



HAL
open science

Évaluation de l'impact d'une consultation médicale de suivi à long terme sur l'état de santé de jeunes adultes guéris d'un cancer pédiatrique (hors leucémie)

Léonie Casagrande

► **To cite this version:**

Léonie Casagrande. Évaluation de l'impact d'une consultation médicale de suivi à long terme sur l'état de santé de jeunes adultes guéris d'un cancer pédiatrique (hors leucémie). Santé. Université Jean Monnet - Saint-Etienne, 2015. Français. NNT : 2015STET003T . tel-01539165

HAL Id: tel-01539165

<https://theses.hal.science/tel-01539165>

Submitted on 14 Jun 2017

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.

UNIVERSITE JEAN MONNET – SAINT ETIENNE
Laboratoire SNA-EPIS EA4607

Ecole Doctorale ED-SIS

Doctorat
Sciences, Ingénierie et Santé – Recherche Clinique

Présentée par

Madame Léonie Casagrande

Née le 3 novembre 1975 à Chambéry (Savoie)

**Évaluation de l'impact d'une consultation médicale de suivi à
long terme sur l'état de santé de jeunes adultes guéris d'un cancer
pédiatrique (hors leucémie).**

Directeur de Thèse

Professeur Béatrice Trombert-Pavot - CHU de Saint-Etienne

Soutenue publiquement le 1^{er} octobre 2015

Jury

Professeur Dominique Plantaz - CHU de Grenoble (Rapporteur)

Monsieur Florent de Vathaire - INSERM (Rapporteur)

Madame Marie Ménoret - CNRS

Docteur Claire Berger - CHU de Saint-Etienne

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| I. Introduction | 6 |
| II. Etat des Connaissances | 8 |
| A. Caractéristiques et particularités des cancers de l'enfant..... | 8 |
| 1. Définition, types de cancers et répartition | 8 |
| 2. Différences avec les cancers d'adultes..... | 9 |
| 3. Incidence annuelle | 9 |
| 4. Survie | 11 |
| B. Séquelles à long terme | 13 |
| 1. Séquelles physiques explorées dans cette étude | 13 |
| a) Séquelles digestives | 13 |
| b) Séquelles rénales et urinaires..... | 14 |
| c) Séquelles thyroïdiennes | 14 |
| d) Diabète | 14 |
| e) Séquelles du système locomoteur..... | 14 |
| f) Séquelles respiratoires | 15 |
| g) Séquelles cardiaques..... | 15 |
| h) Séquelles auditives..... | 15 |
| i) Séquelles visuelles | 15 |
| j) Séquelles neurologiques..... | 15 |
| k) Retard de croissance..... | 16 |
| l) Excès de poids | 16 |
| m) Insuffisance de poids..... | 16 |
| n) Alopécie..... | 16 |
| 2. Anomalies du Système Nerveux Autonome (SNA)..... | 16 |
| 3. Séquelles à long terme psychologiques | 17 |
| 4. Séquelles à long terme – Qualité De Vie | 18 |
| C. Incohérence séquelles déclarées / observées | 18 |
| D. Les modèles de suivi à long terme..... | 19 |
| III. Présentation du sujet de thèse et résultats | 20 |
| A. Objectif de la thèse..... | 20 |
| B. Population et Méthode..... | 20 |
| 1. Population..... | 20 |
| a) Les régions Rhône-Alpes et Auvergne..... | 20 |
| b) Le Registre des Cancers de l'Enfant en Région Rhône-Alpes (ARCERRA)..... | 20 |
| c) Le Registre des Cancers de l'Enfant en Région Auvergne..... | 21 |
| d) Données exploitées dans les registres..... | 22 |
| e) Population étudiée (Etude SALTO) | 23 |
| 2. Méthode de l'étude SALTO | 23 |
| a) Déroulement de l'étude..... | 23 |
| b) Description des autoquestionnaires pré- et post- consultation | 25 |
| c) Description du formulaire de recueil de données de la consultation SALTO | 27 |
| d) Description de l'hétéroquestionnaire MINI..... | 27 |
| e) Description du questionnaire de satisfaction Patient | 28 |
| f) Description du questionnaire de satisfaction Médecin traitant | 28 |
| g) Description des informations recueillies à partir des registres..... | 29 |
| h) Description de l'équilibre autonome..... | 29 |
| 3. Analyses des données | 30 |
| a) Alignement des définitions des séquelles déclarées et observées | 30 |
| b) Méthodes d'analyses | 33 |
| C. Résultats | 35 |

| | |
|--|------------|
| 1. Première partie : Participation | 35 |
| a) Participation et caractéristiques de la cohorte..... | 35 |
| b) Caractéristiques actuelles, état de santé et qualité de vie des participants à l'étude SALTO | 41 |
| 2. Deuxième partie : Impact | 57 |
| a) Impact sur la santé physique..... | 57 |
| b) Impact sur le bien-être et les connaissances du patient..... | 64 |
| c) Impact sur la prise en charge en médecine de ville | 72 |
| IV. Discussion | 73 |
| V. Conclusion..... | 82 |
| VI. Références..... | 84 |
| VII. Annexes | 104 |
| A. Le système nerveux autonome (SNA) | 104 |
| B. Les conséquences à long terme du déséquilibre du SNA | 105 |
| C. Article..... | 106 |
| D. Organisation de l'étude SALTO | 107 |
| E. Recommandations de suivi à long terme de la Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant (SFCE) | 108 |

REMERCIEMENTS

Rapporteurs de thèse

Je remercie le Professeur Dominique Plantaz, ainsi que Monsieur Florent de Vathaire, d'avoir accepté de juger ce travail. Soyez assurés de toute ma reconnaissance.

Directeur de thèse

Merci à Madame le Professeur Béatrice Trombert-Paviot de m'avoir accueillie dans son service et permis de mener à bien ce travail. Recevez ici le témoignage de ma gratitude pour tout l'enseignement dont vous m'avez fait bénéficier et que j'espère mettre à profit à de nombreuses reprises dans le futur.

Membres du jury

Je remercie Madame Marie Ménoret d'avoir accepté de faire partie de ce jury en tant qu'examineur. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

Je remercie vivement et sincèrement le Docteur Claire Berger sans qui ce travail n'aurait pu débuter et ne serait arrivé à son terme, et sans qui jamais je n'aurais pu trouver un tel épanouissement professionnel. Mille mercis pour tout ce que tu m'as apporté jusqu'ici et ce qu'il nous reste à faire ensemble...

Merci également au Docteur Jean-Claude Barthélémy et au Professeur Frédéric Roche pour m'avoir accueillie au sein du laboratoire SNA-EPIS, ainsi qu'à Monsieur Vincent Pichot pour m'avoir épaulée dans l'étude du système nerveux autonome.

Merci au Professeur Catherine Massoubre pour son intérêt pour le suivi psychiatrique de ces jeunes adultes et sa participation à cette étude qui m'ont permis d'aborder un aspect très intéressant du suivi à long terme.

Il me tient à cœur d'adresser un remerciement tout particulier à Monsieur le Professeur Fernand Freycon qui a eu la patience et l'extrême générosité de partager sans limite avec moi son savoir, sa rigueur, sa passion, et bien plus encore... Voyez dans ce travail un modeste résultat de toutes ces heures passées ensemble.

A Aurélien, merci pour ta patience et ta bienveillance durant ces longues journées de rédaction éprouvantes pour une femme enceinte en plein été ! J'ai beaucoup de chance et notre petit homme aura bien de la chance de t'avoir comme papa...

Je remercie très chaleureusement l'équipe de l'ARCERRA, Françoise Odier et Audrey Loubier pour leur investissement dans la vie du registre, et notamment cette étude que j'ai pu mener de l'élaboration du projet jusqu'à l'analyse des résultats et la rédaction de ce mémoire, en grande partie grâce à leur soutien infailible. Merci à vous !

A toute l'équipe du SSPIM pour son merveilleux accueil, de la DRCI, de la DAMR, aux ARCs et psychologues de l'étude, sans lesquels rien n'aurait été possible et à toutes les personnes que je risque d'oublier et qui font que ce travail a tant d'importance pour moi : Merci !

Et enfin, à tous les enfants du registre et leurs familles... Ce travail n'a d'autre but que d'apporter sa modeste contribution à l'ensemble des études menées pour l'amélioration de leur avenir.

RESUME

Introduction - Les cancers de l'enfant sont rares mais les taux de survie en constante amélioration posent aujourd'hui la question du devenir des adultes guéris d'une telle maladie. Quel est le modèle de suivi à long terme le plus adapté à leurs attentes et leurs besoins ?

Méthode - Cette étude a pour objectif d'évaluer l'impact sur la santé de jeunes adultes guéris d'un cancer dans l'enfance d'un modèle de suivi associant auto-questionnaire et consultation médicale. A cette fin, les résultats de l'étude de cohorte multicentrique SALTO (Suivi A Long Terme en Oncologie), menée de 2010 à 2014 en région Rhône-Alpes-Auvergne et subventionnée par l'INCa, visant à revoir en consultation médicale et psychologique les jeunes adultes guéris d'un cancer diagnostiqué entre 1987 et 1992 et inclus l'un des deux registres de population de cancers pédiatriques couvrant cette région, ont été analysées. Cette consultation a été précédée et suivie d'un auto-questionnaire permettant de mesurer l'évaluation de leur propre état de santé par les sujets. De plus, la capacité d'adaptation de leur système nerveux autonome (SNA) a été évaluée grâce à la pose d'un holter lors de la consultation afin de déterminer les caractéristiques des sujets dont le système nerveux autonome était altéré.

Résultats - Sur les 207 jeunes adultes ayant rempli un auto-questionnaire pré-consultation, 150 sont venus en consultation SALTO. Ils ont déclaré avoir de nombreuses complications à long terme ($3,4 \pm 2,2$ séquelles déclarées par sujet en moyenne), ce qui a été confirmé par l'observation médicale faite lors de la consultation SALTO ($2,6 \pm 1,7$ séquelles observées par sujet en moyenne). Une grande variabilité de déclaration avant / après la consultation a été mise en évidence, près de 70% des sujets ayant modifié leur déclaration quant aux séquelles subies. Aucune caractéristique particulière n'a pu être clairement mise en évidence quant aux personnes ayant une capacité de régulation du SNA altérée mais une relation significative a été établie entre SNA altéré et observation d'une séquelle cardiovasculaire ($P=0,049$). Une enquête de satisfaction post-consultation a montré une opinion de ces adultes guéris et de leur médecin traitant très favorable à la consultation SALTO. Environ 80% des sujets présentant un trouble psychiatrique au moment de la consultation ne bénéficiaient d'aucun suivi psychologique.

Conclusion - Un suivi à long terme des jeunes adultes guéris d'un cancer dans l'enfance est nécessaire, faisable, et répond à une demande réelle. Il doit toutefois être adapté au risque à long terme de développer une complication par le sujet. Une attention particulière doit être apportée aux personnes ayant des troubles psychiatriques et celles dont le système nerveux autonome est altéré.

I. Introduction

Les cancers de l'enfant sont rares (moins de 1% de l'ensemble des cancers en France) mais, avec des taux de survie atteignant aujourd'hui 80%, la population des adultes guéris de ce type de maladie est en constante augmentation. On estime qu'actuellement un français sur 850 a survécu à un cancer dans l'enfance. Le problème de santé publique lié aux complications à long terme que la chimiothérapie, la radiothérapie ou la chirurgie subies dans l'enfance peuvent engendrer à l'âge adulte devient donc important, le risque de mortalité tardive étant estimé dans la littérature à 14 %. Plus récemment, il a été établi que la mesure de l'adaptabilité du système nerveux autonome (SNA) serait un bon prédicteur de certaines complications potentielles avant qu'elles ne soient symptomatiques avec, de plus, la possibilité de retarder l'apparition de ces dernières en mettant en place une rééducation physique adaptée. Des études ont montré qu'une prise en charge régulière, passant par une détection précoce des possibles séquelles, une éducation thérapeutique et une prise en charge des difficultés psychologiques, avait un impact positif sur la qualité de vie (QDV) et la santé à long terme des adultes ayant survécu à un cancer pédiatrique. Plusieurs pays (USA, Royaume-Uni, Allemagne, Pays-Bas) ont mis en place des structures de prise en charge à long terme, en liaison avec des médecins d'adultes formés. En France, des structures de ce type émergent et différents modèles de suivi sont actuellement testés.

Les registres des cancers de l'enfant des régions Rhône-Alpes et Auvergne existent depuis 1987, enregistrant environ 200 nouveaux cas par an. Ils constituent un observatoire exhaustif de l'incidence et la survie des cancers de l'enfant de l'ensemble de la population des territoires de ces deux régions. Entre 2005 et 2010, une étude menée par le registre Rhônalpin, seul registre de population en cancers pédiatriques assurant un suivi à long terme de ses patients inclus, portant sur 192 jeunes adultes guéris d'un cancer diagnostiqué avant l'âge de 15 ans entre 1987 et 1992, a permis l'analyse de leur qualité de vie et de leurs séquelles médicales, observées dans les dossiers médicaux d'une part, et déclarées par les sujet eux-mêmes d'autre part. Quatre principales constatations en ont découlé. Ces jeunes adultes ont et déclarent de nombreuses séquelles, sans toutefois que leur qualité de vie globale n'en soit altérée. Il existe une corrélation négative entre le nombre de séquelles, qu'elles soient déclarées ou observées, et le score de qualité de vie globale. Il y a également une importante discordance entre ce que ces adultes guéris déclarent vivre (santé perçue) et ce que les dossiers médicaux contiennent. Enfin, ces jeunes adultes ont fait part de leur besoin de voir leur ressenti mieux pris en compte par le corps médical. Cette étude ne

permettait pas d'évaluer l'aspect psychopathologique des sujets, ni le niveau d'adaptabilité de leur système nerveux autonome.

S'inscrivant dans la continuité de cette première étude, ce projet de thèse a pour objectif principal d'évaluer l'impact d'une consultation médicale de suivi à long terme de jeunes adultes guéris d'un cancer pédiatrique sur leur état de santé, et plus particulièrement sur la population des patients ayant une atteinte du système nerveux autonome. En effet, nous voulons mieux caractériser ces derniers (pathologie initiale, traitements reçus...) car le dépistage précoce d'une altération du système nerveux autonome pourrait permettre de diminuer le risque morbide, notamment cardiaque, des chimiothérapies et radiothérapies en proposant une prise en charge basée sur une rééducation physique adaptée. Egalement, nous souhaiterions déterminer si la mise en place d'une consultation bilan systématique peut être justifiée par un impact positif de celle-ci sur l'état de santé et la qualité de vie de ces jeunes adultes. Pour cela, nous nous baserons sur les résultats de l'étude de cohorte prospective SALTO (Suivi A Long Terme en Oncologie) portant sur 481 sujets survivants d'un cancer diagnostiqué avant l'âge de 15 ans entre 1987 et 1992 dans les régions Rhône-Alpes et Auvergne. Les cas de leucémies faisant déjà l'objet d'une étude de suivi à long terme dédiée (étude LEA) menée par l'équipe d'Hématologie pédiatrique du CHU de Marseille, notre travail se consacrera uniquement aux tumeurs solides et lymphomes, représentant un panel très hétérogène de pathologies, justifiant d'une grande complexité de mise en place d'un suivi équivalent pour chaque patient.

Dans ce mémoire, nous établirons, dans un premier temps, un état des lieux des connaissances actuelles et, dans un second temps, nous aborderons la consultation de suivi à long terme SALTO, sa méthodologie et ses résultats. Dans une première partie, nous décrirons les caractéristiques des participants et non-participants, afin de déterminer les critères de faisabilité d'un tel suivi. Nous détaillerons leur état de santé (les types de séquelles déclarées par les sujets, ainsi que celles observées par les médecins lors de la consultation), leur état psychologique, et la variabilité de leur système nerveux autonome. Dans une seconde partie, nous évaluerons l'impact de cette consultation SALTO. Nous évaluerons les actions d'éducation à la santé en analysant les déclarations du sujet avant et après la consultation, tant sur le plan de l'état de santé que sur la qualité de vie. Enfin, nous nous intéresserons à la satisfaction de ces adultes guéris et de leurs médecins traitants quant à ce type de consultation.

II. Etat des Connaissances

A. Caractéristiques et particularités des cancers de l'enfant

1. Définition, types de cancers et répartition

Les cancers de l'enfant représentent, toutes localisations confondues, environ 1% des cancers dans les pays développés [1,2]. Ils représentent la deuxième cause de décès chez les enfants âgés de 1 à 14 ans [1,3].

On distingue les « hémopathies malignes » (principalement des leucémies) lorsque le point de départ de la prolifération des cellules cancéreuses est situé dans la moelle osseuse, et les « tumeurs solides », lorsque le point de départ est situé dans un organe. Parfois, les cellules cancéreuses passent dans le sang et vont se fixer à distance dans un autre organe, on parle alors de « métastases ».

En France, selon le registre national des cancers de l'enfant (RNCE), les cancers de l'enfant se répartissent comme suit (Figure 1, Tableau I) :

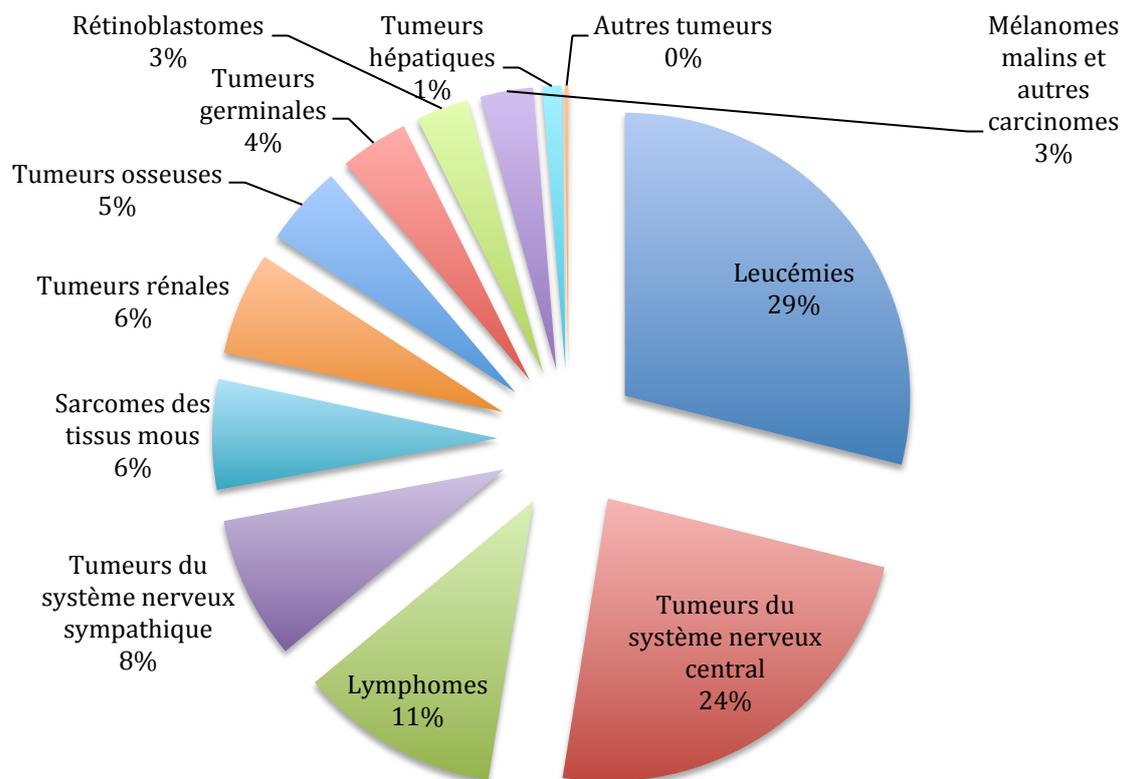


Figure 1. Répartition des différents types de cancer chez l'enfant [4]

En région Rhône-Alpes, la répartition est sensiblement identique (Figure 2).

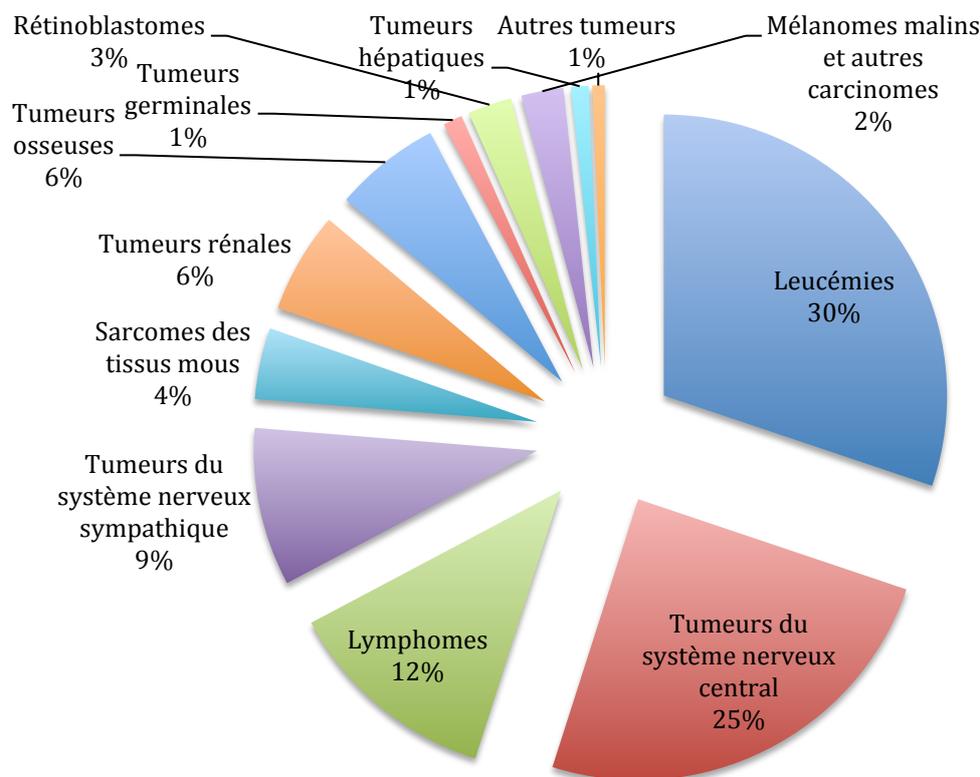


Figure 2. Répartition histologique des cancers de l'enfant de la région Rhône-Alpes (1987-1999) [2]

2. Différences avec les cancers d'adultes

Il y a d'importantes différences entre les cancers de l'adulte et ceux de l'enfant. Contrairement à l'adulte qui développe des carcinomes, l'enfant va présenter des tumeurs embryonnaires, à croissance cellulaire très élevée. De ce fait, il s'agit assez souvent de tumeurs de "tissus" plutôt que "d'organes" expliquant la coexistence, parfois, de plusieurs tumeurs. Enfin, certains types de cancer se rencontrent pratiquement uniquement dans l'enfance.

3. Incidence annuelle

En Europe, environ 15 000 enfants (âgés de 0 à 14 ans) et 20 000 adolescents/ jeunes adultes (âgés de 15 à 24 ans) ont un cancer diagnostiqué chaque année [5-7].

