par le projet Prism, financé par l'ANR, subvention n° ANR-18-IBHU-0002.

DIVULGATION PAR LES AUTEURS DES CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS

Les déclarations fournies par les auteurs sont disponibles avec cet article à l'adresse DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01252>.

CONTRIBUTIONS DES AUTEURS

Conception et design : Antonio Di Meglio, Barbara Pistilli, Suzette Delalogue, Patricia A. Ganz, Ines Vaz-Luis

Soutien financier : Antonio Di Meglio, Fabrice Andre, Ines Vaz-Luis Soutien administratif : Anne-Laure Martin

Fourniture du matériel d'étude ou des patients : Sibille Everhard, Anne-Laure Martin, Carole Tarpin, Christelle Levy, Olivier Rigal, Suzette Delalogue Collecte et compilation des données : Antonio Di Meglio, Julie Havas, Barbara Pistilli, Sibille Everhard, Anne-Laure Martin, Carole Tarpin, Laurence Vanlemmens, Christelle Levy, Olivier Rigal, Suzette Delalogue, Ines Vaz-Luis

Analyse et interprétation des données : Antonio Di Meglio, Julie Havas, Davide Soldato, Daniele Presti, Elise Martin, Barbara Pistilli, Gwenn Menvielle, Agnes Dumas, Cecile Charles, Charles Coutant, Carole Tarpin, Suzette Delalogue, Nancy U. Lin, Patricia A. Ganz, Ann H. Partridge, Fabrice Andre', Stefan Michiels, Ines Vaz-Luis

Rédaction du manuscrit : Tous les auteurs

Approbation finale du manuscrit : Tous les auteurs

Responsables de tous les aspects du travail : Tous les auteurs

REMERCIEMENTS

Nous remercions Yuki Takahashi pour son aide dans la rédaction du manuscrit.