En France, entre 2000 et 2004, le taux d'incidence standardisé était de 156,6 cas par an et par million d'enfants (153,3 entre 2004 et 2008), ce qui correspond à 1 700 nouveaux cas de cancers survenant chaque année chez les enfants de moins de 15 ans [4,8-10].

| Groupes diagnostiques | Effectif moyen annuel | % | Incidence (par million) | | | | |
|--|-----------------------|--------------|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | < 1 an | 1-4 ans | 5-9 ans | 10-14 ans | 0-14 ans |
| I. Leucémies | 500 | 29,0 | 37,6 | 73,3 | 38,4 | 28,2 | 44,5 |
| II. Lymphomes | 196 | 11,4 | 4,7 | 8,5 | 16,0 | 29,0 | 17,4 |
| III. Tumeurs système nerveux central | 409 | 23,7 | 39,1 | 42,2 | 36,6 | 30,6 | 36,3 |
| IV. Tumeurs syst nerveux sympathique | 141 | 8,2 | 73,3 | 21,4 | 4,2 | 1,0 | 12,5 |
| V. Rétinoblastomes | 51 | 3,0 | 28,6 | 9,0 | 0,3 | 0,1 | 4,5 |
| VI. Tumeurs rénales | 101 | 5,9 | 21,5 | 19,7 | 5,3 | 1,0 | 8,9 |
| VII. Tumeurs hépatiques | 19 | 1,1 | 6,6 | 3,1 | 0,6 | 0,5 | 1,7 |
| VIII. Tumeurs malignes osseuses | 79 | 4,6 | 0,5 | 1,2 | 7,8 | 12,4 | 7,0 |
| IX. Sarcomes tissus mous | 108 | 6,3 | 16,5 | 11,2 | 7,8 | 8,7 | 9,6 |
| X. Tumeurs germinales | 67 | 3,9 | 20,2 | 4,5 | 2,3 | 7,8 | 5,9 |
| XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales | 51 | 3,0 | 2,6 | 1,3 | 2,7 | 9,3 | 4,5 |
| XII. Autres tumeurs malignes | 4 | 0,2 | 0,5 | 0,8 | 0,2 | 0,0 | 0,3 |
| Total | 1 726 | 100,0 | 251,9 | 196,5 | 122,2 | 128,7 | 153,3 |

Tableau I. Incidence des cancers de l'enfant en France métropolitaine par tranche d'âge et répartition en fréquence (RNCE, 2004-2008) [4]

En région Rhône-Alpes, entre 1987 et 1999, 1 945 nouveaux cas de cancers de l'enfant ont été recensés, soit une moyenne stable dans le temps de 149,6 nouveaux cas par an (

Figure 3). L'incidence brute sur cette période était de 134,1 par an et par million d'enfants et l'incidence standardisée selon l'âge était de 139,2 cas par an et par million d'enfants [2].

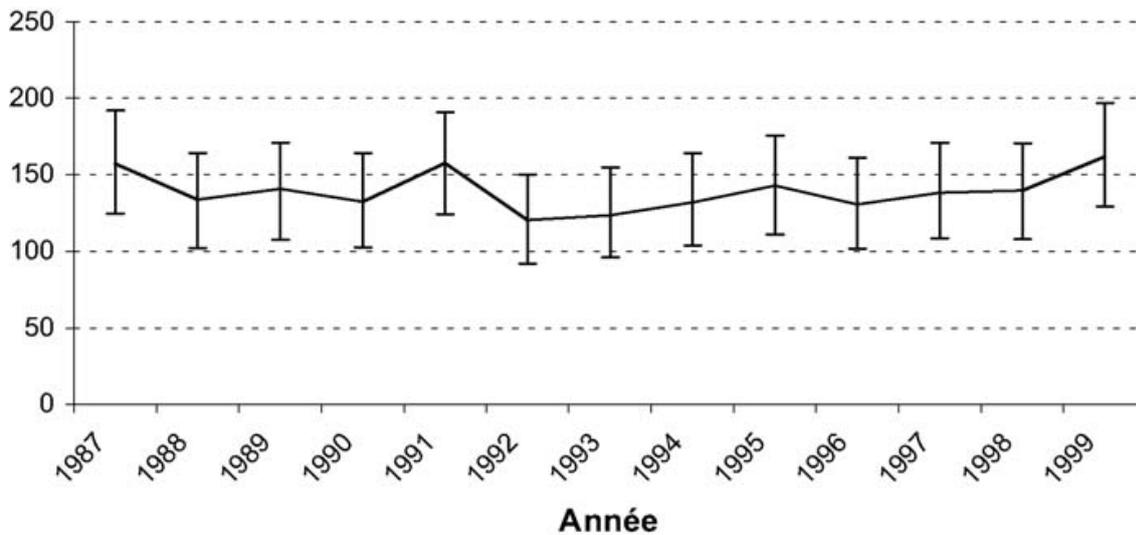


Figure 3. Evolution de l'incidence annuelle standardisée des cancers de l'enfant en région Rhône-Alpes (Intervalle de confiance à 95%) [2]

4. Survie

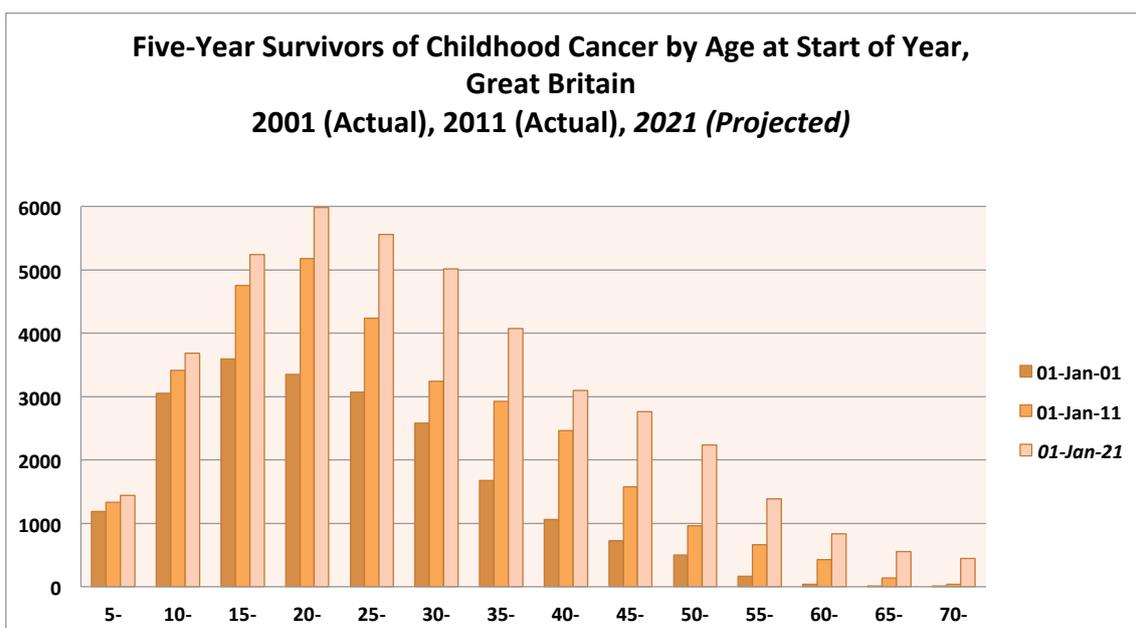
En France métropolitaine, la survie globale des enfants atteints de cancer sur la période 2000-2007 est estimée à 92% à 1 an et 81,5% à 5 ans (Tableau II) [4], en augmentation par rapport à la période 1990-1999 (respectivement 90.3% à 1 an, 75.2% à 5 ans et 72.2% à 10 ans) [11].

Tableau II. Survie globale à 5 ans (%) des enfants atteints de cancer en France métropolitaine par groupe diagnostique et tranche d'âge (RNCE, 2000-2007) [4]

| Groupes diagnostiques | Survie à 5 ans (%) | | | | | |
|--|--------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | N | <1 an | 1-4 ans | 5-9 ans | 10-14 ans | 0-14 ans |
| I. Leucémies | 3 918 | 60,5 | 88,2 | 87,4 | 78,3 | 84,3 |
| II. Lymphomes | 1 596 | 91,1 | 90,9 | 93,4 | 93,3 | 93,0 |
| III. Tumeurs système nerveux central | 3 260 | 57,6] | 68,2 | 71,9 | 78,9 | 71,7 |
| IV. Tumeurs syst nerveux sympathique | 1 116 | 89,6 | 64,4 | 59,8 | 61,0 | 73,8 |
| V. Rétinoblastomes | 398 | 99,4] | 97,9 | 100,0 | 100,0 | 98,7 |
| VI. Tumeurs rénales | 776 | 86,7 | 94,2 | 93,7 | 77,7 | 92,2 |
| VII. Tumeurs hépatiques | 130 | 88,6 | 86,4 | 75,0 | 61,0 | 82,7] |
| VIII. Tumeurs malignes osseuses | 661 | 100,0 | 67,4] | 77,0 | 74,7 | 75,1 |
| IX. Sarcomes tissus mous | 868 | 75,7 | 71,6 | 72,7 | 66,4 | 70,7 |
| X. Tumeurs germinales | 529 | 88,6 | 94,5 | 94,1] | 92,3 | 91,8 |
| XI. Mélanomes malins et autres tumeurs malignes épithéliales | 449 | 95,0 | 87,0 | 92,3 | 93,1 | 92,6 |
| XII. Autres tumeurs malignes | 30 | 66,7 | 62,5 | 100,0 | 57,1 | 65,3 |
| Total | 13 731 | 80,7 | 81,2 | 81,4 | 82,1 | 81,5 |

En région Rhône-Alpes, La survie globale à 5 ans des cancers de l'enfant est passée de 71,1 à 74,5 % entre 1993 et 1999, taux similaires aux taux nationaux pour la même période [2,11].

En Europe, sur la base de 83 registres de population de cancer dans 23 pays participant au projet EURO CARE-4, il a été estimé qu'environ 50 000 adultes sont guéris d'un cancer pédiatrique [7]. Selon le registre des cancers de l'enfant de Grande-Bretagne, le nombre de personnes guéries d'un cancer pédiatrique ne cessera de croître d'ici 2021 (Figure 4). En France, on estime qu'en 2012, plus d'un adulte sur 1000 était guéri d'un cancer traité dans l'enfance [1,12].



Source: National Registry of Childhood Tumours

Figure 4. Nombre de survivants à 5 ans de cancers de l'enfant par âge en début d'année en Grande-Bretagne

B. Séquelles à long terme

Le taux de survie des enfants atteints de cancer étant en constante amélioration et atteignant 80% à 5 ans aujourd'hui, le nombre de survivants augmente également, posant le problème des séquelles à long terme liées aux traitements (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie) comme au cancer lui-même [13-33].

Ces dernières décennies, de nombreux travaux se sont intéressés à cette question, permettant d'effectuer un état des lieux en permanente amélioration [34-43]. Ces séquelles peuvent être à la fois physiques, psychologiques ou socioprofessionnelles [13-47].

1. Séquelles physiques explorées dans cette étude

Certaines séquelle telles que les seconds cancers ou l'hypofertilité ne sont pas évoqués ici car non explorés dans cette étude [43,48-57].

a) Séquelles digestives

Les séquelles digestives regroupent de nombreuses pathologies (hyperplasie nodulaire du foie, calculs biliaires, cirrhose du foie, hépatite, jaunisse, ulcère de l'estomac ou du duodénum, fréquentes brûlures d'estomac, polypes intestinaux, diverticules intestinaux,

colite, constipation fréquente, diarrhée chronique, fistule anale ou rectale, rétrécissement rectal ou anal, sténose oesophagienne ou intestinale, pancréatite, GVHD (*Graft Versus Host Disease*) digestive chronique, incontinence fécale, hépatite C, hépatite B...). Elles peuvent être liées à la chimiothérapie (Busulfan (alkylant) /actinomycine (antibiotique)), à l'irradiation, la greffe de moelle osseuse ou à la chirurgie, mais aussi aux éventuelles transfusions sanguines [58].

b) Séquelles rénales et urinaires

Les séquelles rénales peuvent être diverses (pyélonéphrites répétées, calculs rénaux, besoin d'une dialyse rénale, néphrite tubulo-interstitielle, diminution de la filtration glomérulaire, anomalies tubulaires, protéinurie, atrophie rénale...). Les facteurs connus sont chimiothérapeutiques (alkylants – Ifosfamide / sels de platine – Cisplatine, carboplatine), radiothérapeutiques, chirurgiques (ablation rénale) ou liés aux soins de support (médicaments néphrotoxiques) [59,60].

Une toxicité du tractus urinaire peut être liée à la chimiothérapie (Alkylant - cyclophosphamide) (cystite chronique, incontinence urinaire, rétention d'urines).

c) Séquelles thyroïdiennes

L'irradiation, notamment si elle est corporelle totale dans le cadre d'une greffe de moelle osseuse, mais également la chimiothérapie (alkylant - busulfan) ou la chirurgie thyroïdienne peuvent engendrer une atteinte thyroïdienne (hyperthyroïdie, hypothyroïdie, nodules thyroïdiens, goitre, atrophie, adénome, voire cancer secondaire) [61-66].

d) Diabète

La présence d'un diabète sucré nécessitant un régime, des médicaments ou des injections d'insuline peut être due au cancer lui-même (craniopharyngiome...) ou à ses traitements (chirurgie...) [67]. Plus récemment, une étude de de Vathaire et al. a démontré une relation dose-effet entre irradiation du pancréas et risque de diabète [68].

e) Séquelles du système locomoteur

Les séquelles du système locomoteur peuvent être variées (scoliose et/ou cyphose, corset, ostéopénie, ostéoporose, boiterie, marche avec canne(s), fauteuil roulant, amputation, prothèse ou greffe, épiphysiodèse, limitation articulaire, inégalité de longueur des membres, atrophie osseuse, atrophie musculaire, ostéonécrose, ostéomyélite, périmètre de marche diminué...) et induites par plusieurs traitements : chimiothérapie (Méthotrexate - antimétabolite), corticoïdes, chirurgie ou radiothérapie...[55].

f) Séquelles respiratoires

Les séquelles respiratoires peuvent consister en anomalies de la paroi thoracique, besoin d'oxygène, pneumonies chroniques, emphysème, fibrose des poumons, pneumopathie interstitielle, bronchopneumopathie... Leurs facteurs peuvent être la chimiothérapie : alkylants (Busulfan/CCNU/BCNU), Bléomycine ; la radiothérapie thoracique ; la chirurgie pulmonaire...[56].

g) Séquelles cardiaques

Les séquelles cardiaques, principalement la défaillance cardiaque ou cardiomyopathie, sont liées à la chimiothérapie : Anthracyclines (daunorubicine/doxorubicine/épirubicine) ou l'irradiation thoracique [71-78].

h) Séquelles auditives

L'ototoxicité (perte d'audition nécessitant ou non un appareillage ou Hypoacousie) est généralement induite par la chimiothérapie : sels de platine (cisplatine/carboplatine) [60].

i) Séquelles visuelles

Les séquelles visuelles connues sont l'acuité visuelle diminuée, voire la cécité, l'amblyopie, la cataracte, l'anomalie du fond d'œil, l'œil sec, le décollement de la rétine, le glaucome... Elles peuvent être liées à la tumeur, à l'énucléation en cas de rétinoblastome, tumeur du nerf optique...), à la chimiothérapie (alkylant : Busulfan), aux corticoïdes, à la radiothérapie, notamment l'irradiation corporelle totale dans le cadre d'une greffe de moelle osseuse...[79].

j) Séquelles neurologiques

Les séquelles neurologiques apparaissent principalement chez les patients atteints de tumeur du système nerveux central. Il peut s'agir de paralysie (périphérique ou des nerfs crâniens), épilepsie ou convulsions à répétition, problèmes d'équilibre, tremblements ou mouvements anormaux, trouble de la sensibilité, difficulté à avaler des liquides, difficulté à mâcher des aliments solides, pose d'une dérivation ventriculo-péritonéale, syndrome de Claude Bernard Horner, syndrome cérébelleux, comitialité, troubles cognitifs... Elles peuvent également être liées à la chimiothérapie : anti-métabolites (méthotrexate/cytarabine à haute dose) sous la forme de leucoencéphalopathie.

k) Retard de croissance

Le retard de taille peut être lié à un déficit en hormone de croissance (GH) induit par la chimiothérapie (alkylant : Busulfan) ou l'irradiation corporelle totale dans le cadre d'une greffe de moelle osseuse...

l) Excès de poids

Le surpoids est connu chez les cas de craniopharyngiome notamment.

m) Insuffisance de poids

La maigreur peut être liée à l'irradiation corporelle totale dans le cadre d'une greffe de moelle osseuse.

n) Alopécie

L'alopécie (perte de cheveux persistante) est généralement liée à la radiothérapie cérébrale.

2. Anomalies du Système Nerveux Autonome (SNA)

L'activité de régulation du système nerveux autonome (SNA), qui représente pour l'individu un facteur prédictif très puissant de morbidité, peut permettre de quantifier le risque morbide des chimiothérapies et radiothérapies. En effet, depuis une vingtaine d'années, il est reconnu que l'état de santé de l'individu est corrélé de manière étroite à l'état d'équilibre de son SNA, système clé du maintien de l'homéostasie pour toute espèce vivante. Le SNA, système végétatif ou involontaire, intervient dans la régulation de nombreuses fonctions de l'organisme (cf. Annexe A). Il exerce un contrôle rapide et permanent du milieu intérieur très instable, et peut être considéré comme une voie finale commune entre le système nerveux central et les organes effecteurs. Son atteinte n'entraîne pas la paralysie mais le dysfonctionnement de l'organe qu'il innerve (cf. Annexe B).

L'analyse de la variabilité cardiaque RR est un outil fiable, non invasif et reproductif validé depuis les années 90 qui pourrait être utilisé dans la population des jeunes adultes ayant subi un traitement anti-cancéreux dans leur enfance, comme outil de dépistage précoce de potentielles complications à long terme, notamment un dysfonctionnement cardiovasculaire [75].

S'il semble opportun de considérer l'analyse de la variabilité cardiaque dans la surveillance post chimiothérapie ou radiothérapie, force est de constater que les données de la littérature dans ce domaine sont très parcellaires et ne concernent que de petits échantillons de patients:

- En 1989, Hirvonen retrouve, dans un groupe de 9 enfants traités pour LAL par vincristine, une altération des indices HRV lors des phases d'induction par vincristine (vs consolidation et maintenance sans vincristine) [76].
- Dans un suivi cardiologique longitudinal de 29 patients (âge médian pour le traitement = 14,1 ans (7-18.7) traités par doxorubicine 360 mg/m² (225-550) pour tumeur osseuse, avec un âge médian au moment de l'étude de 32,5 ans (19.7-52), les femmes ont significativement des anomalies échographiques et ECG plus élevées ($P=0,006$) et la variabilité cardiaque est altérée par rapport à un groupe contrôle [77]. En conclusion de cette étude menée en 2002, l'auteur souligne que l'analyse de l'HRV en première intention est un test sensible de détection des lésions induites par les anthracyclines.
- Par ailleurs, en 2011, une étude de Haddy et al. [78] a analysé le rôle des différents types de traitement sur la mortalité cardio-vasculaire à long terme. Cette étude portait sur 4227 patients français et britanniques guéris d'un cancer dans l'enfance avec un recul médian de 29 ans, parmi lesquels 23 décès étaient associés à une maladie cérébro-vasculaire (hémorragie ou ischémie cérébrale). Après estimation de la dose reçue sur onze points du cerveau, la dose d'irradiation reçue par la citerne pré-pontique (contenant le tronc basilaire) semblait jouer un rôle important dans la genèse de ces maladies cérébro-vasculaires. En comparant les patients qui n'avaient pas reçu d'irradiation cérébrale ou ceux ayant reçu une dose < 0.1 Gy sur l'aire de la citerne pré-pontine avec ceux ayant reçu une irradiation de cette zone > 50 Gys, le risque de décéder d'une maladie cérébro-vasculaire était 17,8 fois supérieur. On peut émettre l'hypothèse d'une altération préliminaire de leur système nerveux autonome puisque ce dernier prend naissance dans le tronc cérébral tout proche.

3. Séquelles à long terme psychologiques

Les cancers de l'enfant représentent une source de souffrances physiques et psychiques conséquentes, tant pour les patients que pour leur famille [80-87]. Plusieurs études ont exploré sélectivement certaines affections psychiatriques, notamment les états de stress post-traumatique [88-91], les troubles anxieux non spécifiques, la tendance suicidaire

[92,93] et les dépendances aux substances [94-96] (une consommation d'alcool plus importante chez les patients atteints de lymphome [96]) mais peu de travaux associent auto-questionnaires et entretien semi-structuré validés. Parmi ces travaux, de grandes différences méthodologiques existent, d'où des résultats contradictoires d'un travail à l'autre concernant la prévalence des troubles psychiques chez les survivants de cancer dans l'enfance.

Une étude danoise a montré que les survivants de cancer dans l'enfance étaient davantage à risque d'être hospitalisés pour trouble psychiatrique [97]. Toutefois, une étude portant sur un échantillon moins large montre que cette augmentation du risque d'hospitalisation psychiatrique concerne essentiellement les survivants de cancers cérébraux [98]. Les résultats concernant les troubles de l'humeur semblent particulièrement contradictoires au niveau des troubles dépressifs, ainsi [99,100] retrouvent un nombre plus élevé de dépression chez les survivants de cancer dans l'enfance tandis que Stam et al) [101] ne retrouvent globalement pas d'augmentation du risque dans leur revue de la littérature.

Des résultats de l'étude de Bagur et al. sur la cohorte SALTO, publié en 2013, seront présentés dans le paragraphe « Résultats du MINI » [102].

4. Séquelles à long terme – Qualité De Vie

Certaines études ont montré une altération des scores de qualité de vie physique, mental et total diminués par rapport à ceux de la population générale chez les adultes survivants d'un cancer pédiatriques, principalement dans le domaine social et relationnel [103,104].

Toutefois, une étude basée sur 54 jeunes adultes traités entre 1988 et 1996 au CHU de Saint-Etienne pour un cancer de l'enfant a montré que la qualité de vie de ces derniers n'était pas significativement altérée par rapport à celle de la population générale [105].

C. Incohérence séquelles déclarées / observées

Le recueil des complications à long terme sur la base de dossiers médicaux ou lors d'une consultation médicale, est un travail fastidieux, chronophage et nécessitant un investissement financier important. La plupart des études sur les complications à long terme sont donc basées sur la déclaration des patients alors que, lorsque l'on s'intéresse de plus près à la différence entre les deux modes de recueil, il existe une incohérence entre les deux. Ainsi, la cohorte américaine Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) a permis, avec un recul de 15 ans, de mettre en évidence une discordance entre les séquelles à long terme déclarées par les patients et celles effectivement validée par les experts médicaux après

consultation des dossiers hospitaliers [106]. Plus récemment, Taylor a également montré que les survivants à un cancer pédiatrique déclaraient un nombre de complications à long terme bien plus important que celles retrouvées dans les dossiers médicaux, résultats confirmés par mon étude publiée en 2013 [107,108] (cf. Annexe C).

D. Les modèles de suivi à long terme

En 2013, une revue systématique de la littérature, publiée ou non, sur les modèles de suivi à long terme a observé que la mise en place d'un suivi à long terme était utile, même pour les patients qui ne le percevaient pas comme un besoin. [109-112].

Aux Etats-Unis, la CCSS a mis en place, depuis 2000, un suivi uniquement par courrier et auto-questionnaire [113,114]. Toutefois, la sensibilisation aux risques à long terme ainsi que l'information sur le suivi adapté à ces risques, par ce seul support papier et en dehors d'une consultation médicale, n'a pas eu d'effet sur la sensibilisation des anciens patients et les examens n'ont pas été réalisés [115].

En France, plusieurs modèles de suivi sont actuellement testés, en accord avec les ressources disponibles selon les différentes parties du territoire [116]. Des consultations de suivi sont mises en place, assurées, selon les institutions, par un hématologue pédiatre (pour les leucémies), un oncologue d'adulte (Nantes), conjointement par un oncologue pédiatre et un interniste (Rhône-Alpes-Auvergne) ou conjointement par un oncologue pédiatre et un généraliste (Ile de France). Dans certaines de ces consultations un entretien avec un(e) psychologue est proposé à tous les patients.

Lorsque cela est possible, un réseau multidisciplinaire de médecins spécialistes d'organes ayant une connaissance des effets à long terme des traitements reçus pour un cancer dans l'enfance est également mis en place pour répondre à la diversité des effets secondaires potentiels.