RÉFÉRENCES

1. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. : Lignes directrices de l'American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology sur les soins aux survivantes du cancer du sein. *CA Cancer J Clin* 66:43-73, 2016
2. Institut de médecine et Conseil national de recherche : De patient atteint d'un cancer à survivant du cancer — Perdu dans la transition. Washington, DC, National Academies Press, 2006. doi:10.17226/11613
3. Bower JE : Fatigue liée au cancer — Mécanismes, facteurs de risque et traitements. *Nat Rev Clin Oncol* 11:597-609, 2014
4. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. : Fatigue chez les survivants à long terme d'un carcinome mammaire. *Cancer* 106:751-758, 2006
5. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. : Fatigue chez les survivantes du cancer du sein : occurrence, corrélats et impact sur la qualité de vie. *J Clin Oncol* 18:743-753, 2000
6. Abrahams HJG, Gielissen MFM, Schmits IC, et al. : Facteurs de risque, prévalence et évolution de la fatigue sévère après un traitement contre le cancer du sein : une méta-analyse portant sur 12 327 survivantes du cancer du sein. *Ann Oncol* 27:965-974, 2016
7. Ferreira AR, Di Meglio A, Pistilli B, et al. : Impact différentiel de l'hormonothérapie et de la chimiothérapie sur la qualité de vie des survivantes du cancer du sein : analyse prospective des résultats rapportés par les patientes. *Ann Oncol* 30:1784-1795, 2019
8. National Comprehensive Cancer Network. Fatigue liée au cancer (version 1.2021). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf
9. Koornstra RHT, Peters M, Donofrio S, et al. : Prise en charge de la fatigue chez les patients atteints d'un cancer — Aperçu pratique. *Cancer Treat Rev* 40:791-799, 2014
10. Mitchell SA : Fatigue liée au cancer : état des connaissances scientifiques. *PM R* 2:364-383, 2010
11. Bower JE, Wiley J, Petersen L, et al. : Fatigue après un traitement contre le cancer du sein : prédicteurs bio-comportementaux des trajectoires de fatigue. *Health Psychol* 37:1025-1034, 2018
12. Vaz-Luis I, Cottu P, Mesleard C, et al. : UNICANCER : étude prospective française de cohorte sur la toxicité chronique liée au traitement chez les femmes atteintes d'un cancer du sein localisé (CANTO). *ESMO Open* 4:e000562, 2019
13. Sprangers MA, Cull A, Bjordal K, et al. : Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer. Approche de l'évaluation de la qualité de vie : lignes directrices pour l'élaboration de modules de questionnaires. Groupe d'étude de l'EORTC sur la qualité de vie. *Qual Life Res* 2:287-295, 1993
14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. : Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer QLQ-C30 : un instrument d'évaluation de la qualité de vie destiné à être utilisé dans les essais cliniques internationaux en oncologie. *J Natl Cancer Inst* 85:365-376, 1993
15. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, et al. : Manuel de notation EORTC QLQ-C30. Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer, 2001. <https://abdn.pure.elsevier.com/en/publications/eortc-qlq-c30-scoring-manual-3rd-edition>
16. Weis J, Tomaszewski KA, Hammerlid E, et al. : Validation psychométrique internationale d'un module EORTC sur la qualité de vie mesurant la fatigue liée au cancer (EORTC QLQ-FA12). *J Natl Cancer Inst* 109, 2017
17. Storey DJ, Waters RA, Hibberd CJ, et al. : Fatigue cliniquement pertinente chez les patients ambulatoires atteints d'un cancer : étude des symptômes menée par le Centre de cancérologie d'Édimbourg. *Ann Oncol* 18 : 1861-1869, 2007
18. Karakoyun-Celik O, Gorken I, Sahin S, et al. : Niveaux de dépression et d'anxiété chez les femmes suivies pour un cancer du sein : relation avec la gestion du cancer et la qualité de vie. *Med Oncol* 27:108-113, 2010
19. Reidunsdatter RJ, Albrektsen G, Hjermsstad MJ, et al. : Évolution de la fatigue sur un an après une radiothérapie postopératoire chez des patientes norvégiennes atteintes d'un cancer du sein — Comparaison avec la population générale. *Acta Oncol* 52:239-248, 2013
20. Giesinger JM, Loth FLC, Aaronson NK, et al. : Des seuils d'importance clinique ont été établis afin d'améliorer l'interprétation du questionnaire EORTC QLQ-C30 dans la pratique clinique et la recherche. *J Clin Epidemiol* 118:1-8, 2020
21. Katz JN, Chang LC, Sangha O, et al. : La comorbidité peut-elle être mesurée à l'aide d'un questionnaire plutôt que par l'examen des dossiers médicaux ? *Med Care* 34:73-84, 1996