Le service d'oncohématologie de Bordeaux a expérimenté la délégation totale ou partielle du suivi au médecin traitant, partant du principe que l'implication de ce dernier était essentielle dans le suivi du patient, mais en lui apportant les informations sur les effets spécifiques des traitements reçus dans l'enfance, et en lui procurant un accès facilité à un interlocuteur spécialisé et à un plateau technique.

Enfin, l'éducation thérapeutique du patient est le modèle qui a été retenu dans la région Nord. L'objectif de cette démarche est d'aider le jeune adulte à comprendre sa maladie et les traitements qu'il a reçus pendant son enfance, de chercher et d'identifier avec lui les

modalités de repérage et de gestion des séquelles physiques ou psychologiques à long terme et les complications potentielles des traitements reçus, ainsi que de l'informer des modalités de prévention des seconds cancers.

III. Présentation du sujet de thèse et résultats

A. Objectif de la thèse

Ce travail a pour but de permettre l'évaluation de l'impact d'une consultation médicale de suivi à long terme sur l'état de santé de jeunes adultes guéris d'un cancer pédiatrique (hors leucémie) en région Rhône-Alpes-Auvergne en s'appuyant sur l'étude SALTO (Suivi à Long Terme en Oncologie) visant à revoir en consultation, à l'âge adulte, des personnes guéries d'un cancer alors qu'ils étaient enfant (projet financé dans le cadre de l'appel à projets libres 2010 de l'INCa en Sciences humaines et sociales, en santé publique et en épidémiologie).

B. Population et Méthode

1. Population

a) Les régions Rhône-Alpes et Auvergne

La région Rhône-Alpes représente 43 698 km², soit 8% du territoire métropolitain français, et comptait près de 6,4 millions d'habitants en 2013, soit près de 10% de la population française métropolitaine. Elle regroupe 8 départements : Ain, Ardèche, Drôme, Isère, Loire, Rhône, Savoie, Haute-Savoie. [117].

La région Auvergne s'étend sur 26 000 km², soit 5% du territoire métropolitain. Au 1^{er} janvier 2013, sa population était estimée à 1,36 million d'habitants, soit 2,1% de la population française métropolitaine. Elle regroupe 4 départements : Allier, Cantal, Haute-Loire, Puy-de-Dôme [118].

b) Le Registre des Cancers de l'Enfant en Région Rhône-Alpes (ARCERRA)

L'Association du Registre des Cancers de l'Enfant en Région Rhône-Alpes (ARCERRA) est une association de loi 1901 fondée par les différents responsables des services d'oncologie et d'hématologie pédiatrique des centres hospitaliers de Lyon, Grenoble et Saint-Etienne, et hébergée par ce dernier [119]. Il s'agit d'un registre de population qui

recense les cas de tumeurs et leucémies survenus depuis le 1^{er} janvier 1987 chez des enfants de moins de 15 ans domiciliés en région Rhône-Alpes [2]. Ses sources d'information sont essentiellement médicales, basées sur le volontariat, et ont une activité de signalement de cas ou d'événement (rechute, séquelle, cancer secondaire...). Dans un second temps, une consultation du dossier médical par l'équipe de l'ARCERRA permet de collecter l'information nécessaire à la qualité de l'enregistrement. Toutefois, une sollicitation des Départements d'Information Médicale (DIM) de ces établissements est effectuée via le Registre National du Cancer de l'Enfant (RNCE) afin de valider l'exhaustivité des registres. Le nombre moyen de source de déclaration par cas est de 2.

Tous les cancers selon les critères de l'International Classification of Childhood Cancer, Third Revision (ICCC-3) sont enregistrés : tumeurs solides malignes, tumeurs cérébrales malignes ou bénignes (y compris les tumeurs dysembryoplasiques neuroectodermiques), hémopathies malignes (leucémies, lymphomes, syndromes myélodysplasiques) ainsi que les formes invasives d'histiocytoses langerhansiennes (maladie de Letterer-Siwe) et les exceptionnelles thrombocytémies et polyglobulies essentielles [120].

Ce travail se fait en collaboration avec l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS), l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM), les registres régionaux (Registre Rhône-Alpin des Cancers de la Thyroïde, Registre du Cancer de l'Isère...), le Registre National des Cancers de l'Enfant (RNCE) et les registres internationaux (the European Network of Cancer Registries (ENCR) - Centre International de Recherche contre le Cancer à Lyon).

L'ARCERRA est qualifiée par le Comité National des Registres, présidé par le Directeur Général de la Santé et le Directeur des Hôpitaux au Ministère chargé de la Santé, ainsi que par le Directeur Général de l'INSERM.

L'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés a été obtenue en 1999 dans le cadre du réseau des registres nationaux: Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE - Dr B. Lacour) et Registre National des Hémopathies de l'Enfant (RNHE - Dr J. Clavel), aujourd'hui regroupés en une registre national unique (RNCE).

c) Le Registre des Cancers de l'Enfant en Région Auvergne

Dans le registre auvergnat des cancers de l'enfant, créé en janvier 1986, sont inclus les enfants de 0 à 15 ans atteints d'une affection maligne, y compris les tumeurs du système nerveux central (TSNC) quel que soit leur grade de malignité. [121]

La nomenclature de l'International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [122] est utilisée avec la classification de Birch et Marsden [123,124] par groupe histologique spécifique à l'oncologie pédiatrique qui permet l'élaboration des statistiques des registres pédiatriques et qui sert de référence dans l'ouvrage « International Incidence of Childhood Cancer » [125].

Les sources d'information sont médicales (pédiatres, CHRU et centres anti-cancéreux de Clermont-Ferrand, de Limoges et des régions limitrophes, laboratoires d'anatomopathologie, centres d'hémato-oncologie pédiatrique parisiens).

Depuis la création des registres nationaux, des croisements sont effectués afin de dépister des cas manquants. Après exclusion des enfants ne remplissant pas les critères d'inclusion, les fiches sont enregistrées dans une base informatique. Le nombre moyen de source de déclaration par cas est de 2,2.

d) Données exploitées dans les registres

Les informations communiquées à l'ARCERRA concernent l'identité du patient (nom, prénom, sexe, date et lieu de naissance, adresse de résidence au diagnostic), le type de cancer dont ce dernier est atteint (date et méthode de diagnostic, morphologie et topographie, stade clinique, base de certitude diagnostique), le traitement qu'il reçoit (inclusion dans un protocole, chimiothérapie, radiothérapie, greffe de moelle osseuse, chirurgie...) ainsi que son évolution (rémission, rechute, décès...).

La particularité du registre ARCERRA réside dans le suivi à long terme de qualité qu'il a mis en place pour l'ensemble des patients enregistrés. En effet, des nouvelles régulières sont activement recueillies auprès des services hospitaliers, par consultation des dossiers médicaux, ou des médecins traitants ou spécialistes assurant le suivi de l'enfant après sa guérison, par courrier environ tous les deux ans. En cas de déclaration d'un événement médical (rechute, séquelle, cancer secondaire, décès...) ou socioprofessionnel (études, emploi, mariage, naissance...), une investigation est menée, si nécessaire, par l'équipe du registre ARCERRA pour compléter et valider l'information.

Ces données sont couvertes par le secret médical et sont strictement confidentielles. En effet, seul le personnel du registre, soumis au secret professionnel comme toute personne exerçant dans le milieu médical, a accès aux données nominatives. Si un transfert d'information se fait vers l'INVS, l'INSERM ou le CIRC, les données utilisées sont strictement anonymes, sauf si le transfert a lieu vers un organisme ayant un accord spécifique de la CNIL pour recevoir ces données non anonymisées.

La fiche d'enregistrement du Registre des Cancers de l'Enfant de la Région Auvergne comprend des données d'identification (nom, prénom, sexe, date et lieu de naissance, commune de résidence au diagnostic), des informations sur le cancer (date et méthode de diagnostic, morphologie et topographie, stade clinique, base de certitude diagnostique), le type de traitement et le devenir de l'enfant (évolution clinique du cancer et statut vital).

e) Population étudiée (Etude SALTO)

Il s'agit de la cohorte des enfants inclus dans les registres régionaux de population de cancers pédiatriques ARCERRA (Association du Registre des Cancers de l'Enfant en Région Rhône-Alpes) et de l'Auvergne, guéris d'une tumeur solide ou d'un lymphome diagnostiqué entre 1987 et 1992, alors que ces patients étaient âgés de moins de 15 ans et domiciliés en Rhône-Alpes ou en Auvergne, et ayant atteint la majorité au 1^{er} janvier 2011. Selon ces critères, cette cohorte représente 508 jeunes adultes. Mais après vérification du statut vital de ces patients auprès du Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) en janvier et octobre 2011, seuls les patients confirmés comme étant vivant ont été inclus dans cette étude. Les perdus de vue ont été définis comme étant les patients pour lesquels le statut vital n'a pas pu être vérifié, ainsi que ceux pour lesquels aucune adresse correcte n'était disponible.

2. Méthode de l'étude SALTO

Il s'agit d'une étude de cohorte populationnelle prospective multicentrique.

a) Déroulement de l'étude

Cette étude se déroule en 3 temps (cf. Annexe D):

- Phase pré-consultation (auto-questionnaire pré-consultation Q1)
- Phase de consultation (consultation médicale)
- Phase post-consultation (examens prescrits suite à la consultation médicale et auto-questionnaires post-consultation dont satisfaction patient / médecin généraliste)

Les phases pré- et post-consultation sont entièrement gérées par l'équipe coordinatrice de l'ARCERRA basée au CHU de Saint-Etienne (centre promoteur), la phase de consultation incombe à chacun des 4 centres investigateurs (Lyon, Grenoble, Saint-Etienne et Clermont-Ferrand).

(1) Phase pré-consultation

Un courrier de présentation de l'étude est adressé au sujet à l'adresse la plus récente connue du registre dont il est issu, accompagné d'un formulaire de consentement concernant la phase pré-consultation (remplissage d'un autoquestionnaire) et d'un formulaire de mise à jour de ses coordonnées le cas échéant. Des relances écrites puis téléphoniques sont effectuées en cas de non réponse.

Dès réception par l'équipe coordonnatrice (ARCERRA) du consentement de participation, un autoquestionnaire pré-consultation (Q1) concernant la situation générale, la vie socioprofessionnelle, l'état de santé physique et la qualité de vie du patient lui est envoyé.

Une fois l'autoquestionnaire Q1 rempli, le patient reçoit la notice d'information et le consentement « consultation » pour lecture, lui permettant de préparer les questions nécessaires à la signature libre et éclairée du consentement le jour de la consultation en présence du médecin. Il peut à ce moment indiquer son refus de venir en consultation.

(2) Phase de consultation

Pour chaque patient ayant rempli un autoquestionnaire pré-consultation Q1 et accepté d'être contacté pour la consultation, une fiche « *résumé de fin de traitement* », basée sur les informations disponibles au sein des registres, est adressée au médecin investigateur qui reçoit le patient afin de préparer sa consultation.

La consultation est effectuée par un pédiatre oncologue spécialisé dans le suivi à long terme des enfants guéris d'un cancer pédiatrique. Cette consultation consiste en un relevé des mesures statur pondérales, un examen clinique et une prise de tension artérielle. La liste des médicaments pris les deux dernières années ainsi que les problèmes de santé rencontrés depuis le traitement du cancer sont recueillis. Par ailleurs, le niveau scolaire, l'insertion professionnelle et la situation familiale sont abordés. A la fin de la consultation, des examens complémentaires (examens de dépistage) peuvent être proposés en fonction du type de cancer et des traitements qu'a eu le patient en accord avec les recommandations du comité de suivi à long terme de la SFCE (cf. Annexe E).

Par ailleurs, la pose d'un Holter pour une durée de 24 heures est proposée afin de mesurer l'adaptabilité du système nerveux autonome du sujet.

Le médecin donne également des conseils de prévention en s'appuyant sur les fiches de recommandation de suivi par organe de la Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE), et adresse le compte-rendu de sa visite au patient et au médecin référent. Dans les

centres où cette organisation sera possible, la consultation médicale est faite conjointement avec un médecin interniste permettant un passage de relais pédiatrie/médecine d'adulte dans la prise en charge du suivi.

À l'issue de la consultation médicale, une rencontre avec un psychologue est proposée afin d'évaluer le devenir psychopathologique de ces patients. Cette rencontre consiste uniquement en un entretien ayant pour but de remplir de façon anonyme un questionnaire standardisé évaluant l'état psychique (questionnaire MINI). Ce questionnaire (hétéroquestionnaire permettant de détecter l'axe I psychopathologique), déjà utilisé dans de nombreuses maladies, portant à la fois sur la vie entière et la vie actuelle [126], permet d'évaluer notamment tous les comportements à risque (alcool, drogue, anorexie ou boulimie). En outre, à la fin de cette entrevue, si le patient le souhaite, une prise en charge particulière des problèmes évoqués lors de cet entretien est proposée.

(3) Phase post-consultation

Environ 2 ans après l'envoi du premier autoquestionnaire (pré-consultation Q1), un second autoquestionnaire identique (post-consultation Q2) est adressé au patient afin de pouvoir évaluer les différences de déclaration avant / après la consultation.

Un questionnaire de satisfaction est joint à cet envoi afin de recueillir des informations complémentaires quant au vécu du sujet vis à vis de ce modèle de suivi à long terme.

Parallèlement, un questionnaire de satisfaction est adressé au médecin généraliste destinataire du compte-rendu de la consultation SALTO afin de connaître également sa position vis à vis de ce modèle de suivi à long terme.

b) Description des autoquestionnaires pré- et post- consultation

Le contenu de l'auto-questionnaire, adapté au genre, est le suivant (cf. pièces jointes):

- A. *Situation générale et vie socio-professionnelle* (statut marital, études, travail, ressources, assurance maladie, logement, mode de vie, composition de la famille),
- B. *Santé et Bien-être* (qualité de vie – Echelle SF36)
- C. *État de santé* (taille et poids, santé, état psychologique, seconde tumeur)
- D. *Fertilité et enfants* (évolution pubertaire, grossesses, enfants)
- E. *Médicaments* (traitement en cours et dans les 2 dernières années)
- F. *Médecins* (coordonnées du généraliste et des spécialistes assurant le suivi)
- G. *Remplissage du questionnaire* (remplissage, expérience)

Ces problèmes de santé seront désignés dans ce mémoire par « séquelles déclarées ».

- Qualité de vie : *Echelle MOS SF-36 Health Survey version 2* : Le questionnaire de qualité de vie *SF-36* est un questionnaire généraliste de santé perçue, auto-administré, d'utilisation courante et validé internationalement. Il a été adapté en version française en 1992 par une étude portant sur 1007 habitants de la ville de Genève (Suisse) âgés de 18 à 44 ans, permettant de définir les standards pour les jeunes adultes [127,128]. Il a été validé pour l'utilisation chez les jeunes adultes survivants d'un cancer de l'enfant [129]. Il comporte 36 questions réparties en 8 dimensions abordant l'aspect soit mental, soit physique de la QDV: *Physical Functioning* (activité physique); *Role Physical* (limitations dues à l'état physique); *Bodily Pain* (douleurs physiques); *General Health* (santé perçue); *Vitality* (vitalité); *Social Functioning* (vie et relation avec les autres); *Role Emotional* (limitations dues à l'état psychique); *Mental Health* (santé psychique). L'aspect mental regroupe les 5 premières dimensions citées ci-dessus, les dimensions *General Health* et *Vitality* étant aussi prise en compte dans l'aspect physique avec les 3 dimensions suivantes. Une dimension supplémentaire, *Health Transition* (évolution de la santé perçue), composée d'une seule question, est prise en compte dans le score global de QDV mais ne fait partie ni de l'aspect mental, ni de l'aspect physique de la QDV. Elle n'a donc pas été exploitée seule lors de l'analyse des différentes dimensions de la QDV par alignement sur les méthodes appliquées dans la littérature. Une transformation linéaire a permis de présenter les scores de toutes les dimensions du *SF-36* analysées, selon une même métrique allant de 0 (le plus mauvais état de santé possible) à 100 (le meilleur état de santé possible) [130]. En cas de données manquantes, et si leur nombre n'excédait pas 1/3 des réponses du questionnaire, une évaluation a été faite pour combler ce manque, s'appuyant sur la thèse de P. Vercherin [130]. Pour chaque dimension du questionnaire, les valeurs manquantes ont été complétées en effectuant la moyenne des autres réponses observées pour cette même dimension ou pour une dimension similaire.

c) Description du formulaire de recueil de données de la consultation SALTO

Le contenu du formulaire de recueil de données (CRF) de la consultation est le suivant (cf. pièces jointes):

- I. *Informations Patient* (date de naissance, sexe, taille du père, taille de la mère),
- II. *Bilan médical*
 - A. Bilan au diagnostic (taille, poids - relevés dans le dossier)
 - B. Antécédents connus (maladie génétique, déficit en GH, diabète, asthme, autre)
 - C. Bilan à la consultation SALTO (taille, poids, circonférence abdominale)
 - D. Puberté (puberté précoce ou retardée, stade de Tanner, règles)
 - E. Examen clinique (cardio-pulmonaire, abdominal, thyroïdien, cutané, ORL, visuel, dentaire, orthopédique, neurologique)
- III. *Traitement en cours*
- IV. *Insertion socio-professionnelle* (études, travail)
- V. *Résultats des examens prescrits* (bilan hématologique, rénal, endocrinien, thyroïdien, cardiaque, ophtalmologique, auditif, métabolique, pulmonaire, osseux, hépatique)

Ces problèmes de santé seront désignés dans ce mémoire par « séquelles observées».

d) Description de l'hétéroquestionnaire MINI

Le MINI est un hétéro-questionnaire permettant la réalisation d'un entretien structuré afin de diagnostiquer les maladies psychiatriques de l'axe I du DSM- IV et de la CIM-10. La durée moyenne d'un entretien est de quinze minutes ; les pathologies psychiatriques explorées sont **les troubles de l'humeur** (épisode dépressif majeur sur la vie entière et les deux dernières semaines, épisode dépressif majeur avec caractéristiques mélancoliques sur les deux dernières semaines, dysthymie sur les deux dernières années, épisode maniaque et hypomaniaque actuel et sur la vie entière), **le risque suicidaire** sur le dernier mois, **l'anxiété** (trouble panique, agoraphobie, phobie sociale, trouble obsessionnel compulsif, état de stress post-traumatique sur la vie entière et le dernier mois, Trouble de l'Anxiété Généralisée – TAG- sur la vie entière et les 6 derniers mois), **l'addiction aux substances** (dépendance et abus d'alcool, dépendance et abus de drogues sur la vie entière et les 12 derniers mois), **les troubles psychotiques** sur la vie entière et le dernier mois, et enfin **les troubles du**

comportement alimentaire (Anorexie mentale et boulimie sur la vie entière et les 3 derniers mois).

Des résultats préliminaires basés sur les 130 premiers participants ayant été publiés en 2015 par J. Bagur [102], les questions abordées dans ce travail seront principalement celles concernant l'état actuel à la consultation.

Afin de pouvoir comparer nos résultats à la population générale, nous avons utilisé les données de prévalence des troubles psychiatriques par administration du MINI en population générale française de l'INVS et de la DRASS du Nord-Pas-de-calais [131,132].

e) Description du questionnaire de satisfaction Patient

Le contenu du questionnaire de satisfaction pour le patient est le suivant (cf. pièces jointes):

- *Satisfaction générale sur l'ensemble de l'étude SALTO* (échelle 1 à 10)
- *Satisfaction générale – Questionnaires* (échelle 1 à 5)
- *Satisfaction générale – Consultation médicale* (échelle 1 à 5)
- *La consultation SALTO a t'elle répondu à vos attentes ?* (organisation, lieu, disponibilité, explications, réponses, examens, compte-rendu)
- *Les fiches de recommandations remises* (lues, utiles, suivies)
- *La consultation SALTO* (rassurante, aidante, inquiétante, intéressante)
- *Entrevue avec la psychologue* (satisfaction générale, durée)
- *Modifications effectuées suite à la consultation SALTO* (prise en charge médicale, hygiène de vie)
- *Souhaiteriez-vous bénéficier à nouveau d'une consultation SALTO ?*
- *Conseilleriez-vous la consultation SALTO à d'autres personnes ?*

f) Description du questionnaire de satisfaction Médecin traitant

- *Niveau d'information quant aux séquelles à long terme*
- *Existence d'un suivi particulier*
- *Avis sur le modèle de suivi SALTO*
- *Utilité de la consultation SALTO et de son compte-rendu*
- *Vécu par le patient vis à vis de la consultation SALTO*
- *Utilité d'un référent hospitalier*
- *Niveau d'information quant au traitement initialement reçu par le patient*
- *Connaissance des fiches de recommandations de la SFCE*

g) Description des informations recueillies à partir des registres

La pathologie cancéreuse et les traitements reçus détaillés enregistrés par les registres ARCERRA et Auvergne ont été extraits en octobre 2010 pour chaque patient inclus dans ce travail et vérifiés avant la consultation médicale SALTO (doses de chimiothérapie, doses et zones d'irradiation, type de chirurgie...). Afin de respecter l'anonymat de ces derniers, seule la référence sous laquelle ils étaient enregistrés a servi d'identifiant lors de l'analyse.

Sept groupes de diagnostic (lymphomes, tumeurs du système nerveux central, tumeurs du système nerveux sympathique, tumeurs rénales, tumeurs osseuses, tumeurs des tissus mous, autres tumeurs) ainsi que cinq groupes de traitement (chirurgie seule ; chimiothérapie \pm chirurgie \pm greffe sans Irradiation corporelle totale (ICT) ; Radiothérapie crânio-spinale (RTCS) \pm chimiothérapie \pm chirurgie \pm greffe sans ICT ; autre radiothérapie \pm chimiothérapie \pm chirurgie \pm greffe sans ICT ; ICT + greffe de moelle osseuse \pm autre traitement) ont été définis pour l'analyse des données.

h) Description de l'équilibre autonome

La description de l'équilibre autonome se fonde sur l'utilisation d'outils non invasifs comme l'Holter-ECG de 24 heures adapté au suivi longitudinal de cohortes de patients. Cet outil permet, après extraction et transformation mathématique d'une suite temporelle d'espaces R-R à partir du signal électrocardiographique, l'analyse dans le domaine fréquentiel hertzien de la variabilité instantanée ou différée de la fréquence cardiaque.

Le statut autonome a été classé en équilibre sympatho-vagal « normal », « altéré » ou « sévèrement altéré », en fonction des valeurs obtenues pour quelques indices temporels (SDNN, SDaNN, RMSSD etc..) et fréquents (Ptot, HF, LF, VLF, ration LF/HF) comparées à des normes validées pour l'âge (médiane +/- Ecart-type).

Cette technique d'évaluation fine du fonctionnement autonome a largement été validée dans la littérature internationale depuis deux décennies. Les normes existent pour des populations saines à cet âge [133].

Dans le cadre de cette étude, chaque patient vu en consultation lors de l'étude SALTO, s'est vu proposer, lors de la consultation programmée, la pose d'un holter-ECG de 24 heures (qui consiste en pratique à poser 2 électrodes thoraciques reliées à un boîtier mobile de quelques centimètres). Si le patient a accepté de participer à l'étude, la pose s'est

déroulée le jour même, ceci pour éviter au patient un déplacement supplémentaire par rapport à sa participation à l'étude SALTO.

Ce boîtier a été porté en ambulatoire à domicile pendant environ 24 heures. Le lendemain, le patient a enlevé seul ce boîtier et l'a adressé sans délai par la poste, dans une enveloppe à bulle pré-affranchie qui lui avait été remise auparavant, au CHU de Saint-Etienne (Centre VISAS de l'Hôpital Nord). Le patient a du également compléter une fiche sur laquelle il a noté ses heures de coucher et de lever. Cette fiche a été envoyée avec le Holter.

Les données ont été analysées au niveau du laboratoire de physiologie et par l'équipe EA SNA-EPIS 4607.

Si les données recueillies ont mis en évidence un risque individuel de dysautonomie, un avis cardiologique a été donné par un des cardiologues référents.

3. Analyses des données

a) Alignement des définitions des séquelles déclarées et observées

L'auto-questionnaire et le CRF n'ayant pas été conçus à destination du même public (patient vs. médecin), une sélection des différents items composant chacune des 14 catégories de séquelles retenues a été effectuée afin d'harmoniser les définitions respectives de ces dernières. Lorsqu'au moins un des items composant une catégorie de séquelles était coché, la séquelle était considérée présente. Un type de séquelle ne pouvait être pris en compte qu'une seule fois, même si plusieurs composantes de cette catégorie étaient cochées. Si aucun des items d'une même catégorie de séquelle n'était coché, alors le sujet était considéré exempt de la séquelle.

1. Séquelles digestives

Déclarée : Trouble de la vésicule biliaire, trouble du foie, trouble de l'estomac ou du duodénum, problème pancréatique, problème œsophagien, problèmes intestinaux, problème anal ou rectal, constipation fréquente, diarrhée chronique, chirurgie sur l'un de ces organes, ablation de la rate, autre problème digestif.

Observée à l'examen clinique : Palpation abdominale anormale, taille du foie anormale, taille de la rate anormale, notion de constipation.

Observée lors des examens complémentaires : Etude du bilan du métabolisme du fer anormale (ferritine élevée associée ou non à l'élévation des ALAT/ASAT et/ou anomalie lors de l'échographie hépatique).

2. Séquelles de l'appareil urinaire

Déclarée : Présence de calculs rénaux, cystites répétées, pyélonéphrites répétées, autre problème rénal ou urinaire, besoin d'une dialyse rénale.

Observée lors des examens complémentaires : Bilan rénal anormal (créatinine élevée, clairance à la créatinine diminuée, urée élevée, taux de réabsorption du Phosphore diminué).

3. Séquelles thyroïdiennes

Déclarée : Présence d'un problème thyroïdien, hyperthyroïdie, hypothyroïdie, nodules thyroïdiens, goitre, chirurgie sur la thyroïde.

Observée à l'examen clinique : Nodule thyroïdien palpé, prise d'hormones thyroïdiennes.

Observée lors des examens complémentaires: TSH anormale, T4libre anormale, échographie thyroïdienne anormale

4. Diabète

Déclarée : Présence d'un diabète, diabète sucré nécessitant un régime, des médicaments ou des injections d'insuline, diabète insipide.

Observée à l'examen clinique : Présence d'un diabète dans les antécédents, prise de médicaments pour le diabète.

Observée lors des examens complémentaires: Glycémie à jeun > 1,1g/l ou > 6,0 mmol/l

5. Séquelles du système locomoteur

Déclarée : Présence de scoliose et/ou cyphose, port de corset, opération sur la colonne vertébrale, fractures osseuses, ostéoporose ou os fragiles, besoin d'un fauteuil roulant pour se déplacer, amputation subie, autre opération sur des os.

Observée à l'examen clinique : Limitation articulaire, inégalité de longueur des membres, atrophie osseuse, scoliose, cyphose, atrophie musculaire, ostéopénie, ostéoporose, ostéonécrose, ostéomyélite, amputation, prothèse ou greffe, épiphysiodèse, fractures pathologiques, déficit de l'activité, état grabataire, déplacement en fauteuil roulant, marche avec canne, périmètre de marche diminué, déficit en autonomie, impossibilité de faire du sport, allocation adulte handicapé, autre problème orthopédique.

Observée lors des examens complémentaires: Ostéodensitométrie anormale.

6. Séquelles respiratoires

Déclarée : Présence d'anomalies de la paroi thoracique, asthme, pleurésie, besoin d'oxygène, 3 pneumonies ou plus dans les 2 dernières années, emphysème, fibrose des poumons, autre problème respiratoire, chirurgie sur les poumons.

Observée à l'examen clinique : Notion d'essoufflement à l'effort, médicament pour problèmes respiratoires.

Observée lors des examens complémentaires: Exploration fonctionnelle respiratoire anormale, radiographie pulmonaire anormale.

7. Séquelles cardiovasculaires

Déclarée : Hypertension avec ou sans traitement, palpitations, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, douleurs d'angine de poitrine, artériosclérose, accident vasculaire cérébral, péricardite, anomalies des valves cardiaques, caillot de sang, battements de cœur irréguliers/ essoufflement / douleur à l'exercice, problème circulatoire ou cardiaque, chirurgie sur le cœur, chirurgie des artères ou des veines, autres problèmes cardiaques.

Observée lors des examens complémentaires: FE < 60% à l'échographie cardiaque, FR < N, holter ECG anormal

Il est à noter que les résultats des holters posés pour l'étude de la capacité d'adaptation du SNA n'ont jamais été pris en compte dans le calcul de la séquelle observée cardiovasculaire pour éviter tout biais.

8. Séquelles auditives

Déclarée : Perte d'audition nécessitant ou non un appareillage, acouphènes, gêne dans le brouhaha.

Observée à l'examen clinique : Hypoacousie, acouphènes, gêne dans le brouhaha.

Observée lors des examens complémentaires: Audiogramme anormal

9. Séquelles visuelles

Déclarée : Présence d'une perte complète et définitive de la vision (cécité), diminution de la vision même avec des lunettes, problème de vision double, décollement de la rétine, glaucome, cataracte, yeux secs nécessitant des gouttes, ablation d'un œil.

Observée à l'examen clinique : Amblyopie, cataracte, anomalie du fond d'œil, œil sec, autre problème visuel, Enucléation, cécité.

Observée lors des examens complémentaires : Fond d'œil anormal, lampe à fente anormale.

10. Séquelles neurologiques

Déclarée : Présence d'une paralysie, difficulté à bouger un bras, difficulté à bouger une jambe, épilepsie ou convulsions à répétition, migraine ou maux de tête fréquents, problèmes d'équilibre, maladresse manuelle, tremblements ou mouvements anormaux, trouble de la sensibilité dans les bras, mains ou jambes, difficulté à avaler des liquides,

difficulté à mâcher des aliments solides, autres problèmes neurologiques ou chirurgies cérébrales, pose d'une dérivation ventriculo-péritonéale.

Observée à l'examen clinique : Paralyse des nerfs crâniens, autre paralysie, trouble de la sensibilité, Claude Bernard Horner, syndrome cérébelleux, comitialité secondaire, retard intellectuel, troubles cognitifs, troubles du comportement, autre trouble neurologique, prise de médicaments anti-épileptiques, anti-convulsivants.

11. Retard de croissance

Déclarée : Présence de problèmes de croissance, d'un traitement par hormone de croissance.

Observée à l'examen clinique : Retard de taille selon les données auxologiques de Sempé et Pédrón en déviation standard (DS) : $\leq -1DS$ / âge [134] soit $< 168\text{cm}$ pour les hommes et $< 157\text{cm}$ pour les femmes.

12. Excès de poids (surpoids)

Déclarée : Présence d'un excès de poids.

Observée à l'examen clinique : Indice de masse corporelle > 25 .

13. Insuffisance de poids (maigreux)

Déclarée : Présence d'une insuffisance de poids.

Observée à l'examen clinique : Indice de masse corporelle $< 18,5$.

14. Alopécie

Déclarée : Alopécie.

Observée à l'examen clinique : Présence d'une alopécie.

Puberté et fertilité ne seront pas analysées dans ce mémoire en raison d'une trop grande discordance entre les informations disponibles pour les hommes et pour les femmes. Par ailleurs, notre cohorte étant très jeune, l'étude de leur fertilité ne semble pas pertinente.

b) Méthodes d'analyses

La saisie de l'ensemble des données de l'étude (Autoquestionnaires Q1 et Q2, CRF, questionnaire de satisfaction patient, questionnaire de satisfaction médecin traitant), hors MINI, a été centralisée et effectuée, après vérification et validation des questionnaires par l'ARC coordonnateur, par une personne unique au centre coordonnateur. Le masque de saisie de chacun des questionnaires a été créé avec contrôles à la saisie par l'ARC coordonnateur sous le logiciel Epidata (EpiData, version 3.1, The EpiData Association, Odense Denmark).

Les données ont été analysées avec le logiciel SAS (SAS, Version 8.2, SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

Le test du Chi 2 a été utilisé pour comparer les populations participante / non-participante ainsi que les fréquences des séquelles en fonction des populations (notamment SNA), et les fréquences des séquelles déclarées avant et après la consultation. Lorsque les conditions du Chi 2 n'étaient pas remplies (effectif théorique ≤ 5), le test exact de Fischer a été appliqué. Le score de QDV et le nombre total de séquelles déclarées étant deux variables quantitatives, leur relation a été analysée avec le coefficient de corrélation de Pearson. La relation entre chaque type de séquelles et les scores de QDV ou le nombre de séquelles, a été étudiée en analyse univariée grâce au test de Student. Le seuil de signification retenu était de 5% ($P < 0,05$).

Chacune des séquelles ayant une relation significative avec la QDV a fait l'objet d'une analyse des scores de QDV en multivarié selon une méthode d'analyse de la variance (proc GLM de SAS®). Un seuil prédéfini de 5% suite à l'analyse univariée a permis de sélectionner les cofacteurs à prendre en compte dans cette analyse multivariée.

Un modèle d'analyse de la variance incluant les 14 séquelles ainsi que les cofacteurs corrélés à la QDV et aux séquelles a été utilisé pour expliquer la variabilité du score global de QDV, ainsi que chacune des 8 dimensions du *SF-36*. Pour les sous-scores de QDV « physique » et « mental », l'analyse a reposé sur un modèle d'analyse de la variance multivarié comprenant les cofacteurs significativement liés en analyse univariée ainsi que le nombre de séquelles.

C. Résultats

1. Première partie : Participation

a) Participation et caractéristiques de la cohorte

Sur les 508 patients initialement inclus dans la cohorte SALTO, 27 ont été exclus secondairement pour les raisons suivantes : décès (n=8), information principalement obtenue grâce à l'interrogation du RNIPP, diagnostic revu et tumeur borderline (n=8), domicile au diagnostic hors régions (n=5), perdu de vue définitif (partis à l'étranger sans laisser d'adresse) (n=3), incapacité à répondre en raison d'un déficit neurologique sévère (n=2), doublon (n=1) (Figure 5). Le nombre final de patients éligibles était de 481 : 226 femmes (47%) et 255 hommes (Tableau III, Tableau IV).

Rapportés au nombre de patients éligibles, le taux de participation à l'auto-questionnaire pré-consultation Q1 était de 43% (n=207), celui de la consultation 31% (n=150) et celui de réponse à l'auto-questionnaire Q2 26% (n=125) (Figure 5).

Les patients n'avaient aucune obligation de motiver leur refus (6,9% des contactés). Toutefois, les raisons de refus de l'étude dans sa globalité nous ayant été volontairement communiquées sont : désintérêt pour le projet, manque de motivation, plusieurs refus de parents pour leur enfant polyhandicapé, déménagement hors région rendant difficile la consultation, refus de reparler de la maladie, difficultés psychologiques. La moitié des patients contactés ont donné leur accord. Malgré un refus initial, un patient a finalement accepté de venir en consultation mais sans remplir l'auto-questionnaire préalable.

Grâce à la prolongation d'un an de l'étude, accordée par l'INCa le 16/07/13, une interrogation du RNIAM (répertoire national inter-régimes des bénéficiaires de l'assurance maladie) a pu être effectuée afin de retrouver les adresses d'une partie des patients dont l'adresse actuelle était inconnue. Ainsi, à cette occasion, 85 courriers ont été ré-expédiés, 75 patients ont été contactés (10 courriers sont à nouveau revenus pour adresse erronée), 30 patients (43%) ont répondu (1 refus), 29 ont accepté dont 6 sont venus en consultation et 18 ont uniquement rempli le questionnaire pré-consultation Q1 (5 n'ont jamais retourné leur questionnaire).

Lorsque le lieu de naissance du patient était inconnu ou erroné car non retrouvé par le RNIPP, la commune de la maternité la plus proche du domicile au diagnostic a été proposée, permettant ainsi d'augmenter considérablement le nombre de statuts vitaux connus et de n'avoir au final que 23 patients inconnus (4,8% des éligibles). Ces patients pour lesquels le statut vital n'a pu être vérifié ainsi que ceux pour lesquels aucune adresse correcte n'a pu être

établie – courrier revenu à l’envoyeur à toutes les adresses testées (n=37 ; 7,7% des éligibles)
 – ont été considérés perdus de vue (n=60 ; 12,3% des éligibles) (Figure 5).

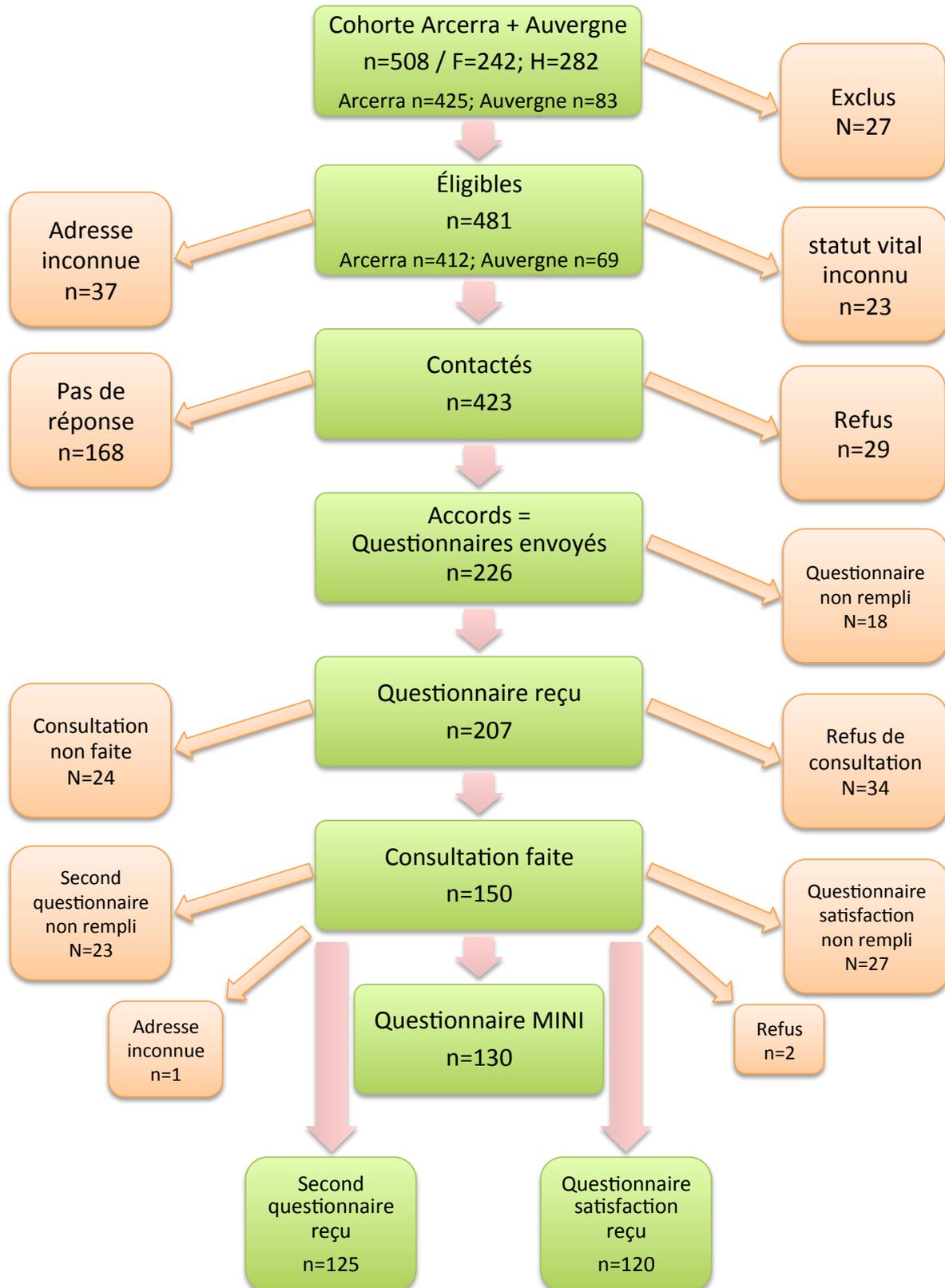


Figure 5. Participation à l'étude SALTO

Toutefois, même lorsque l'adresse utilisée pour l'envoi de courrier semblait être la bonne (aucun retour à l'expéditeur de la Poste pour adresse erronée), les sujets sollicités n'ayant pas répondu représentaient 34,9% des éligibles (n=168) (Figure 5).

Le taux de retour des questionnaires pré-consultation (Q1) est de 92% (207/226 questionnaires envoyés) et 72% des 207 patients ayant répondu au questionnaire Q1 sont venus en consultation (Figure 5). Trente-quatre patients ayant répondu au questionnaire Q1 ont refusé de bénéficier de la consultation. Les raisons nous ayant été volontairement communiquées étaient la difficulté de se libérer aux créneaux horaires proposés (obligation de prendre une demi-journée de congé), la distance importante entre le domicile et le centre de consultation, le manque d'intérêt pour la consultation, le manque de temps à consacrer à un rendez-vous médical d'environ une heure, le fait que le questionnaire ait été rempli par les parents mais enfant polyhandicapé, l'incapacité de se déplacer (personne accidentée).

Le centre de consultation proposé au patient était celui se trouvant le plus près de chez lui. C'est pourquoi, 14 patients ont bénéficié de la consultation SALTO dans un autre centre que celui les ayant pris en charge pour leur cancer dans l'enfance, certains de ces patients ayant expressément demandé à ne pas retourner là où ils avaient été traités (refus de revoir l'équipe soignante de leur enfance).

Les femmes ont significativement plus participé à l'étude, que ce soit au remplissage de l'auto-questionnaire pré-consultation ($P=0,0001$) (Tableau III) ou en venant à la consultation ($P=0,004$) (Tableau IV). En effet, 52,2% d'entre-elles ont répondu à l'auto-questionnaire Q1 contre seulement 34,9% des hommes. Également, 37,6% des femmes éligibles sont venues en consultation SALTO contre seulement 25,5% des hommes éligibles.

De même, le traitement reçu a également eu une influence significative sur la participation à la fois à l'auto-questionnaire ($P=0,006$) (Tableau III) et à la consultation ($P=0,002$) (Tableau IV). Les patients ayant reçu une radiothérapie focale (autre que crânienne et/ou spinale) ont mieux participé à la fois à l'auto-questionnaire (54,3% des éligibles) et à la consultation (46,9% des éligibles), alors que les patients ayant été traités par chirurgie seule ou radiothérapie crânienne et/ou spinale ont moins bien participé (environ un tiers des éligibles). Par ailleurs, il est à noter que seulement un tiers (n=4/12) des patients ayant reçu une greffe de moelle avec un conditionnement par ICT ont participé à l'étude.

La pathologie initiale ne semble pas avoir d'influence sur la participation (Tableau III, Tableau IV), toutefois, nous notons que tous les patients éligibles guéris d'une tumeur hépatique ont rempli un questionnaire (n=7) et un seul d'entre eux n'est pas venu en

consultation. A l'inverse, les patients contactés guéris d'un rétinoblastome (*i.e.* Q1, 25,0% des éligibles ; consultation, 12,5%) ou d'une tumeur germinale ou gonadique (*i.e.* Q1, 21,4% des éligibles ; consultation, 14,3%) ont moins bien participé.

De même, la survenue d'une rechute n'a aucunement influencé la participation à l'étude (Tableau III, Tableau IV), l'analyse n'ayant été faite que pour les patients pour lesquels l'information était disponible, la catégorie « non précisé » impliquant un biais lié au fait que cette information était nettement moins connue chez les patients n'ayant pas participé à l'étude.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre éligibles et participants, tant au niveau du remplissage du questionnaire qu'au niveau de la venue en consultation, concernant l'âge moyen au diagnostic, l'âge moyen à la date de point (*i.e.* 1/05/11 soit la date de la première consultation SALTO) ou le délai moyen entre le diagnostic et cette date de point (Tableau III, Tableau IV).

Tableau III. Caractéristiques des répondants et non-répondants au questionnaire pré-consultation (Q1)

| | Eligibles | | Répondants Q1 | | Non Répondants Q1 | | P |
|---|-------------------|------|-------------------|-----------------|-------------------|-----------------|--------|
| | n = 481 | % | n = 207 | % des éligibles | n = 274 | % des éligibles | |
| Sexe | | | | | | | |
| Masculin | 255 | 53,0 | 89 | 34,9 | 166 | 65,1 | 0,0001 |
| Féminin | 226 | 47,0 | 118 | 52,2 | 108 | 47,8 | |
| Diagnostic | | | | | | | NS* |
| Lymphomes | 109 | 22,7 | 43 | 39,4 | 66 | 60,6 | |
| Tumeurs du Système Nerveux Central | 136 | 28,3 | 52 | 38,2 | 84 | 61,8 | |
| Tumeurs du Système Nerveux Sympathique | 67 | 13,9 | 32 | 47,8 | 35 | 52,2 | |
| Rétinoblastomes | 24 | 5 | 6 | 25,0 | 18 | 75,0 | |
| Tumeurs du rein | 50 | 10,4 | 27 | 54,0 | 23 | 46,0 | |
| Tumeurs du foie | 7 | 1,5 | 7 | 100,0 | 0 | 0,0 | |
| Tumeurs des os | 30 | 6,2 | 17 | 56,7 | 13 | 43,3 | |
| Sarcomes des tissus mous | 29 | 6 | 14 | 48,3 | 15 | 51,7 | |
| Tumeurs germinales et gonadiques | 14 | 2,9 | 3 | 21,4 | 11 | 78,6 | |
| Carcinomes | 14 | 2,9 | 6 | 42,9 | 8 | 57,1 | |
| Autres tumeurs | 1 | 0,2 | 0 | - | 1 | 100,0 | 0,006 |
| Traitement | | | | | | | |
| ICT + greffe (\pm chimio \pm chirurgie \pm RT focale) | 12 | 2,5 | 4 | 33,3 | 8 | 66,7 | |
| RTCS (\pm chimio \pm chirurgie \pm greffe sans ICT) | 52 | 10,8 | 19 | 36,5 | 33 | 63,5 | |
| RT autre que RTCS (\pm chimio \pm chirurgie \pm greffe sans ICT) | 81 | 16,8 | 44 | 54,3 | 37 | 45,7 | |
| Chimiothérapie (\pm chimio \pm chirurgie \pm greffe sans ICT) | 192 | 39,9 | 93 | 48,4 | 99 | 51,6 | |
| Chirurgie seule | 135 | 28,1 | 46 | 34,1 | 89 | 65,9 | |
| Autre traitement ou traitement non précisé | 9 | 1,9 | 1 | 11,1 | 8 | 88,9 | NS |
| Rechute | | | | | | | |
| Oui | 50 | 10,4 | 25 | 50,0 | 25 | 50,0 | |
| Age moyen au diagnostic (ans) (\pm e.t.) | 6,0 (\pm 4,5) | | 5,9 (\pm 4,5) | | 6,1 (\pm 4,4) | | NS |
| Age moyen à la date de point 1/05/2011 (ans) (\pm e.t.) | 27,4 (\pm 4,8) | | 27,2 (\pm 5,0) | | 27,6 (\pm 4,7) | | NS |
| Délai moyen entre diagnostic et date de point (ans) (\pm e.t.) | 21,4 (\pm 1,8) | | 21,3 (\pm 1,8) | | 21,5 (\pm 1,8) | | NS |

Abréviations : e.t., écart-type ; ICT, irradiation corporelle totale ; NS, non significatif ; Q1, auto-questionnaire pré-consultation ; RT, radiothérapie ; RTCS, radiothérapie crânienne et/o spinale