22. Guide d'analyse du questionnaire mondial sur l'activité physique (GPAQ). https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/resources/GPAQ_Analysis_Guide.pdf
23. Zigmond AS, Snaith RP : Échelle d'anxiété et de dépression en milieu hospitalier. *Acta Psychiatr Scand* 67:361-370, 1983
24. Institut national du cancer : Critères terminologiques communs pour les événements indésirables (CTCAE) Version 4.0. 2009. https://www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae_4.03_2010-06-14_quickreference_5x7.pdf
25. Dunkler D, Plischke M, Leffondre K, et al. : Élimination arrière augmentée : une méthode pragmatique et utile pour développer des modèles statistiques. *PLoS One* 9 : e113677, 2014
26. Harrell FE : Stratégies de modélisation par régression : avec applications aux modèles linéaires, à la régression logistique et à l'analyse de survie. New York, NY, Springer Verlag, 2001
27. Harrell FE, Lee KL, Mark DB : Modèles pronostiques multivariés : problèmes liés au développement de modèles, à l'évaluation des hypothèses et de leur adéquation, ainsi qu'à la mesure et à la réduction des erreurs. *Stat Med* 15:361-387, 1996
28. Riley RD, Ensor J, Snell KIE, et al. : Calcul de la taille de l'échantillon nécessaire pour développer un modèle de prédiction clinique. *BMJ* 368:m441, 2020
29. Moons KGM, Altman DG, Reitsma JB, et al. : Rapport transparent sur un modèle de prédiction multivariable pour le pronostic ou le diagnostic individuel (TRIPOD) : explication et élaboration. *Ann Intern Med* 162:W1-W73, 2015
30. Bødtcher H, Bidstrup PE, Andersen I, et al. : Trajectoires de fatigue au cours des 8 premiers mois suivant le diagnostic d'un cancer du sein. *Qual Life Res* 24:2671-2679, 2015
31. Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, et al. : Utilité d'un modèle cognitivo-comportemental pour prédire la fatigue après un traitement contre le cancer du sein. *Health Psychol* 26 : 464-472, 2007
32. Schmidt ME, Chang-Claude J, Seibold P, et al. : Déterminants de la fatigue à long terme chez les survivantes du cancer du sein : résultats d'une étude prospective de cohorte de patientes. *Psychooncology* 24:40-46, 2015
33. Kober KM, Smoot B, Paul SM, et al. : Les polymorphismes des gènes des cytokines sont associés à des niveaux plus élevés de fatigue et à des niveaux d'énergie plus faibles chez les femmes après une chirurgie du cancer du sein. *J Pain Symptom Manage* 52:695-708.e4, 2016
34. Mao H, Bao T, Shen X, et al. : Prévalence et facteurs de risque de fatigue chez les survivantes du cancer du sein sous inhibiteurs de l'aromatase. *Eur J Cancer* 101:47-54, 2018
35. Identification de trajectoires distinctes de fatigue chez les patientes atteintes d'un cancer du sein sous chimiothérapie adjuvante | Profiles RNS. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25876159/>
36. Bower JE, Asher A, Garett D, et al. : Test d'un modèle bio-comportemental de la fatigue avant un traitement adjuvant chez les femmes atteintes d'un cancer du sein. *Cancer* 125:633-641, 2019
37. Goldstein D, Bennett BK, Webber K, et al. : Fatigue liée au cancer chez les femmes atteintes d'un cancer du sein : résultats d'une étude de cohorte prospective sur 5 ans. *J Clin Oncol* 30 : 1805-1812, 2012
38. Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, et al. : Fatigue chez les patientes sous radiothérapie adjuvante pour un cancer du sein : suivi à long terme. *J Cancer Res Clin Oncol* 130:327-333, 2004
39. Collado-Hidalgo A, Bower JE, Ganz PA, et al. : Biomarqueurs inflammatoires de la fatigue persistante chez les survivantes du cancer du sein. *Clin Cancer Res* 12:2759-2766, 2006
40. Andrykowski MA, Schmidt JE, Salsman JM, et al. : Utilisation d'une approche de définition de cas pour identifier la fatigue liée au cancer chez les femmes suivant un traitement adjuvant pour un cancer du sein. *J Clin Oncol* 23:6613-6622, 2005
41. Pereira S, Fontes F, Sonin T, et al. : Douleur neuropathique après un traitement contre le cancer du sein : caractérisation et facteurs de risque. *J Pain Symptom Manage* 54:877-888, 2017
42. Fontes F, Pereira S, Costa AR, et al. : L'impact des traitements contre le cancer du sein sur la qualité du sommeil un an après le diagnostic du cancer. *Support Care Cancer* 25:3529-3536, 2017