*Test effectué en regroupant les rétinoblastomes + tumeurs du foie + tumeurs germinales + carcinomes + autres tumeurs dans la catégorie « Autres tumeurs »

Tableau IV. Caractéristiques des patients venus en consultation (Participants) ou non venus (Non-participants)

| | Eligible | | Participants | | Non Participants | | P |
|---|-------------|------|--------------|-----------------|------------------|-----------------|-------|
| | n = 481 | % | n = 150 | % des éligibles | n = 331 | % des éligibles | |
| Sexe | | | | | | | |
| Masculin | 255 | 53,0 | 65 | 25,5 | 190 | 74,5 | 0,004 |
| Féminin | 226 | 47,0 | 85 | 37,6 | 141 | 62,4 | |
| Diagnostic | | | | | | | NS* |
| Lymphomes | 109 | 22,7 | 31 | 28,4 | 78 | 71,6 | |
| Tumeurs du Système Nerveux Central | 136 | 28,3 | 38 | 27,9 | 98 | 72,1 | |
| Tumeurs du Système Nerveux Sympathique | 67 | 13,9 | 24 | 35,8 | 43 | 64,2 | |
| Rétinoblastomes | 24 | 5 | 3 | 12,5 | 21 | 87,5 | |
| Tumeurs du rein | 50 | 10,4 | 19 | 38,0 | 31 | 62,0 | |
| Tumeurs du foie | 7 | 1,5 | 6 | 85,7 | 1 | 14,3 | |
| Tumeurs des os | 30 | 6,2 | 10 | 33,3 | 20 | 66,7 | |
| Sarcomes des tissus mous | 29 | 6 | 11 | 37,9 | 18 | 62,1 | |
| Tumeurs germinales et gonadiques | 14 | 2,9 | 2 | 14,3 | 12 | 85,7 | |
| Carcinomes | 14 | 2,9 | 6 | 42,9 | 8 | 57,1 | |
| Autres tumeurs | 1 | 0,2 | 0 | - | 1 | 100,0 | 0,002 |
| Traitement | | | | | | | |
| ICT + greffe (± chimio ± chirurgie ± RT focale) | 12 | 2,5 | 4 | 33,3 | 8 | 66,7 | |
| RTCS (± chimio ± chirurgie ±greffe sans ICT) | 52 | 10,8 | 16 | 30,8 | 36 | 69,2 | |
| RT autre que RTCS (± chimio ± chirurgie ±greffe sans ICT) | 81 | 16,8 | 38 | 46,9 | 43 | 53,1 | |
| Chimiothérapie (± chirurgie ±greffe sans ICT) | 192 | 39,9 | 62 | 32,3 | 130 | 67,7 | |
| Chirurgie seule | 135 | 28,1 | 30 | 22,2 | 105 | 77,8 | |
| Autre traitement ou traitement non précisé | 9 | 1,9 | 0 | - | 9 | 100,0 | NS |
| Rechute | | | | | | | |
| oui | 50 | 10,4 | 21 | 42,0 | 29 | 58,0 | NS |
| Age moyen au diagnostic (ans) (±e.t.) | 6,0 (±4,5) | | 5,9 (±4,6) | | 6,1 (±4,4) | | NS |
| Age moyen à la date de point 1/05/2011 (ans) (±e.t.) | 27,4 (±4,8) | | 27,0 (±5,1) | | 27,6 (±4,6) | | NS |
| Délai moyen entre diagnostic et date de point (ans) (±e.t.) | 21,4 (±1,8) | | 21,2 (±1,8) | | 21,5 (±1,7) | | NS |

Abréviations : e.t., écart-type ; ICT, irradiation corporelle totale ; NS, non significatif ; Q1, auto-questionnaire pré-consultation ; RT, radiothérapie ; RTCS, radiothérapie crânienne et/o spinale

*Test effectué en regroupant les rétinoblastomes + tumeurs du foie + tumeurs germinales + carcinomes + autres tumeurs dans la catégorie « Autres tumeurs

b) Caractéristiques actuelles, état de santé et qualité de vie des participants à l'étude SALTO

(1) Auto-questionnaire pré-consultation

(a) Description des répondants à l'auto-questionnaire pré-consultation

Les répondants à l'auto-questionnaire Q1 étaient à 57% des femmes (n=118/207 ; $P=0,0001$) (Tableau III). L'âge moyen au remplissage du questionnaire était de 27,2 ans (18,6 – 38,8 ans) et le recul moyen au diagnostic de 21,3 ans (18,3 – 25,9 ans).

Tableau V. Caractéristiques socio-professionnelles et comportementales des répondants à l'auto-questionnaire pré-consultation Q1

| | Femmes (n=118) | | Hommes (n=89) | | Total (n=207) | | P |
|--------------------|----------------|------|---------------|------|---------------|------|-------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Etudes terminées | 94 | 79,7 | 71 | 79,8 | 165 | 79,7 | NS |
| Travaille | 87 | 73,7 | 71 | 79,8 | 158 | 76,3 | NS |
| Fume ou a fumé | 48 | 40,7 | 43 | 48,3 | 91 | 44,0 | NS |
| Cannabis | 17 | 14,4 | 24 | 27,0 | 41 | 19,8 | 0,056 |
| Autres drogues | 1 | 0,8 | 2 | 2,2 | 3 | 1,4 | NS |
| Permis de conduire | 93 | 78,8 | 71 | 79,8 | 164 | 79,2 | NS |

La majorité des patients (79,7%) avaient terminé leurs études et les trois-quarts étaient actifs (Tableau V). Près de la moitié des hommes ayant répondu au questionnaire fumaient ou avaient fumé (48,3%), résultat légèrement supérieur aux femmes (40,7%), mais 27,0% d'entre eux ont déclaré avoir au moins essayé le cannabis contre 14,4% des femmes ($P=0,056$). Le permis de conduire avait autant été obtenu par les hommes que les femmes, environ 79% d'entre eux.

(b) Fréquence des séquelles déclarées pré-consultation

Sur les 14 types de séquelles analysées, chez les 207 patients ayant rempli un auto-questionnaire pré-consultation Q1, le nombre moyen de séquelles déclarées par patient était de $3,4 \pm 2,2$. Le nombre total de séquelles déclarées par patient était comprise entre 0 et 11 (Figure 6). Seuls 10 patients sur 207 (4,8%) n'avaient déclaré aucune séquelle.

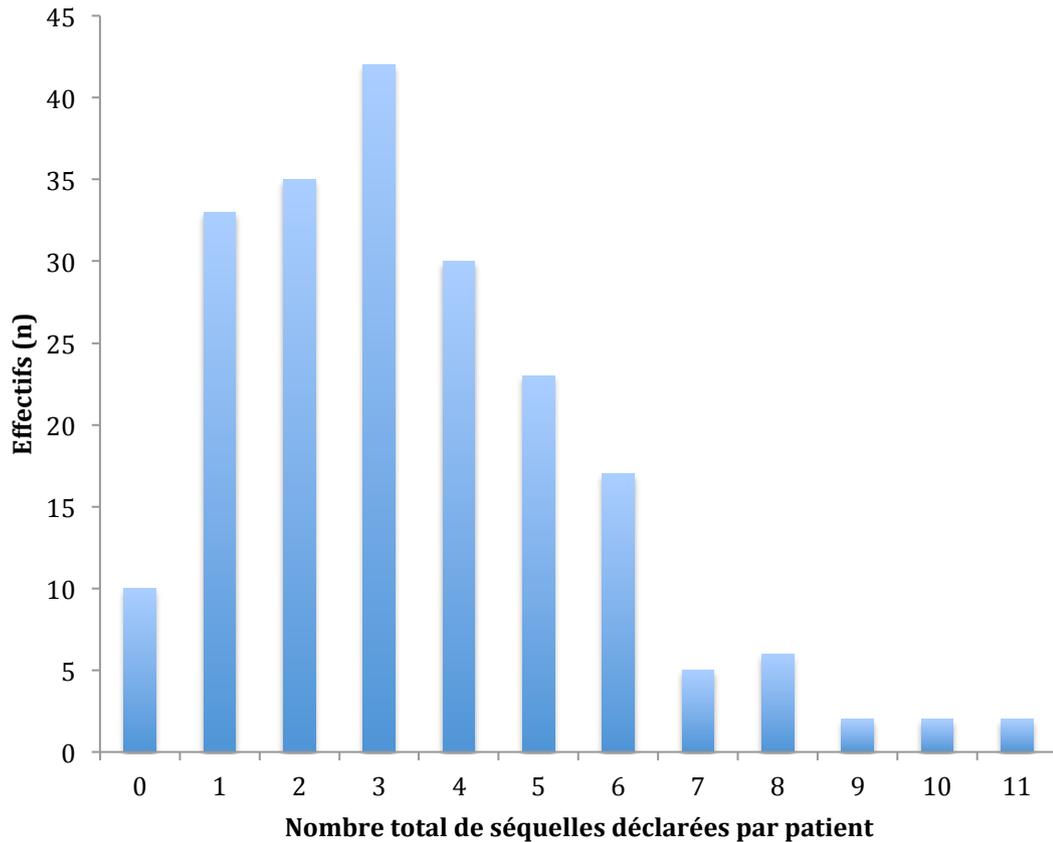


Figure 6. Effectifs en fonction du nombre total de séquelles déclarées

Le sexe, le groupe de diagnostic, le type de traitement reçu et la survenue d'une rechute ont eu une influence sur le nombre total moyen de séquelles déclarées. En effet, les femmes ont déclaré avoir en moyenne plus de séquelles que les hommes, soit $3,7 \pm 2,3$ (0-11) vs. $3,1 \pm 2,2$ (0-10) ($P=0,052$).

Concernant le groupe de diagnostic, le nombre moyen de séquelles déclarées était significativement plus important chez les patients ayant eu une tumeur du système nerveux central ($4,7 \pm 2,3$) qu'une tumeur rénale ($3,1 \pm 2,0$), une tumeur osseuse ($3,1 \pm 1,5$), un lymphome ($3,0 \pm 2,2$), une tumeur des tissus mous ($2,8 \pm 1,9$), une tumeur du système nerveux sympathique ($2,7 \pm 1,5$) ($P=0,0004$), la catégorie « autres tumeurs » regroupant les rétinoblastomes, tumeurs du foie, tumeurs germinales, carcinomes et autres tumeurs, ayant une moyenne totale de $3,5 \pm 2,7$ séquelles déclarées.

Concernant le traitement reçu dans l'enfance, le nombre moyen de séquelles déclarées était significativement plus élevé chez les patients ayant reçu une ICT ($6,0 \pm 2,7$) que chez les autres (RTCS : $5,3 \pm 2,3$; RT autre que CS : $4,0 \pm 2,0$; chirurgie : $3,4 \pm 2,4$; chimiothérapie : $2,7 \pm 1,8$; autre traitement : $1,0$) ($P<0,0001$).

Enfin, les patients subi une rechute ont déclaré un nombre total moyen de séquelles plus grand ($4,8 \pm 2,5$) que ceux n'ayant pas rechuté ($3,3 \pm 2,1$) ($P=0,001$).

La fréquence de chacun des 14 types de séquelles déclarées analysés est présentée dans la Figure 7.

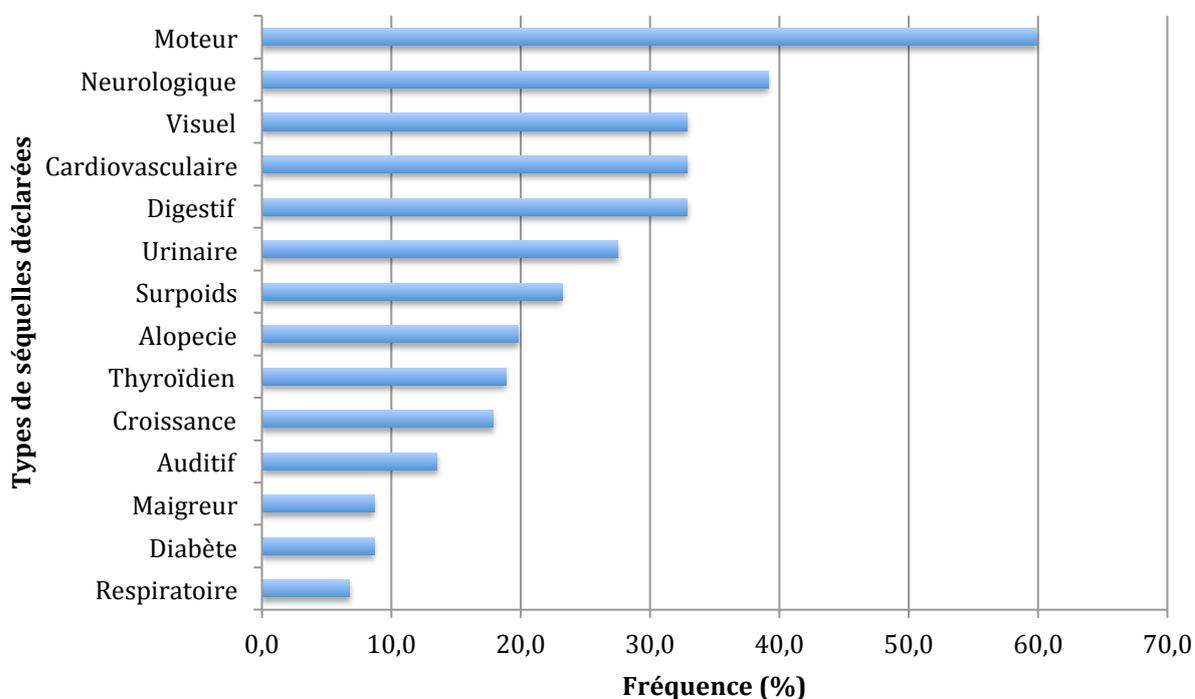


Figure 7. Fréquence de déclaration des différents types de séquelles

La complication motrice a été la plus fréquemment déclarée (60% des répondants) alors que la complication respiratoire a été la moins déclarée (7% des répondants).

(c) *Qualité de vie pré-consultation*

Le score moyen total de qualité de vie des 207 répondants à l'auto-questionnaire Q1 était de $76,1 \pm 15,1$, significativement plus élevé chez les hommes ($78,5 \pm 16,3$) que chez les femmes ($74,3 \pm 14,0$) ($P=0,047$) (Tableau VI). Le score moyen physique était de $78,2 \pm 16,0$ et le score moyen mental de $67,7 \pm 17,2$. Les scores physique ($P=0,042$) et mental ($P=0,009$) étaient également significativement plus élevés chez les hommes que chez les femmes.

Tableau VI. Qualité de vie des répondants à l'auto-questionnaire pré-consultation (Q1)

| | Score Total (±e.t.) | P | Score Physique (±e.t.) | P | Score Mental (±e.t.) | P |
|---|---------------------|-------|------------------------|-------|----------------------|-------|
| Total (n=207) | 76,1 | | 78,2 | | 67,7 | |
| Sexe | | | | | | |
| Masculin (n=89) | 78,5 | 0,047 | 80,8 | 0,042 | 71,3 | 0,009 |
| Féminin (n=118) | 74,3 | | 76,2 | | 65,0 | |
| Diagnostic | | | | | | |
| Lymphomes | 80,9 | 0,006 | 83,4 | 0,001 | 72,4 | NS |
| Tumeurs du Système Nerveux Central | 70,8 | | 72,6 | | 63,0 | |
| Tumeurs du Système Nerveux Sympathique | 78,6 | | 81,6 | | 70,1 | |
| Tumeurs du rein | 80,1 | | 82,5 | | 70,6 | |
| Tumeurs des os | 68,8 | | 67,9 | | 64,8 | |
| Sarcomes des tissus mous | 75,3 | | 78,1 | | 63,9 | |
| Autres tumeurs* | 76,9 | | 79,0 | | 67,3 | |
| Traitement | | | | | | |
| ICT + greffe (± chimio ± chirurgie ± RT focale) | 67,9 | 0,04 | 71,3 | NS | 55,6 | 0,04 |
| RTCS (± chimio ± chirurgie ±greffe sans ICT) | 70,3 | | 70,5 | | 64,8 | |
| RT autre que RTCS (± chimio ± chirurgie ±greffe sans ICT) | 74,0 | | 76,5 | | 64,7 | |
| Chimiothérapie (± chirurgie ±greffe sans ICT) | 79,6 | | 81,3 | | 71,6 | |
| Chirurgie seule | 73,9 | | 77,0 | | 64,6 | |
| Autre traitement ou traitement non précisé | 91,7 | | 93,0 | | 86,8 | |
| Rechute | | | | | | |
| oui | 72,7 | NS | 73,9 | NS | 67,2 | NS |
| non | 76,5 | | 78,6 | | 67,7 | |

Abréviations : e.t., écart-type ; ICT, irradiation corporelle totale ; NS, non significatif ; Q1, auto-questionnaire pré-consultation ; RT, radiothérapie ; RTCS, radiothérapie crânienne et/ou spinale

*Test effectué en regroupant les rétinoblastomes + tumeurs du foie + tumeurs germinales + carcinomes + autres tumeurs dans la catégorie « Autres tumeurs »

Le type de cancer dont les patients ont été atteints avait également une influence significative sur leurs scores de qualité de vie total ($P=0,006$) et physique ($P=0,001$), mais pas sur leur score mental. Ainsi, les patients guéris d'un lymphome semblaient avoir la meilleure qualité de vie et ceux guéris d'une tumeur osseuse la moins bonne.

Concernant le traitement reçu dans l'enfance, il est apparu une influence significative sur les scores de qualité de vie total ($P=0,04$) et mental ($P=0,04$) mais pas sur le score physique ($P=0,067$), la qualité de vie la plus altérée étant retrouvée chez les patients traités par ICT, puis ceux traités par RTCS puis RT autre, la qualité de vie des patients traités par chimiothérapie seule étant l'une des moins altérées.

La Figure 8 présente les scores de qualité de vie par catégorie selon la cohorte SALTO (pré-consultation) et la cohorte de référence intitulée « Suisse 1992 » de validation de la SF36 en français en population générale par une équipe suisse [127,128].

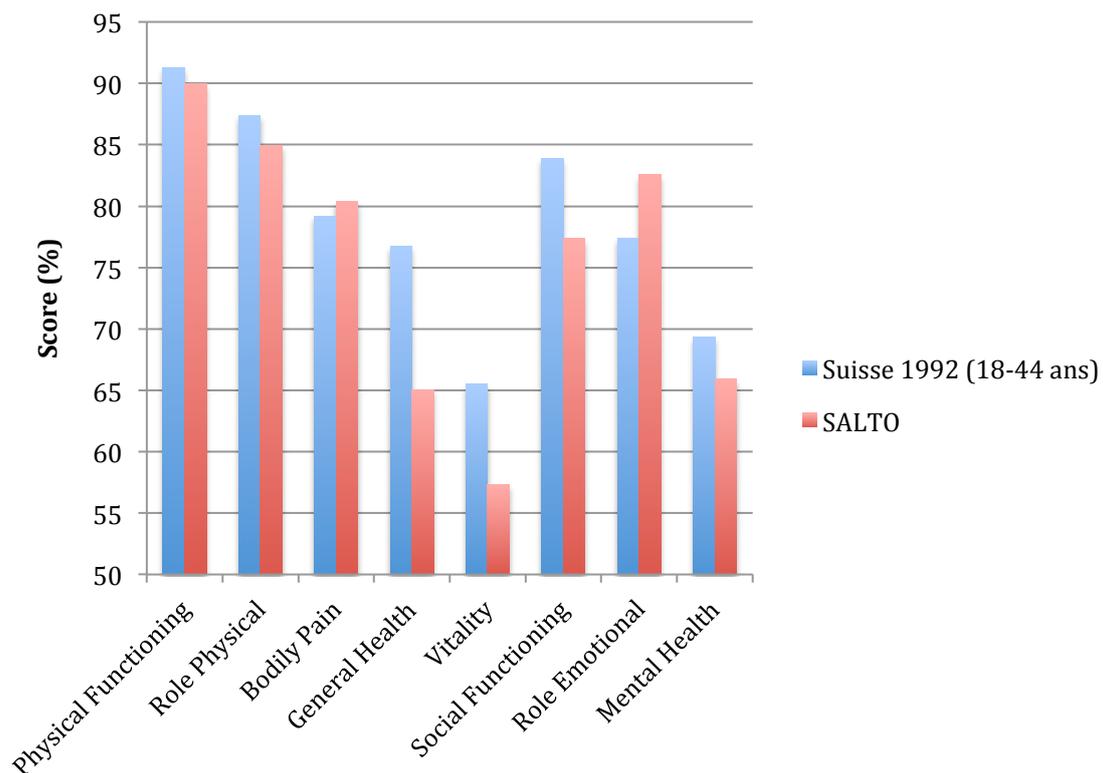


Figure 8. Comparaison des scores des différents domaines de la qualité de vie entre la cohorte SALTO (pré-consultation) et la cohorte de référence en population générale

Trois scores de la cohorte SALTO étaient similaires à ceux de la référence Suisse 1992 (Physical functioning, Role physical, Bodily pain), quatre étaient inférieurs (General health, $P<0,0001$; Vitality, $P<0,0001$; Social functioning, $P<0,0001$; Mental

health, $P=0,006$) et un seul était supérieur (Role emotional, $P=0,001$). La qualité de vie des patients de la cohorte SALTO semble donc globalement plutôt altérée en comparaison avec celle de la population générale, avec toutefois un meilleur score sur les limitations dues à l'état psychique (Role emotional) que la population de référence. Cet axe correspond aux questions établissant la capacité à faire des choses, à y passer le temps nécessaire et à les faire avec le soin requis malgré un état émotionnel altéré.

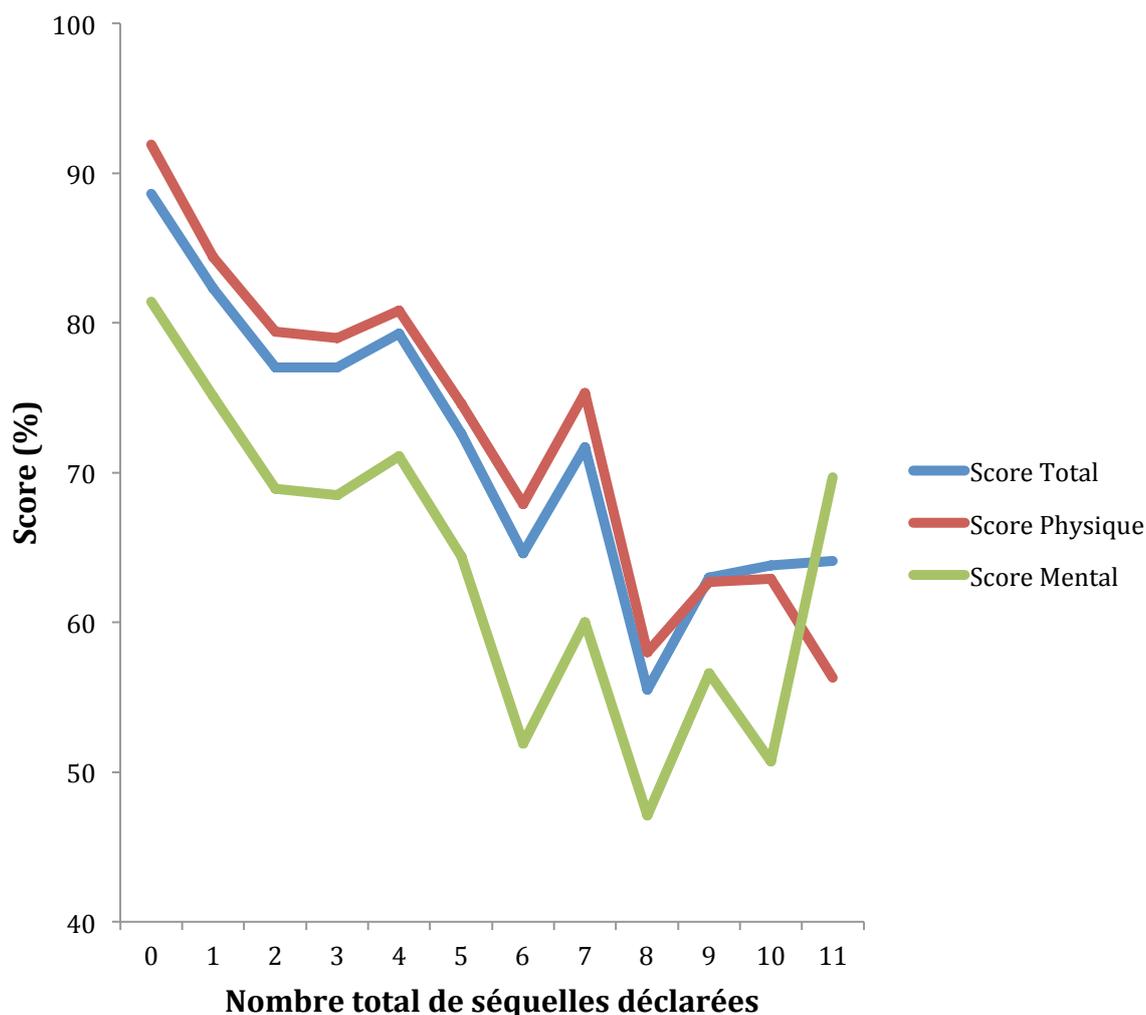


Figure 9. Scores de qualité de vie totale, physique et mentale en fonction du nombre total de séquelles déclarées

Le score total moyen de qualité de vie des 10 patients n'ayant déclaré aucune séquelle était de $88,6 \pm 5,4$, leur score physique moyen était de $91,9 \pm 4,8$ et leur score mental moyen de $81,4 \pm 10,8$. Plus le nombre total de séquelles déclarées a augmenté, plus les trois scores de qualité de vie ont diminué ($P < 0,0001$) (Figure 9).