43. Joly F, Giffard B, Rigal O, et al. : Impact du cancer et de ses traitements sur les fonctions cognitives : avancées de la recherche issues du symposium international du groupe de travail sur la cognition et le cancer de Paris et mise à jour depuis 2012. *J Pain Symptom Manage* 50:830-841, 2015
44. Lange M, Joly F : Comment identifier et prendre en charge les troubles cognitifs après un traitement contre le cancer du sein. *J Oncol Pract* 13:784-790, 2017
45. Ganz PA, Petersen L, Bower JE, et al. : Impact du traitement endocrinien adjuvant sur la qualité de vie et les symptômes : données observationnelles sur 12 mois issues de l'étude Mind-Body. *J Clin Oncol* 34:816-824, 2016
46. Ribi K, Luo W, Bernhard J, et al. : Tamoxifène adjuvant associé à une suppression de la fonction ovarienne versus tamoxifène seul chez les femmes préménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce : résultats rapportés par les patientes dans l'essai sur la suppression de la fonction ovarienne. *J Clin Oncol* 34:1601-1610, 2016
47. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. : Effets à long terme de la poursuite du tamoxifène adjuvant pendant 10 ans par rapport à l'arrêt 5 ans après le diagnostic d'un cancer du sein à récepteurs oestrogéniques positifs : ATLAS, un essai randomisé. *Lancet* 381:805-816, 2013
48. Gray RG, Rea D, Handley K, et al. : aTTom : Effets à long terme de la poursuite du traitement adjuvant au tamoxifène pendant 10 ans par rapport à son arrêt après 5 ans chez 6 953 femmes atteintes d'un cancer du sein précoce. *J Clin Oncol* 31, 2013 (18 suppl ; abstr 5)
49. Del Mastro L, Mansutti M, Bisagni G, et al. : Traitement prolongé par létrozole en tant que traitement adjuvant chez les patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein précoce : essai multicentrique, ouvert, randomisé, de phase 3. *Lancet Oncol* 22:1458-1467, 2021
50. Bower JE, Bak K, Berger A, et al. : Dépistage, évaluation et prise en charge de la fatigue chez les adultes ayant survécu à un cancer : adaptation des lignes directrices de pratique clinique de l'American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 32:1840-1850, 2014
51. Recours à l'activité physique (AP) et aux soins de soutien (SS) chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (CS) précoce et rapportant une fatigue liée au cancer (FLC) | OncologyPRO. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-breast-cancer-virtual-meeting-2020/use-of-physical-activity-pa-and-supportive-care-sc-among-patients-pts-with-early-breast-cancer-bc-reporting-cancer-related-fatigue-cr>
52. National Comprehensive Cancer Network. Douleur liée au cancer chez l'adulte (version 2.2021). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pain.pdf
53. Réseau national complet sur le cancer. Gestion de la détresse (version 1.2022). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/distress.pdf
54. Franzoi MA, Agostinetti E, Perachino M, et al. : Approches fondées sur des preuves pour la gestion des effets secondaires du traitement endocrinien adjuvant chez les patientes atteintes d'un cancer du sein. *Lancet Oncol* 22:e303-e313, 2021
55. Ligibel JA, Basen-Engquist K, Bea JW, et al. : Gestion du poids et activité physique pour la prévention et le contrôle du cancer du sein. *Am Soc Clin Oncol Ed Book* 39 : e22-e33, 2019
56. Demark-Wahnefried W, Schmitz KH, Alfano CM, et al. : Gestion du poids et activité physique tout au long du continuum des soins contre le cancer. *CA Cancer J Clin* 68 : 64-89, 2018
57. Land SR, Toll BA, Moynihan CM, et al. : Priorités de recherche, mesures et recommandations pour l'évaluation du tabagisme dans la recherche clinique sur le cancer. *Clin Cancer Res* 22 : 1907-1913, 2016
58. Calculateur de risque en ligne. <https://www.gustaveroussy.fr/fr/interval-breast-cancer-related-fatigue-calculator>
59. Coulter A, Entwistle VA, Eccles A, et al. : Planification personnalisée des soins pour les adultes atteints de maladies chroniques ou de longue durée. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 ; 2017 : CD010523
60. Osterman CK, Sanoff HK, Wood WA, et al. : Modélisation prédictive des événements indésirables et programmes de stratification des risques pour les personnes recevant un traitement contre le cancer. *JCO Oncol Pract* 10.1200/op.21.00198 [publication électronique avant impression le 1er septembre 2021]

61. Hong AS, Handley NR : De la prédiction des risques à l'innovation en matière de prestation : envisager la voie vers des soins personnalisés contre le cancer. *JCO Oncol Pract* 10.1200/OP.21.00581 [publication électronique avant impression le 12 octobre 2021]
62. National Comprehensive Cancer Network. Survivorship (Version 3.2021). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/survivorship.pdf
63. Basch E, Dueck AC, Rogak LJ, et al : Évaluation de la faisabilité du signalement par les patients des événements indésirables symptomatiques dans les essais cliniques multicentriques sur le cancer. *JAMA Oncol* 3:1043-1050, 2017
64. Velikova G, Booth L, Smith AB, et al. : Mesurer la qualité de vie dans la pratique oncologique courante améliore la communication et le bien-être des patients : essai contrôlé randomisé. *J Clin Oncol* 22:714-724, 2004
65. Absalom K, Warrington L, Hudson E, et al. : Essai contrôlé randomisé de phase III sur l'eRAPID : intervention eHealth pendant la chimiothérapie. *J Clin Oncol* 39:734-747, 2021
66. Mir O, Ferrua M, Fourcade A, et al. : Intervention combinant des infirmières navigatrices (NN) et une application mobile par rapport aux soins standard (SOC) chez des patients atteints d'un cancer (pts) traités par des agents anticancéreux oraux (OAA) : résultats de CapRI, un essai randomisé de phase III mené dans un seul centre. *J Clin Oncol* 38, 2020 (15 suppl ; abstr 2000)
67. Kennedy F, Absalom K, Clayton B, et al. : Déclaration électronique par les patients des événements indésirables et de la qualité de vie : une étude de faisabilité prospective en oncologie générale. *JCO Oncol Pract* 17:e386-e396, 2021
68. van der Hout A, van Uden-Kraan CF, Holtmaat K, et al. : Rôle de l'application eHealth oncoCompas dans le soutien à l'autogestion des symptômes et à la qualité de vie liée à la santé chez les survivants du cancer : essai randomisé contrôlé. *Lancet Oncol* 21:80-94, 2020
69. Guide rapide de mise en œuvre, module 1 : PAM@. https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field_publication_file/supporting-people-manage-health-patient-activation-may14.pdf
70. Dumas A, Vaz Luis I, Bovagnet T, et al. : Impact du traitement du cancer du sein sur l'emploi : résultats d'une étude de cohorte prospective multicentrique (CANTO). *J Clin Oncol* 38:734-743, 2020
71. Di Meglio A, Menvielle G, Dumas A, et al. : Poids corporel et retour au travail chez les survivantes d'un cancer du sein à un stade précoce. *ESMO Open* 5:e000908, 2020
72. Steyerberg EW, Vergouwe Y : Vers de meilleurs modèles de prédiction clinique : sept étapes pour le développement et un ABCD pour la validation. *Eur Heart J* 35:1925-1931, 2014
73. Justice AAC, Covinsky KE, Berlin JJA : Évaluation de la généralisation des informations pronostiques. *Ann Intern Med* 130:515-524, 1999
74. Collins GS, Altman DG : Prédiction du risque de maladie cardiovasculaire sur 10 ans au Royaume-Uni : validation indépendante et externe d'une version mise à jour de QRISK2. *BMJ* 344:e4181, 2012
75. Hosmer DW, Lemeshow S, Sturdivant RX : *Applied Logistic Regression* (3e éd.). Wiley, 2013
76. Steyerberg EW : *Modèles de prédiction clinique : application des modèles de prédiction*. Springer Sci1Bus Medi, 2009