En effet, il existait une corrélation négative significative entre le nombre total de séquelles déclarées par le patient et son score de qualité de vie, que ce soit au niveau total (coef. -0,40 ; $P < 0,0001$), physique (coef. -0,41 ; $P < 0,0001$) ou mental (coef. -0,39 ; $P < 0,0001$).

Lorsque l'on considère individuellement la relation entre chacun des 14 types de séquelle déclarée et la qualité de vie, il apparaît que le score moyen total était toujours inférieur lorsque la séquelle était présente que lorsqu'elle ne l'était pas ($P < 0,0001$) (Figure 10). Il en était de même pour les scores moyens physique ($P < 0,0001$) (Figure 11) et mental ($P < 0,0001$) (Figure 12).

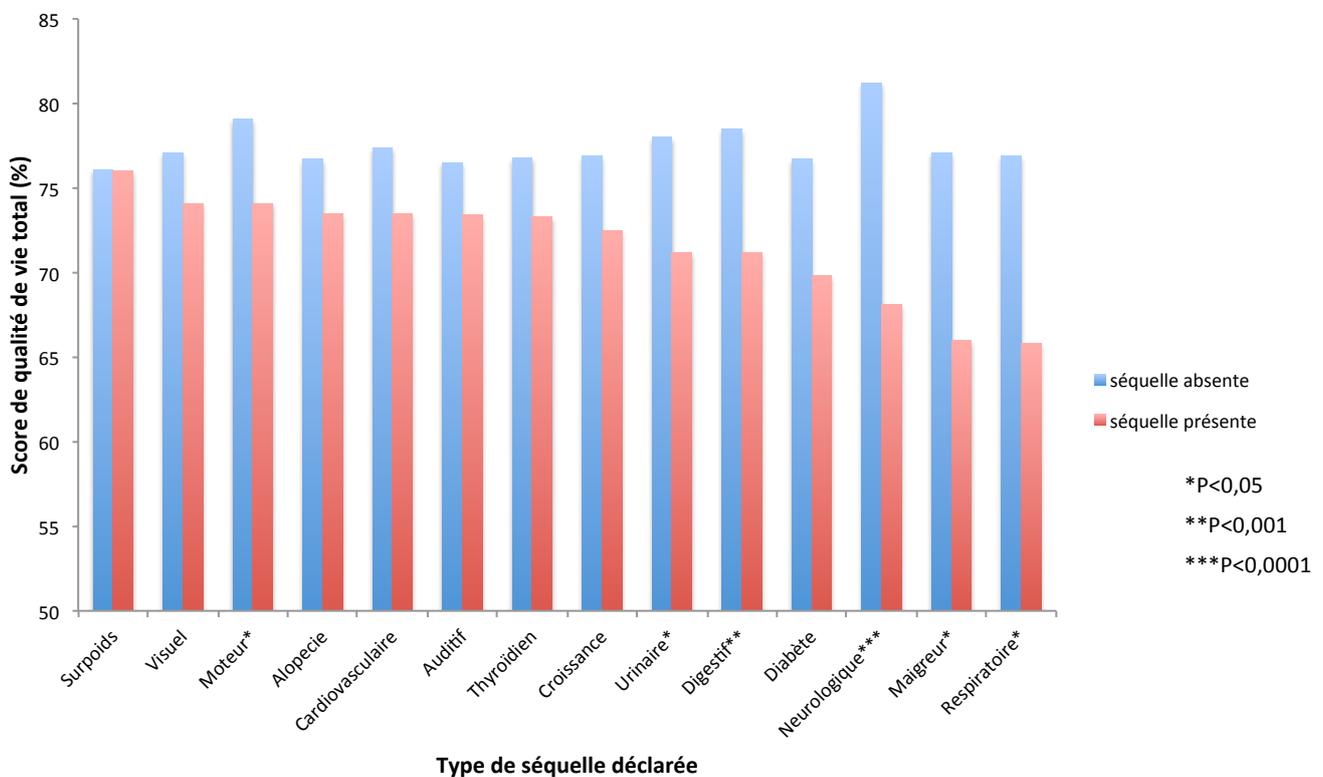


Figure 10. Score total de qualité de vie en fonction de la présence ou non de chaque type de séquelle déclarée

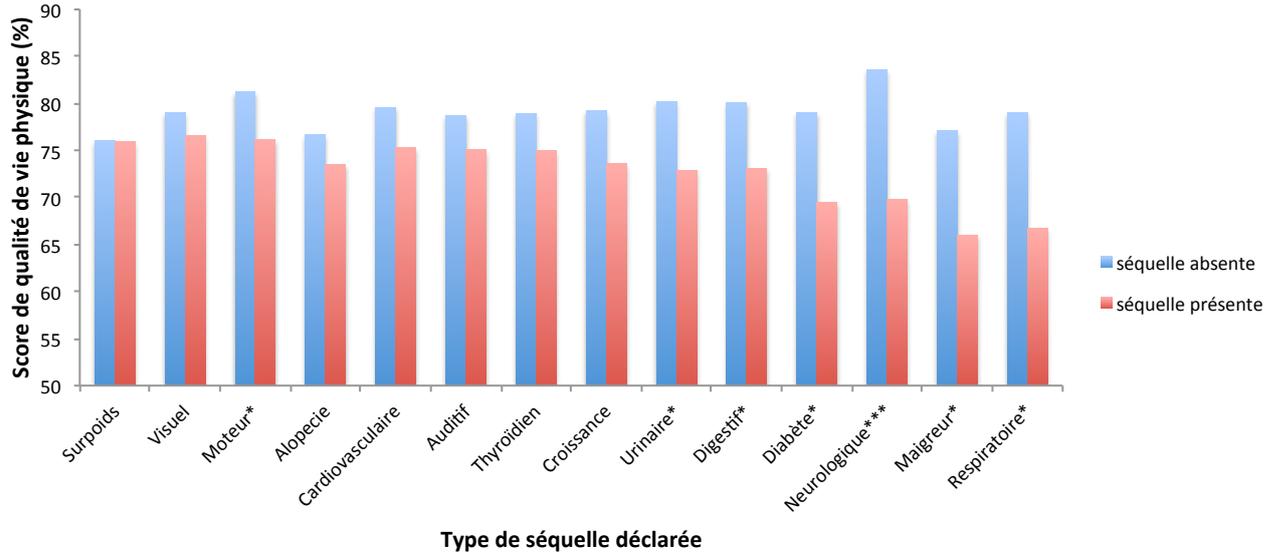


Figure 11. Score physique de qualité de vie en fonction de la présence ou non de chaque type de séquelle déclarée

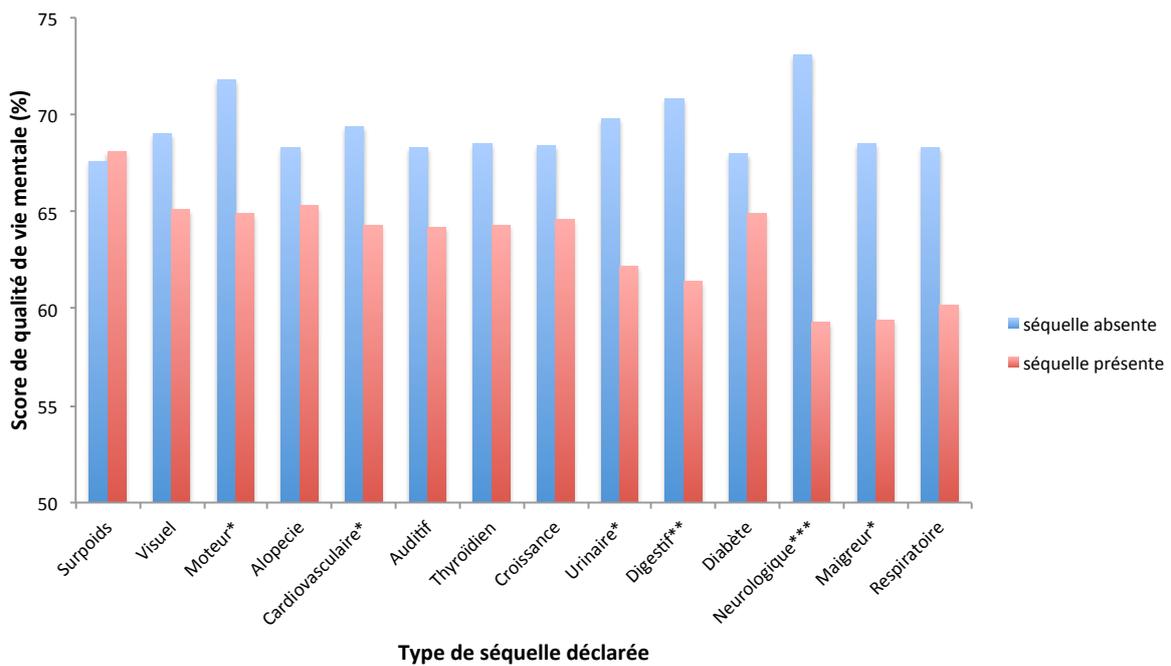


Figure 12. Score mental de qualité de vie en fonction de la présence ou non de chaque type de séquelle déclarée

(2) Consultation SALTO

Les participants à la consultation SALTO étaient à 56,7% des femmes ($P=0,005$) (Tableau IV). L'âge moyen à la consultation était de $28,0 \pm 5,0$ ans (19,1 - 38,8 ans) et le recul moyen au diagnostic de $22,2 \pm 1,9$ ans (18,9 - 26,3 ans).

(a) Description des séquelles observées lors de la consultation

Le nombre moyen de séquelles par patient observées lors de la consultation était de $2,6 \pm 1,7$ variant de 0 à 8 (Figure 13). Le nombre de patients sans séquelle observée était de 14 (9,3%).

Aucune différence significative dans le nombre total moyen de séquelles observées n'a été notée entre les femmes ($2,8 \pm 1,8$) et les hommes ($2,4 \pm 1,7$). Par contre, le nombre moyen de séquelles observées était significativement différent en fonction de la pathologie initiale du patient ($P < 0,0001$). En effet, les patients ayant eu une tumeur du système nerveux central avaient en moyenne $3,8 \pm 1,8$ séquelles observées, une tumeur osseuse $3,2 \pm 1,5$, un lymphome $2,6 \pm 1,8$, une tumeur du système nerveux sympathique $2,3 \pm 1,3$, une tumeur des tissus mous $1,6 \pm 1,3$, une tumeur rénale $1,6 \pm 1,0$ et pour les autres tumeurs $2,1 \pm 1,6$. De même, le nombre moyen de séquelles observées lors de la consultation était significativement dépendant du groupe de traitement auquel appartenait le patient ($P < 0,0001$). Ainsi, ceux ayant reçu une radiothérapie crânienne et/ou spinale avaient en moyenne $4,4 \pm 2,0$ séquelles observées, une irradiation corporelle totale $3,8 \pm 3,3$, une radiothérapie autre $2,9 \pm 1,5$, une chimiothérapie $2,2 \pm 1,5$ et une chirurgie seule $2,0 \pm 1,4$. Egalement, le nombre moyen de séquelles observé significativement lié à la survenue d'une rechute ($3,4 \pm 2,0$) ou non ($2,5 \pm 1,7$) ($P = 0,03$).

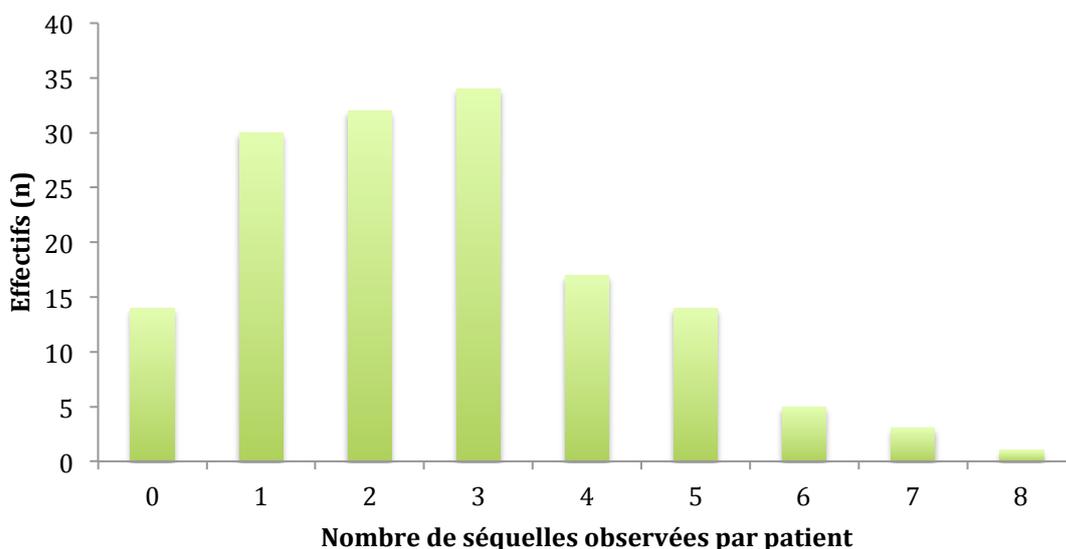


Figure 13. Effectifs en fonction du nombre total de séquelles observées

La fréquence de chacun des 14 types de séquelles observées analysés est présentée dans la Figure 14. La séquelle visuelle a été la plus souvent observée (30,4% des consultants), suivie par la séquelle motrice (24,6%) et le surpoids (20,3%). A l'opposé, les séquelles les moins observées étaient la séquelle cardiovasculaire (4,3%), l'alopécie (4,3%), la séquelle urinaire (3,9%) et le diabète (3,4%).

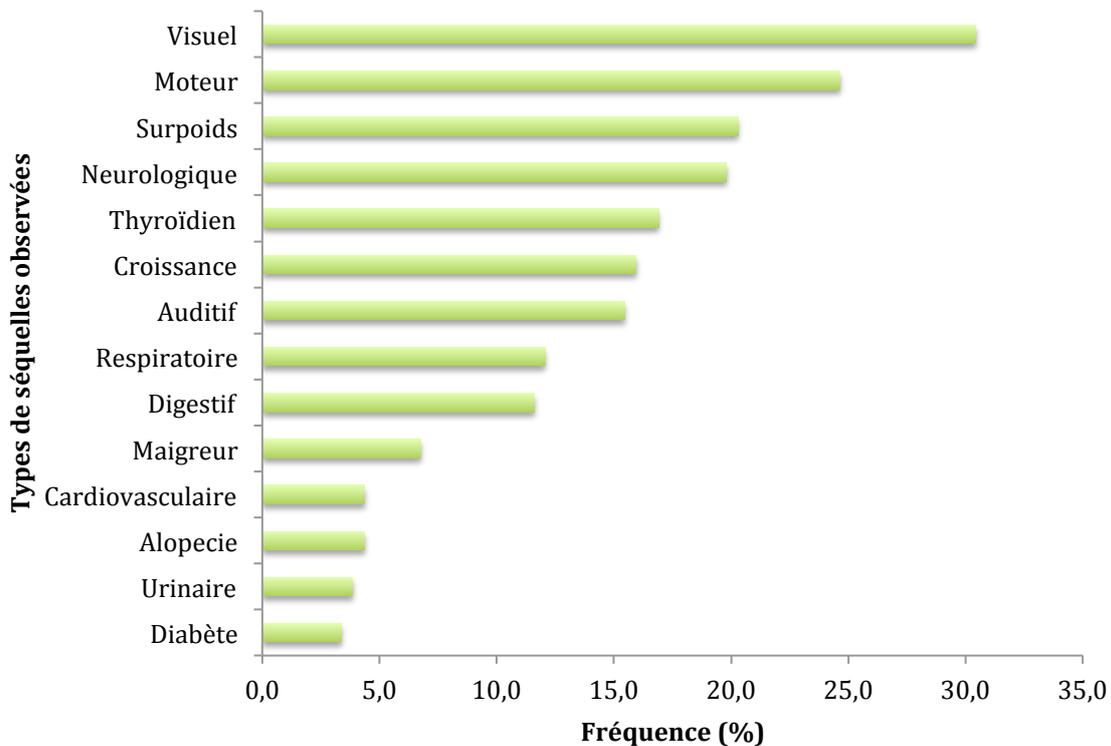


Figure 14. Fréquence d'observation des différents types de séquelles

Le Tableau VII présente le nombre d'examen cliniques effectués lors de la consultation SALTO dont le résultat s'est révélé anormal, ainsi que certains antécédents du patient notés lors de l'entrevue avec le médecin.

Près de 10% des femmes ayant consulté étaient atteintes d'aménorrhée secondaire. L'examen clinique le plus souvent noté comme anormal était l'examen visuel (40,7% des consultants), plus précisément à type de troubles de la déficience visuelle sévère et de cataracte. L'examen cutané a été noté comme anormal dans 36,0% des cas, principalement en raison de cicatrices, naevus et alopecie. Environ un tiers des examens ORL étaient anormaux, surtout acouphènes, gêne dans le brouhaha et hypoacousie. Les déficits orthopédiques notés chez 30,0% des patients consistaient le plus souvent en une scoliose, une douleur chronique ou une atrophie musculaire. L'examen neurologique a été noté comme anormal dans 26,7%,

majoritairement à type d'aréflexie, troubles cognitifs, paralysie des nerfs crâniens ou autre, syndrome cérébelleux. Les examens dentaires anormaux (22,0%) étaient principalement liés à des caries, couronnes, agénésie dentaire et microdentie.

Tableau VII. Nombre d'examens médicaux anormaux et antécédents notés lors de la consultation SALTO

| Résultats de consultation | Nombre | % des 150 consultants |
|--|--------|-----------------------|
| Examen anormal à la consultation | | |
| Thyroïdien | 4 | 2,7 |
| Abdominal | 5 | 3,3 |
| Cardio-Pulmonaire | 10 | 6,7 |
| Déficit de l'activité | 16 | 10,7 |
| Dentaire | 33 | 22,0 |
| Neurologique | 40 | 26,7 |
| Orthopédique | 45 | 30,0 |
| ORL | 46 | 30,6 |
| Cutané | 54 | 36,0 |
| Visuel | 61 | 40,7 |
| Antécédents notés à la consultation | | |
| Diabète (type I et type II) | 5 | 3,3 |
| Puberté avancée ou précoce | 5 | 3,3 |
| Déficit en GH | 8 | 5,3 |
| Asthme | 9 | 6,0 |
| Retard pubertaire | 12 | 8,0 |
| Aménorrhée | 9 | 10,6* |
| dont aménorrhée secondaire | 8 | 9,4* |

*Pourcentage des 85 femmes vues en consultation

Les examens complémentaires relevés après la consultation SALTO et leurs résultats sont présentés dans le Tableau VIII. Le nombre moyen d'examens complémentaires relevés après la consultation SALTO était de $2,3 \pm 2,7$ (0-9). Les bilans hématologique et rénal ont été les plus relevés (chez environ 41% des patients), suivis du bilan métabolique (32,0%), et des bilans thyroïdien, cardiaque et endocrinien (environ 20% des patients).

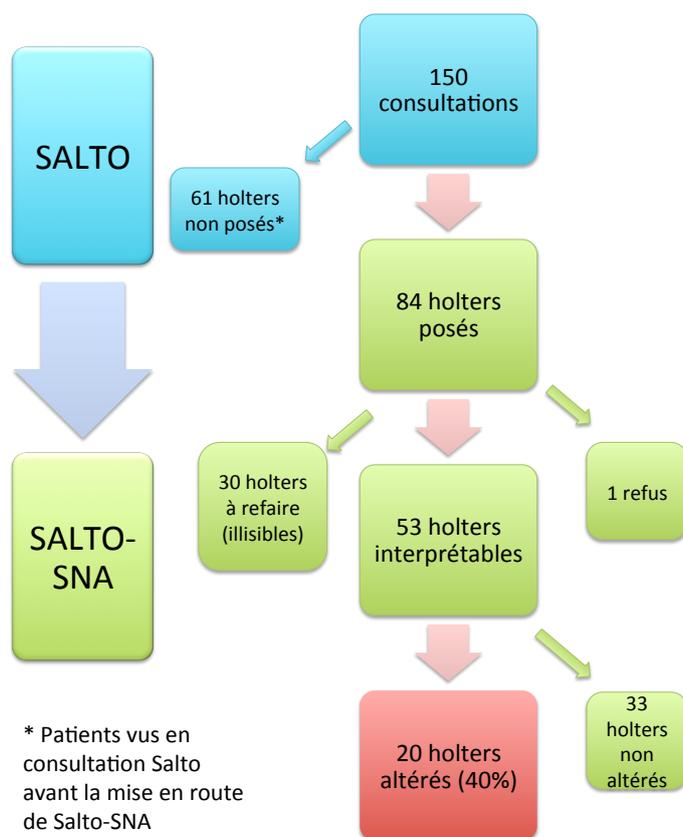
Les trois-quarts des examens ophtalmologiques (fond d'œil ou lampe à fente) et audiogrammes prescrits se sont révélés anormaux ; la moitié des bilans osseux également (déficit en vitamine D ou ostéodensitométrie altérée). Les bilans hématologiques anormaux (21,0%) étaient principalement liés à un taux de globules blancs élevé, les bilans thyroïdiens (25,7% ou 6% des consultants) à une échographie thyroïdienne anormale.

Tableau VIII. Examens complémentaires relevés après la consultation et résultats

| Examens effectués | Nombre | % de la cohorte | Nombre de résultats anormaux | % de résultats anormaux |
|--------------------------|--------|-----------------|------------------------------|-------------------------|
| Bilan ophtalmologique | 4 | 2,7 | 3 | 75,0 |
| Bilan audio | 12 | 8,0 | 9 | 75,0 |
| Bilan osseux | 14 | 9,3 | 7 | 50,0 |
| Bilan pulmonaire | 11 | 7,3 | 3 | 27,3 |
| Bilan thyroïdien | 35 | 23,3 | 9 | 25,7 |
| Bilan endocrinien | 31 | 20,7 | 7 | 22,6 |
| Bilan métabolisme du fer | 27 | 14,7 | 6 | 22,2 |
| Bilan hématologique | 62 | 41,3 | 13 | 21,0 |
| Bilan métabolique | 48 | 32,0 | 8 | 16,7 |
| Bilan cardiaque | 35 | 23,3 | 4 | 11,4 |
| Bilan rénal | 61 | 40,7 | 6 | 9,8 |

(b) Description des résultats de l'analyse du SNA

Parmi les 150 consultants SALTO, 53 ont bénéficié d'une analyse de l'adaptabilité de leur système nerveux autonome grâce à la pose d'un holter (Figure 15).



Pour 40% d'entre eux (n=20), le résultat l'enregistrement s'est révélé pathologique pour l'âge.

Les caractéristiques des patients selon le résultat pathologique ou non de leur enregistrement sont détaillées dans le Tableau IX. Aucun facteur n'a été mis en évidence quant à l'aspect pathologique de l'enregistrement du holter, ceci peut-être en lien avec les faibles effectifs. Toutefois, il est à noter que les 3 patients guéris d'une tumeur osseuse ont tous un enregistrement de la variabilité du SNA pathologique.

Figure 15. Diagramme en flux de la participation à l'analyse de l'adaptabilité du système nerveux autonome

Tableau IX. Caractéristiques des 53 patients dont l'holter a été analysé

| | Non pathologique | | Pathologique | | P |
|---|------------------|--------------|--------------|--------------|-----|
| | n = 33 | % des testés | n = 20 | % des testés | |
| Sexe | | | | | |
| Masculin | 15 | 62,5 | 9 | 37,5 | NS |
| Féminin | 18 | 62,1 | 11 | 37,9 | |
| Diagnostic | | | | | |
| Lymphomes | 10 | 62,5 | 6 | 37,5 | NS* |
| Tumeurs du Système Nerveux Central | 5 | 62,5 | 3 | 37,5 | |
| Tumeurs du Système Nerveux Sympathique | 6 | 60,0 | 4 | 40,0 | |
| Rétinoblastomes | 2 | 100,0 | 0 | - | |
| Tumeurs du rein | 5 | 83,3 | 1 | 16,7 | |
| Tumeurs du foie | 1 | 100,0 | 0 | - | |
| Tumeurs des os | 0 | - | 3 | 100,0 | |
| Sarcomes des tissus mous | 3 | 75,0 | 1 | 25,0 | |
| Tumeurs germinales et gonadiques | 0 | - | 0 | - | |
| Carcinomes | 1 | 50,0 | 1 | 50,0 | |
| Autres tumeurs | 0 | - | 0 | - | |
| Traitement | | | | | |
| ICT + greffe (± chimio ± chirurgie ± RT focale) | 0 | - | 0 | - | NS |
| RTCS (± chimio ± chirurgie ± greffe sans ICT) | 5 | 71,4 | 2 | 28,6 | |
| RT autre que RTCS (± chimio ± chirurgie ± greffe sans ICT) | 5 | 50,0 | 5 | 50,0 | |
| Chimiothérapie (± chirurgie ± greffe sans ICT) | 20 | 69,0 | 9 | 31,0 | |
| Chirurgie seule | 3 | 42,9 | 4 | 57,1 | |
| Autre traitement ou traitement non précisé | 0 | - | 0 | - | |
| Rechute | | | | | |
| oui | 2 | 50,0 | 2 | 50,0 | NS |
| Age moyen au diagnostic (ans) (±e.t.) | 4,9 (±4,2) | | 6,4 (±4,7) | | NS |
| Age moyen à la date de point 1/05/2011 (ans) (±e.t.) | 26,3 (±4,5) | | 27,6 (±5,1) | | NS |
| Délai moyen entre diagnostic et date de point (ans) (±e.t.) | 21,3 (±1,9) | | 21,2 (±1,7) | | NS |

Abréviations : e.t., écart-type ; ICT, irradiation corporelle totale ; NS, non significatif ; Q1, auto-questionnaire pré-consultation ; RT, radiothérapie ; RTCS, radiothérapie crânienne et/ou spinale

*Test effectué en regroupant les rétinoblastomes + tumeurs du foie + tumeurs germinales + carcinomes + autres tumeurs dans la catégorie « Autres tumeurs »

L'un des patients masculin dont l'enregistrement était non pathologique n'avait pas répondu au questionnaire pré-consultation Q1, l'analyse des séquelles ne portera donc que sur les 52 patients restants.

Le nombre moyen total de séquelles déclarées par les 20 patients au résultat pathologique était de $3,6 \pm 2,2$, semblable à celui des 32 patients au résultat non pathologique ($3,4 \pm 1,8$) et à celui de l'ensemble des 207 patients de la cohorte des répondants ($3,4 \pm 2,2$), avec un minimum à 0 et un maximum à 9 séquelles déclarées (Figure 16).

Les patients ayant eu un enregistrement de la variabilité du SNA pathologique ont eu tendance à plus fréquemment déclarer avoir des séquelles motrices, thyroïdiennes, une maigreur ou un retard de croissance que ceux dont le résultat était non pathologique (Figure 17).

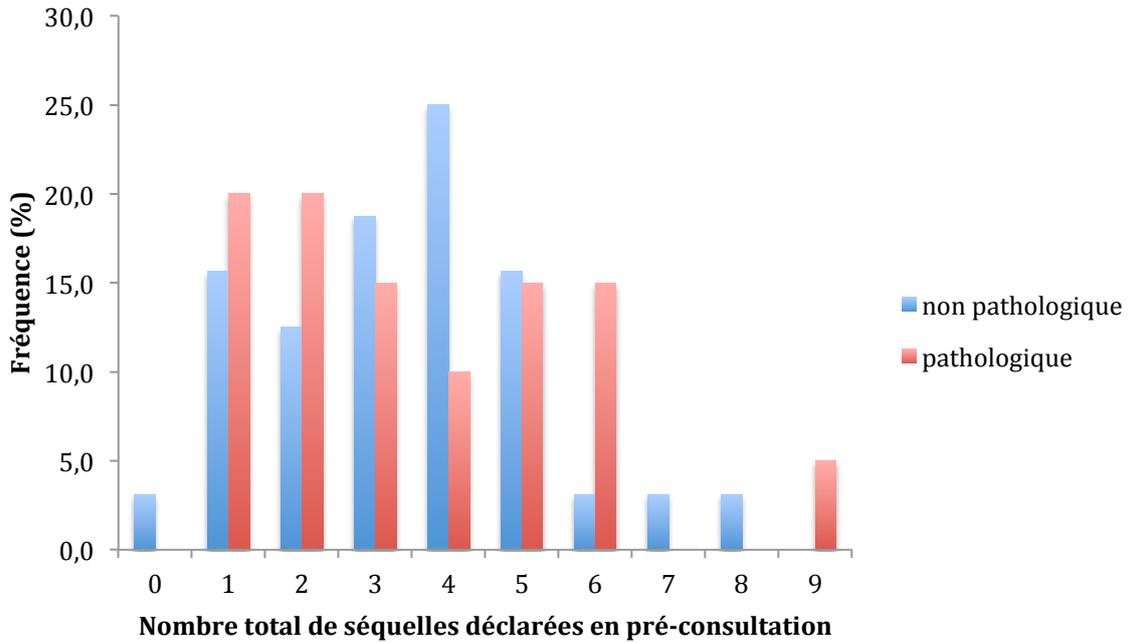


Figure 16. Fréquence du nombre total de séquelles déclarées en pré-consultation selon le résultat pathologique ou non du holter

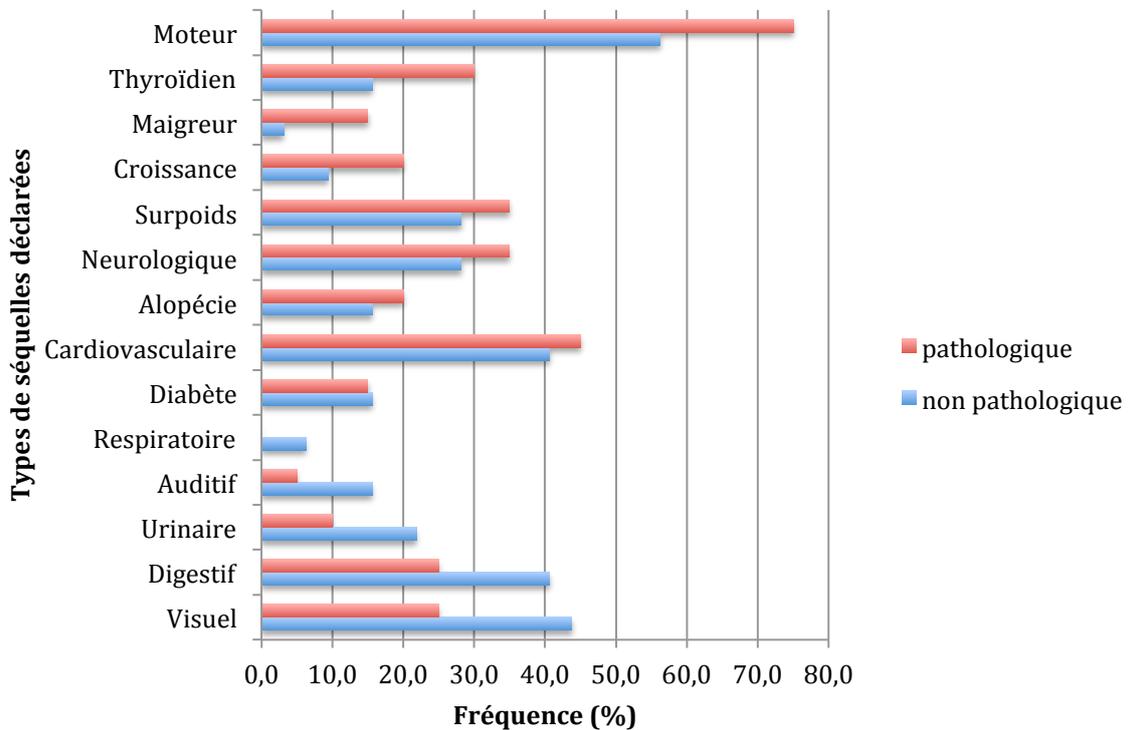


Figure 17. Fréquence de déclaration des différents types de séquelles selon le résultat pathologique ou non du holter

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence quant aux scores de qualité de vie entre les patients ayant une adaptabilité du SNA pathologique et ceux ayant un résultat non pathologique (Tableau X), tant au niveau global que pour les aspects physique et mental.

Tableau X. Scores de qualité de vie en fonction du résultat pathologique ou non du holter

| Score Qualité de Vie | Non pathologique | | Pathologique | | P |
|----------------------|------------------|----------|--------------|----------|----|
| | n=32 | (± e.t.) | n=20 | (± e.t.) | |
| Score Global | 77,0 | (±15,1) | 81,8 | (±10,7) | NS |
| Score Physique | 79,9 | (±15,5) | 82,9 | (±11,6) | NS |
| Score Mental | 67,7 | (±19,1) | 74,3 | (±13,4) | NS |

(c) *Description des résultats du MINI*

L'ensemble des tableaux présentant les résultats de l'étude psychiatrique est extrait de l'article de Bagur et al. [102]. Concernant l'entrevue avec un psychologue pour administration d'un questionnaire MINI, les résultats généraux sont présentés dans le Tableau XI.

Lorsque l'on considère leur vie entière (*At any time in life*), 56,2% des patients ayant répondu au MINI ont eu, depuis le diagnostic de leur cancer, au moins un trouble psychiatrique, principalement à type d'anxiété (39,2%), troubles de l'humeur (27,7%) - dont état dépressif (24,6%) - et troubles psychotiques (6,9%); ces résultats sont significativement supérieurs à ceux notés dans la population générale.

Toutefois, leur situation semble s'améliorer dans le temps puisque, lorsque l'on considère leur état psychiatrique au moment de l'interview (*At time of the study*), seuls 35,4% des patients avaient au moins un trouble psychiatrique, une fréquence semblable à celle de la population générale (31,9%). L'agoraphobie (5,4%) et les troubles psychotiques (2,3%) étaient significativement plus présents que dans la population générale (respectivement $P=0,02$; $P=0,003$).

Par ailleurs, il est à noter que 9,2% de ces patients ayant survécu à un cancer pédiatrique présentaient, au moment de la consultation SALTO, une anxiété, ce qui est significativement moindre que dans la population générale ($P<0,001$) alors qu'elle était supérieure à la population générale (16,2% vs. 12,8%) en vie entière.

Tableau XI. Prévalence des troubles psychiatriques

| | Participants | | French general population | P |
|---|--------------|------|---------------------------|--------|
| | N | (%) | (%) | |
| At any time in life | | | | |
| At least one psychiatric disorder | 73 | 56.2 | 31.9 | <0.001 |
| At least one mood disorder | 36 | 27.7 | 14.9 | <0.001 |
| Major depressive disorder (MDD) | 32 | 24.6 | — | — |
| Manic or hypomanic episode | 15 | 11.5 | — | — |
| Melancholia | 9 | 6.9 | — | — |
| Dysthymia | 1 | 0.8 | — | — |
| At least one anxiety disorder | 51 | 39.2 | 24.8 | <0.001 |
| Panic disorder | 19 | 14.6 | — | — |
| General anxiety disorder (GAD) | 21 | 16.2 | — | — |
| Agoraphobia | 20 | 15.4 | — | — |
| Social phobia | 17 | 13.1 | — | — |
| Post-traumatic stress disorder (PTSD) | 4 | 3.1 | — | — |
| Obsessive compulsive disorder (OCD) | 6 | 4.6 | — | — |
| Addictive disorder | 18 | 13.8 | — | — |
| Alcohol dependence/abuse | 11 | 8.5 | 5.7 | NS |
| Substance dependence/abuse | 12 | 9.2 | 2.5 | NS |
| Psychotic disorder | 9 | 6.9 | 2.7 | 0.01 |
| At time of study | | | | |
| | N | (%) | (%) | P |
| At least one current psychiatric disorder | 46 | 35.4 | — | — |
| MDD | 10 | 7.7 | 11.0 | NS |
| GAD | 12 | 9.2 | 12.8 | <0.001 |
| Social phobia | 7 | 5.4 | 4.2 | NS |
| Panic disorder | 5 | 3.9 | 4.1 | NS |
| Agoraphobia | 7 | 5.4 | 2.1 | 0.02 |
| Suicidal risk | 16 | 12.3 | 13.6 | NS |
| PTSD | 3 | 2.3 | 0.7 | NS |
| Psychotic disorder | 3 | 2.3 | 0.2 | 0.003 |

NS, not significant.

La qualité de vie des patients de la cohorte SALTO présentant des troubles anxieux, troubles de l'humeur, risque suicidaire ou troubles psychotiques a été trouvée significativement altérée (score total et score mental) (Tableau XII).

Tableau XII. Comparaison des scores moyens de qualité de vie chez les participants avec ou sans trouble psychiatrique

| | Total score | | | Mental score | | |
|---------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------|---------------------------------|------------------------------------|--------|
| | With psychiatric disorder [±SD] | Without psychiatric disorder [±SD] | P | With psychiatric disorder [±SD] | Without psychiatric disorder [±SD] | P |
| Anxiety disorders | 69.0 [±15.0] | 81.6 [±11.7] | <0.001 | 56.7 [±16.2] | 74.1 [±15.0] | <0.001 |
| Mood disorders | 65.3 [±17.3] | 81.0 [±10.3] | <0.001 | 52.5 [±17.5] | 72.8 [±14.0] | <0.001 |
| Addictive disorders | 75.6 [±15.2] | 76.6 [±14.5] | NS | 63.9 [±20.2] | 67.5 [±17.2] | NS |
| Eating disorders | 68.5 [±8.4] | 76.6 [±14.6] | NS | 49.3 [±8.4] | 67.2 [±17.6] | NS |
| Suicidal risk | 62.3 [±16.7] | 78.4 [±13.2] | <0.001 | 50.0 [±18.1] | 69.2 [±16.4] | <0.001 |
| Psychotic disorders | 64.8 [±18.1] | 77.4 [±13.9] | 0.01 | 54.5 [±19.7] | 67.9 [±17.2] | 0.03 |

NS, not significant; SD, standard deviation.

Quarante-cinq patients (30,0%) de la cohorte SALTO ont dit avoir eu un suivi psychologique mais 56,0% des patients atteints d'un trouble psychiatrique n'ont jamais bénéficié de suivi psychologique. Environ 80% des patients qui présentaient des troubles psychiatriques actuels au moment de la consultation SALTO n'étaient pas suivis psychologiquement. Les psychologues de l'étude SALTO leur ont fait une proposition de suivi.

2. Deuxième partie : Impact

a) Impact sur la santé physique

(1) Comparaison séquelles déclarées avant / après consultation

Sur les 150 patients venus en consultation SALTO, 125 (83%) ont répondu à l'auto-questionnaire post-consultation (Q2) (Figure 5), 74 femmes (59,2%) et 51 hommes (40,8%).

Concernant le diagnostic initial, 34 patients étaient guéris d'une tumeur du système nerveux central (27,2%), 29 d'un lymphome (23,2%), 20 d'une tumeur du système nerveux autonome (16,0%), 14 d'une tumeur rénale (11,2%), 9 d'une tumeur osseuse (7,2%), 8 d'une tumeur des tissus mous (6,4%), 5 d'une tumeur du foie (4,0%), 3 d'un rétinoblastome (2,4%), 2 d'un carcinome (1,6%) et 1 d'une tumeur germinale ou gonadique (0,8%).

Concernant le traitement reçu dans l'enfance, 53 sujets avaient reçu une chimiothérapie seule (42,4%), 31 une radiothérapie focale autre que crânienne et/ou spinale (24,8%), 24 une chirurgie seule (19,2%), 13 une radiothérapie crânienne et/ou spinale (10,4%) et 4 une irradiation corporelle totale (3,2%).

Les patients ayant rechuté représentaient 16,1% des répondants à l'auto-questionnaire post-consultation Q2 (n=20).

L'âge moyen au diagnostic des répondants était de $6,0 \pm 4,8$ ans, l'âge moyen au remplissage de l'auto-questionnaire Q2 était de $29,5 \pm 5,2$ ans et le recul moyen au diagnostic était de $23,5 \pm 1,8$ ans.

Sur les 14 types de séquelles analysées, chez les 125 patients ayant rempli un auto-questionnaire post-consultation Q2, le nombre moyen de séquelles déclarées par patient était de $3,5 \pm 2,2$, très légèrement supérieur aux $3,4 \pm 2,2$ de pré-consultation. Le nombre total de séquelles déclarées par patient était comprise entre 0 et 11 (Figure 6). Seuls 6 patients sur

125 (4,8%) n'avaient déclaré aucune séquelle, proportion identique à celle des déclarants en pré-consultation.

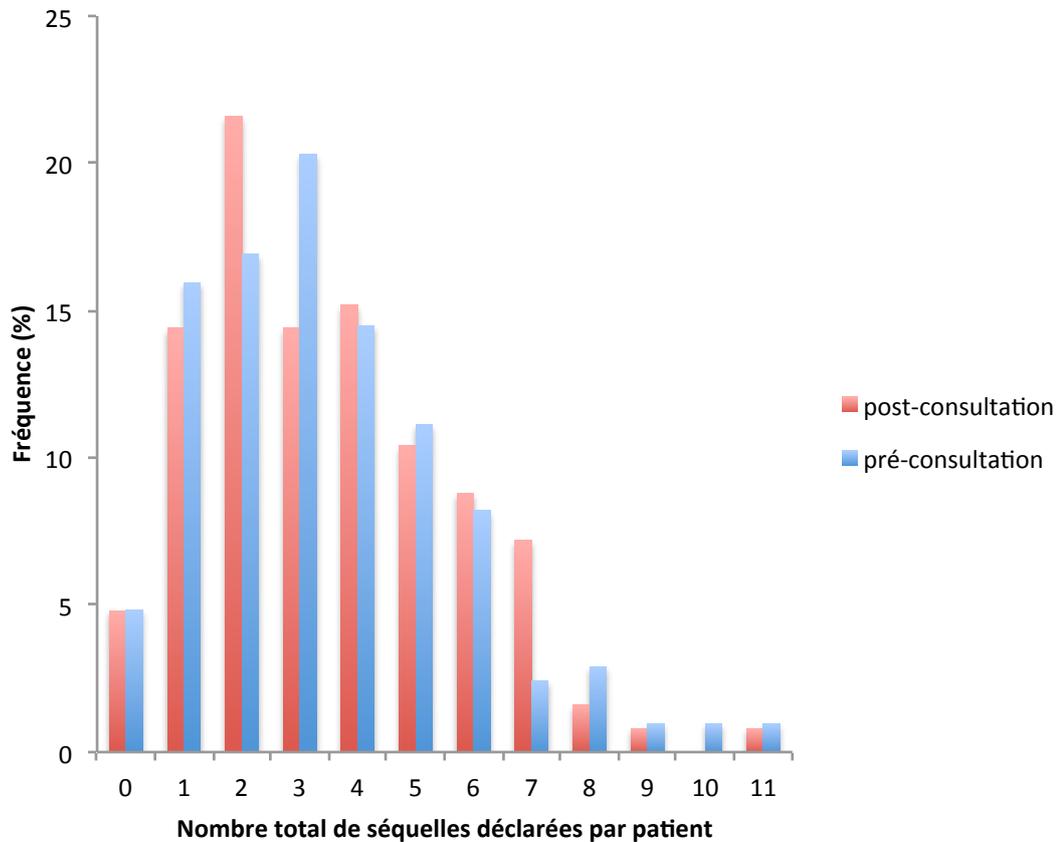


Figure 18. Fréquence du nombre total de séquelles déclarées par patient en pré- et post-consultation SALTO

Le nombre total de séquelles déclarées est resté le même pour chacun des sexes, soit $3,7 \pm 2,3$ (0-11) pour les femmes et $3,1 \pm 2,0$ (0-7) pour les hommes.

Le groupe de diagnostic ($P=0,003$), le type de traitement reçu ($P<0,0001$) et la survenue d'une rechute ($P=0,003$) ont gardé une influence sur le nombre total moyen de séquelles déclarées.

Concernant le groupe de diagnostic, le nombre moyen de séquelles déclarées est resté significativement le plus important chez les patients ayant eu une tumeur du système nerveux central ($4,5 \pm 2,4$), semblable pour ceux ayant eu une tumeur osseuse ($3,2 \pm 1,4$) ou une tumeur du système nerveux sympathique ($2,7 \pm 2,3$), a diminué pour ceux ayant eu une tumeur rénale ($2,7 \pm 1,4$ vs. $3,1 \pm 2,0$ en pré-consultation) ou une tumeur des tissus mous ($2,4 \pm 1,7$ vs. $2,8 \pm 1,9$ en pré-consultation) et augmenté pour ceux ayant eu un lymphome ($3,6 \pm 2,3$ vs. $3,0 \pm 2,2$ en pré-consultation), la catégorie « autres tumeurs » regroupant les rétinoblastomes, tumeurs du

foie, tumeurs germinales, carcinomes et autres tumeurs, ayant une moyenne totale de $3,3 \pm 1,8$ séquelles déclarées.

Le nombre moyen de séquelles déclarées en fonction du traitement reçu dans l'enfant est resté similaire, significativement le plus élevé chez les patients ayant reçu une ICT ($6,0 \pm 2,4$) que chez les autres (RT autre que crânienne et/ou spinale $3,9 \pm 1,8$; chirurgie $3,5 \pm 2,4$; chimiothérapie $2,6 \pm 1,6$), avec une légère augmentation pour ceux traités par RTCS ($5,1 \pm 2,8$ vs. $5,3 \pm 2,3$ en pré-consultation).

Enfin, les patients ayant subi une rechute ont déclaré un nombre total moyen de séquelles toujours supérieur ($4,7 \pm 2,6$) à ceux n'ayant pas rechuté ($3,2 \pm 2,0$).

La fréquence de chacun des 14 types de séquelles déclarées analysés est présentée dans la Figure 19.