DÉCLARATIONS DES AUTEURS CONCERNANT LES CONFLITS D'INTÉRÊTS POTENTIELS

Développement et validation d'un modèle prédictif de fatigue sévère après un diagnostic de cancer du sein : vers un cadre personnalisé dans les soins aux survivantes

Les informations suivantes ont été fournies par les auteurs de ce manuscrit. Sauf indication contraire, toutes les relations sont considérées comme rémunérées. Sauf indication contraire, les relations sont personnelles. I 5 Membre de la famille immédiate, Inst 5 Mon institution. Les relations peuvent ne pas être liées au sujet de ce manuscrit. Pour plus d'informations sur la politique de l'ASCO en matière de conflits d'intérêts, veuillez consulter www.asco.org/rwc ouascopubs.org/jco/authors/author-center.

Open Payments est une base de données publique contenant des informations communiquées par des entreprises sur les paiements versés à des médecins agréés aux États-Unis ([Open Payments](https://openpaymentsdata.cms.gov/physician/835197)).

Barbara Pistilli

Rôle de consultant ou de conseiller : Puma Biotechnology, Pierre Fabre, Novartis, Myriad Genetics, AstraZeneca, Daiichi Sankyo/UCB Japan
Financement de la recherche : Pfizer (Inst), Puma Biotechnology (Inst), Merus (Inst), Daiichi-Sankyo (Inst)

Déplacements, hébergement, frais : Pfizer, AstraZeneca, MSD Oncology, Novartis, Pierre Fabre

Suzette Delalogue

Rôle de consultante ou de conseillère : AstraZeneca (Inst), Pierre Fabre (Inst)
Financement de la recherche : AstraZeneca (Inst), Pfizer (Inst), Roche/Genentech (Inst), Puma Biotechnology (Inst), Lilly (Inst), Novartis (Inst), Sanofi (Inst), Exact Sciences (Inst)

Déplacements, hébergement, frais : Pfizer, AstraZeneca, Roche

Nancy U. Lin

Rôle de consultante ou de conseillère : Seattle Genetics, Puma Biotechnology, Daiichi Sankyo, California Institute for Regenerative Medicine (CiRM), Denali Therapeutics, AstraZeneca, Prelude Therapeutics
Financement de la recherche : Genentech (Inst), Pfizer (Inst), Seattle Genetics (Inst), Merck (Inst), Zion (Inst)
Brevets, redevances, autres droits de propriété intellectuelle : redevances pour un chapitre dans Up-to-Date concernant la prise en charge des métastases cérébrales du cancer du sein, redevances, Jones & Bartlett

Patricia A. Ganz

Direction : Intrinsic LifeSciences (I)
Actions et autres participations : Xenon Pharma (I), Intrinsic LifeSciences (I), Silarus Therapeutics (I), Teva, Novartis, Merck, Johnson & Johnson, Pfizer, GlaxoSmithKline, Abbott Laboratories
Rôle de consultante ou de conseillère : InformedDNA, Vifor Pharma (I), Ambys Medicines (I), Global Blood Therapeutics (I), GlaxoSmithKline (I), Ionis Pharmaceuticals (I),

Akebia Therapeutics (I), Protagonist Therapeutics (I), Regeneron (I), Sierra Oncology (I), Rockwell Medical Technologies Inc (I), Astellas Pharma (I), Gossamer Bio (I), American Regent (I), Disc Medicine (I), Blue Note Therapeutics, Grail
Recherche Financement : Blue Note Therapeutics (Inst) Brevets, redevances, autres propriétés intellectuelles : liés au métabolisme du fer et à l'anémie chronique, redevances à jour pour le rédacteur en chef de la section sur la survie (I)
Déplacements, hébergement, frais : Intrinsic LifeSciences (I)

Ann

H. Partridge Brevets, redevances, autres droits de propriété intellectuelle : je perçois de modestes redevances pour ma participation à la rédaction de la section consacrée à la survie au cancer du sein dans UpToDate.

Lien vers Open Payments : <https://openpaymentsdata.cms.gov/physician/835197>

Fabrice André

Actions et autres participations : Pegacsy
Financement de la recherche : AstraZeneca (Inst), Novartis (Inst), Pfizer (Inst), Lilly (Inst), Roche (Inst), Daiichi (Inst)
Déplacements, hébergement, frais : Novartis, Roche, GlaxoSmithKline, AstraZeneca

Stefan

Michiels Rôle de consultant ou de conseiller : IDDI, Sensorion, Biophytis, Servier, Yuhan, Amaris Consulting, Roche

Ines Vaz-Luis

Honoraires : AstraZeneca (Inst), Amgen (Inst), Pfizer (Inst) Aucun autre conflit d'intérêts potentiel n'a été signalé.