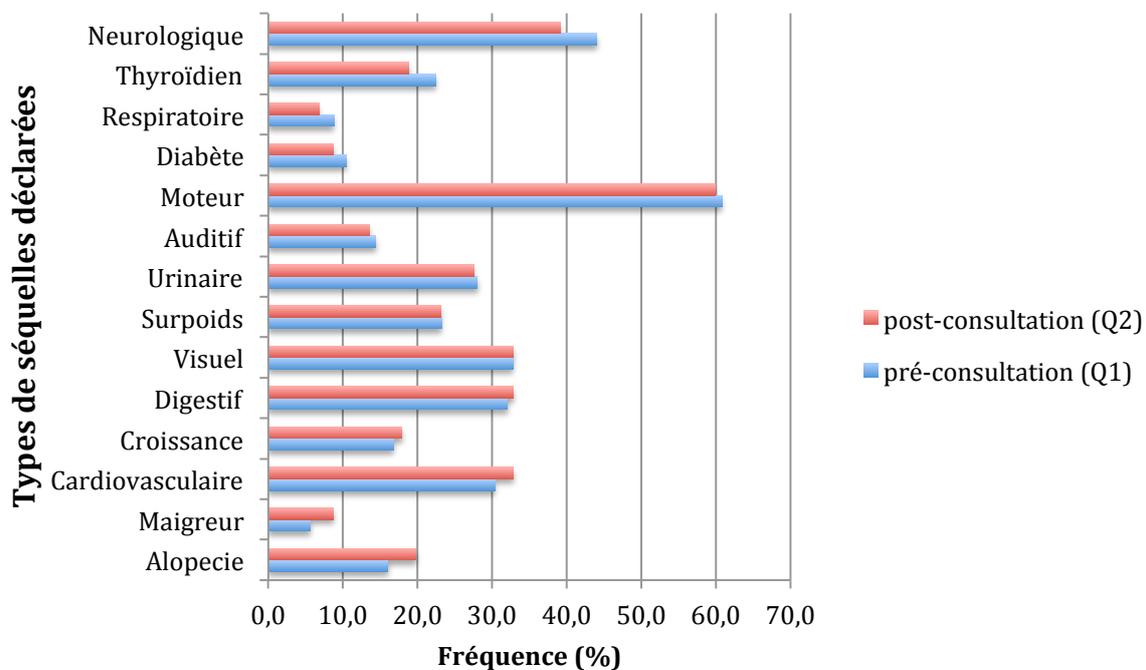


Figure 19. Fréquence de déclaration des différents types de séquelles déclarées post-consultation

En post-consultation, la séquelle neurologique a été plus fréquemment déclarée qu'en pré-consultation (44% vs. 39%), ainsi que les séquelles thyroïdienne (22,4% vs. 18,8%) et respiratoire (8,8% vs. 6,8%). A l'inverse, l'alopecie (16,0% vs. 19,8%), la maigreur (5,6% vs. 8,7%) et les séquelles cardiovasculaires (30,4% vs. 32,9%) ont été moins souvent déclarées (résultats non significatifs).

Lorsque l'on évalue l'évolution individuelle du nombre total de séquelles déclarées pour chacun des 124 patients ayant répondu au Q2, on constate une diminution moyenne de $0,19 \pm 1,3$ (-4 à +4) séquelles déclarées par patient en post-consultation. Trente-huit patients (30%) n'ont pas modifié le nombre total de séquelles déclarées, 34 (27%) l'ont augmenté, 53 (42%) l'ont diminué (Tableau XIII) ce qui veut dire que près de 70% des patients ont modifié leur déclaration après la consultation.

Tableau XIII. Evolution de la déclaration des séquelles en post-consultation

| | Evolution de la déclaration | | | | | |
|---------------------------|-----------------------------|------|-----------|------|-----------|------|
| | Diminuée | % | Identique | % | Augmentée | % |
| Total séquelles | 53 | 42,4 | 38 | 30,4 | 34 | 27,2 |
| Séquelle cardiovasculaire | 17 | 13,6 | 95 | 76,0 | 12 | 9,6 |
| Séquelle visuelle | 16 | 12,8 | 98 | 78,4 | 10 | 8,0 |
| Séquelle motrice | 10 | 8,0 | 105 | 84,0 | 9 | 7,2 |
| Séquelle neurologique | 9 | 7,2 | 105 | 84,0 | 10 | 8,0 |
| Séquelle digestive | 10 | 8,0 | 106 | 84,8 | 8 | 6,4 |
| Séquelle urinaire | 8 | 6,4 | 108 | 86,4 | 8 | 6,4 |
| Alopécie | 11 | 8,8 | 109 | 87,2 | 4 | 3,2 |
| Surpoids | 10 | 8,0 | 110 | 88,0 | 4 | 3,2 |
| Séquelle auditive | 4 | 3,2 | 113 | 90,4 | 7 | 5,6 |
| Séquelle respiratoire | 4 | 3,2 | 114 | 91,2 | 6 | 4,8 |
| Maigreur | 6 | 4,8 | 115 | 92,0 | 3 | 2,4 |
| Retard de croissance | 5 | 4,0 | 116 | 92,8 | 3 | 2,4 |
| Séquelle thyroïdienne | 1 | 0,8 | 118 | 94,4 | 5 | 4,0 |
| Diabète | 2 | 1,6 | 120 | 96,0 | 2 | 1,6 |

Près d'un quart des patients a modifié sa déclaration quant à la séquelle cardiovasculaire, ce qui en fait le type de séquelle ayant le plus varié. Douze personnes ont déclaré en souffrir en post-consultation alors qu'elles ne l'avaient pas déclarée en pré-consultation. Egalement, les séquelles visuelle (21%), motrice (16%), neurologique (16%) et digestive (15%) ont sensiblement varié après la consultation. A l'inverse, la déclaration a peu varié concernant la séquelle thyroïdienne (5%) ou le diabète (4%).

(2) Séquelles observées et SNA

Le nombre moyen de séquelles observées dans le groupe « Pathologique » était de $2,8 \pm 2,0$ (0-5) et de $2,7 \pm 1,8$ dans le groupe « Non pathologique » (0-8) (Figure 20) ($P=NS$).

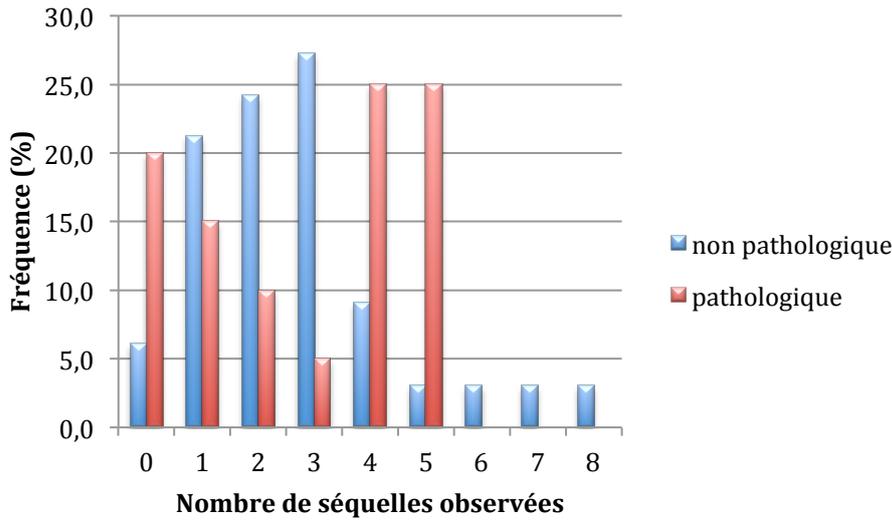


Figure 20. Fréquence du nombre total de séquelles observées selon le résultat pathologique ou non du holter

La Figure 21 présente les fréquences d'observation des différentes catégories de séquelles observées lors de la consultation SALTO en fonction du résultat pathologique ou non du holter permettant d'analyser la capacité d'adaptation du système nerveux autonome des patients. Il apparaît que les patients ayant une capacité d'adaptation du système nerveux autonome altérée ont significativement plus de séquelles cardiovasculaires observées que les patients dont le système nerveux autonome n'est pas altéré ($P=0,0054$).

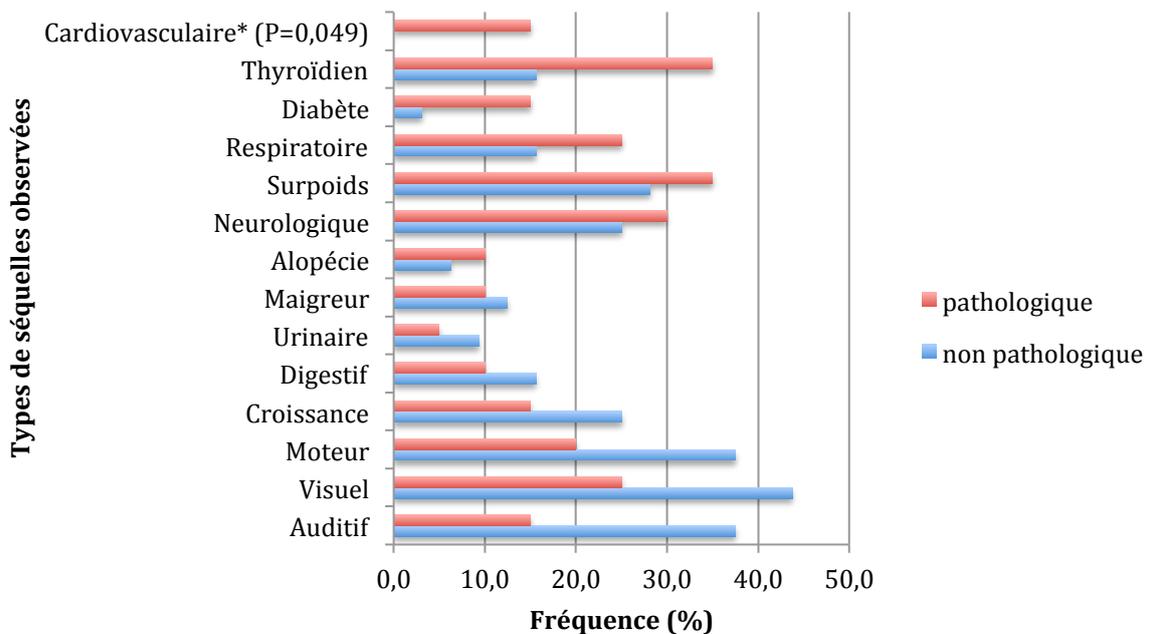


Figure 21. Fréquence d'observation des différents types de séquelles selon le résultat pathologique ou non du holter

(3) Anomalies du SNA

Les 20 patients dont l'enregistrement de l'adaptabilité du système nerveux autonome était pathologique se sont vus proposer un programme de rééducation physique adaptée. Parmi eux, 6 ont donné leur accord pour participer mais seules 3 patientes sont finalement venues aux séances.

Par ailleurs, 36 des 53 patients ayant eu une pose de holter ont répondu au questionnaire satisfaction patient concernant le changement de comportement post-consultation (« non pathologique », n=26; « pathologique », n=10). Parmi eux, 50% du groupe « pathologique » ont déclaré avoir modifié leur prise en charge médicale (n=5) et leur hygiène de vie (n=5), contre 35% pour la prise en charge médicale (n=9) et 46% pour l'hygiène de vie (n=12) chez les « non pathologique » (résultats non significatifs).

La différence de déclaration de séquelles après la consultation pour les 44 patients ayant répondu à l'auto-questionnaire Q2 et bénéficié de la pose d'un holter (« pathologique », n=15 ; « non pathologique », n=29) est présentée dans le Tableau XIV.

Le taux de variation du nombre total de séquelles déclarées est important puisque près d'une personne sur deux dans le groupe « Non pathologique » et plus de 86% des personnes dans le groupe « Pathologique » ont modifié le nombre total de séquelles déclarées avant / après la consultation. Ceci est lié au fait que 41% des personnes du groupe « Non pathologique » et 60% des personnes du groupe « pathologique » ont diminué leur nombre de séquelles déclarées ($P=0,018$).

La séquelle cardiovasculaire est à nouveau la séquelle déclarée ayant subi la plus forte modification de déclaration (en diminution chez 20% du groupe « Non pathologique » et en augmentation chez 20% du groupe « Pathologique »).

Tableau XIV. Evolution de la déclaration des séquelles après la consultation en fonction du groupe SNA pathologique ou non

| | Evolution de la déclaration dans le groupe "non pathologique" (n=29) | | | | Evolution de la déclaration dans le groupe "pathologique" (n=15) | | | | P | | | | |
|---------------------------|---|-------------|-----------|-------------|---|------------|-----------|-------------|----------|-------------|----------|-------------|--------------|
| | Diminuée | % | Identique | % | Augmentée | % | Identique | % | | | | | |
| Total séquelles | 12 | 41,4 | 15 | 51,7 | 2 | 6,9 | 9 | 60,0 | 2 | 13,3 | 4 | 26,7 | 0,018 |
| Séquelle cardiovasculaire | 6 | 20,7 | 23 | 79,3 | 0 | - | 2 | 13,3 | 10 | 66,7 | 3 | 20,0 | NS |
| Séquelle motrice | 3 | 10,3 | 25 | 86,2 | 1 | 3,4 | 4 | 26,7 | 11 | 73,3 | 0 | - | NS |
| Séquelle digestive | 2 | 6,9 | 25 | 86,2 | 2 | 6,9 | 2 | 13,3 | 12 | 80,0 | 1 | 6,7 | NS |
| Séquelle urinaire | 2 | 6,9 | 26 | 89,7 | 1 | 3,4 | 1 | 6,7 | 12 | 80,0 | 2 | 13,3 | NS |
| Séquelle visuelle | 4 | 13,8 | 24 | 82,8 | 1 | 3,4 | 2 | 13,3 | 12 | 80,0 | 1 | 6,7 | NS |
| Séquelle neurologique | 3 | 10,3 | 23 | 79,3 | 3 | 10,3 | 2 | 13,3 | 12 | 80,0 | 1 | 6,7 | NS |
| Alopécie | 2 | 6,9 | 25 | 86,2 | 2 | 6,9 | 3 | 20,0 | 12 | 80,0 | 0 | - | NS |
| Séquelle respiratoire | 0 | - | 29 | 100,0 | 0 | - | 0 | - | 13 | 86,7 | 2 | 13,3 | NS |
| Séquelle auditive | 1 | 3,4 | 27 | 93,1 | 1 | 3,4 | 0 | - | 13 | 86,7 | 2 | 13,3 | NS |
| Séquelle thyroïdienne | 1 | 3,4 | 27 | 93,1 | 1 | 3,4 | 0 | - | 14 | 93,3 | 1 | 6,7 | NS |
| Diabète | 2 | 6,9 | 27 | 93,1 | 0 | - | 0 | - | 14 | 93,3 | 1 | 6,7 | NS |
| Retard de croissance | 1 | 3,4 | 26 | 89,7 | 2 | 6,9 | 1 | 6,7 | 14 | 93,3 | 0 | - | NS |
| Surpoids | 4 | 13,8 | 23 | 79,3 | 2 | 6,9 | 1 | 6,7 | 14 | 93,3 | 0 | - | NS |
| Maigreur | 1 | 3,4 | 26 | 89,7 | 2 | 6,9 | 0 | - | 15 | 100,0 | 0 | - | NS |

b) Impact sur le bien-être et les connaissances du patient

(1) Qualité de vie avant / après la consultation

L'un des répondants au questionnaire Q2 n'ayant pas complètement rempli l'échelle de qualité de vie SF-36 et le taux de réponses manquantes étant supérieur à 30%, il n'a pas pu être pris en compte dans les analyses de qualité de vie. Afin de permettre une comparaison avant / après la consultation, les scores de qualité de vie pré-consultation ont été recalculés pour les seuls 124 patients ayant répondu à l'auto-questionnaire post-satisfaction.

Le score moyen total de qualité de vie post-consultation des 124 répondants était de $75,8 \pm 14,0$, identique à celui antérieur à la consultation ($75,8 \pm 15,2$), significativement plus élevé chez les 50 hommes ($79,5 \pm 13,5$) que chez les 74 femmes ($73,4 \pm 13,9$) ($P=0,01$) (Tableau XV). Lorsque l'on considère l'évolution individuelle du score moyen total de qualité de vie de chacun de ces 124 patients, on constate une augmentation moyenne de $0,03 \pm 10,5$ (-32,4 à +35,4) après la consultation.

Le score moyen physique était de $77,5 \pm 15,1$ (vs. $78,4 \pm 15,8$ en pré-consultation), le score moyen mental de $67,3 \pm 17,1$ (vs. $66,5 \pm 17,6$). Le score physique ($P=0,004$) était également significativement plus élevé chez les hommes que chez les femmes, le score mental à la limite de la significativité ($P=0,06$).

Lorsque l'on considère l'évolution individuelle du score moyen physique de qualité de vie de chacun de ces 124 patients, on constate une diminution moyenne de $0,9 \pm 13,2$ (-43,4 à +26,3) après la consultation. A l'inverse, leur score moyen mental de qualité de vie augmente en moyenne de $0,8 \pm 13,2$ (-43,4 à +26,3) après la consultation (*résultats non significatifs*).

Ces évolutions individuelles considérées par sexe montrent que les hommes ont une qualité de vie globalement augmentée après la consultation (score total : $+1,1 \pm 9,8$; score physique : $+0,8 \pm 8,9$; score mental : $+0,1 \pm 12,2$) alors que les femmes ont une qualité de vie tendant globalement à la diminution (score total : $-0,7 \pm 11,0$; score physique : $-2,0 \pm 10,8$) avec toutefois une augmentation du score mental moyen ($+1,3 \pm 13,9$) (*résultats non significatifs*).

Tableau XV. Qualité de vie des répondants à l'auto-questionnaire post-consultation (Q2)

| | Scores de qualité de vie post-consultation (Q2) | | | | | |
|---|---|------|------------------------|-------|----------------------|------|
| | Score Total (±e.t.) | P | Score Physique (±e.t.) | P | Score Mental (±e.t.) | P |
| Total (n=124) | 75,8 | | 77,5 | | 67,3 | |
| Sexe | | 0,01 | | 0,004 | | 0,06 |
| Masculin (n=50) | 79,5 | | 82,2 | | 65,0 | |
| Féminin (n=74) | 73,4 | | 74,3 | | 70,8 | |
| Diagnostic | | 0,04 | | NS | | NS |
| Lymphomes | 79,0 | | 80,7 | | 70,6 | |
| Tumeurs du Système Nerveux Central | 72,2 | | 73,9 | | 63,4 | |
| Tumeurs du Système Nerveux Sympathique | 75,8 | | 77,5 | | 68,2 | |
| Tumeurs du rein | 82,6 | | 83,6 | | 75,5 | |
| Tumeurs des os | 65,5 | | 67,8 | | 55,3 | |
| Sarcomes des tissus mous | 75,1 | | 76,0 | | 65,5 | |
| Autres tumeurs* | 79,6 | | 81,8 | | 70,7 | |
| Traitement | | NS | | NS | | NS |
| ICT + greffe (± chimio ± chirurgie ± RT focale) | 61,9 | | 64,7 | | 49,7 | |
| RTCS (± chimio ± chirurgie ±greffe sans ICT) | 75,8 | | 76,7 | | 69,9 | |
| RT autre que RTCS (± chimio ± chirurgie ±greffe sans ICT) | 75,0 | | 76,0 | | 66,4 | |
| Chimiothérapie (± chirurgie ±greffe sans ICT) | 78,7 | | 80,7 | | 70,4 | |
| Chirurgie seule | 73,1 | | 75,2 | | 63,5 | |
| Rechute | | NS | | NS | | NS |
| oui | 71,2 | | 72,3 | | 63,6 | |
| non | 76,9 | | 78,7 | | 68,1 | |

Abréviations : e.t., écart-type ; ICT, irradiation corporelle totale ; NS, non significatif ; Q1, auto-questionnaire pré-consultation ; RT, radiothérapie ; RTCS, radiothérapie crânienne et/ou spinale

*Test effectué en regroupant les rétinoblastomes + tumeurs du foie + tumeurs germinales + carcinomes + autres tumeurs dans la catégorie « Autres tumeurs »

La Figure 22 présente les scores de qualité de vie par dimension de la SF-36 pour les 124 patients de la cohorte SALTO ayant répondu aux auto-questionnaires pré- et post-consultation et la cohorte de référence intitulée « Suisse 1992 » de validation de la SF36 en français en population générale par une équipe suisse [127,128].

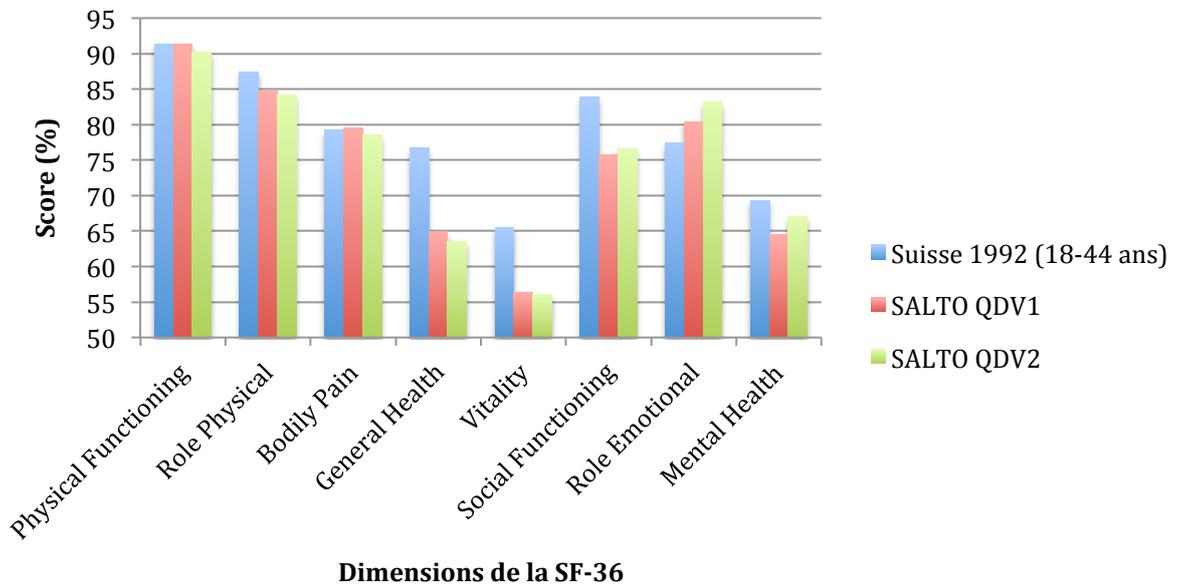


Figure 22. Comparaison des scores des différentes dimensions de la SF-36 entre la population générale et les 124 patients de la cohorte SALTO ayant répondu aux auto-questionnaires pré- et post-consultation

Globalement, les courbes de la cohorte SALTO sont en dessous de la courbe de la population générale, excepté pour la dimension « Role emotional », comme en analyse pré-consultation (Figure 8). Concernant les courbes avant et après consultation SALTO, les allures sont similaires, le résultat post-consultation de la dimension « Role emotional » étant le plus élevé.

Le score total moyen de qualité de vie des 6 patients n'ayant déclaré aucune séquelle était de $88,6 \pm 6,5$, leur score physique moyen était de $91,4 \pm 7,2$ et leur score mental moyen de $81,1 \pm 12,3$. Plus le nombre total de séquelles déclarées a augmenté, plus les trois scores de qualité de vie ont diminué (Figure 23).

En effet, il existait une corrélation négative significative entre le nombre total de séquelles déclarées par le patient et son score de qualité de vie, que ce soit au niveau total (coef. $-0,35$; $P < 0,0001$), physique (coef. $-0,37$; $P < 0,0001$) ou mental (coef. $-0,30$; $P = 0,0007$).

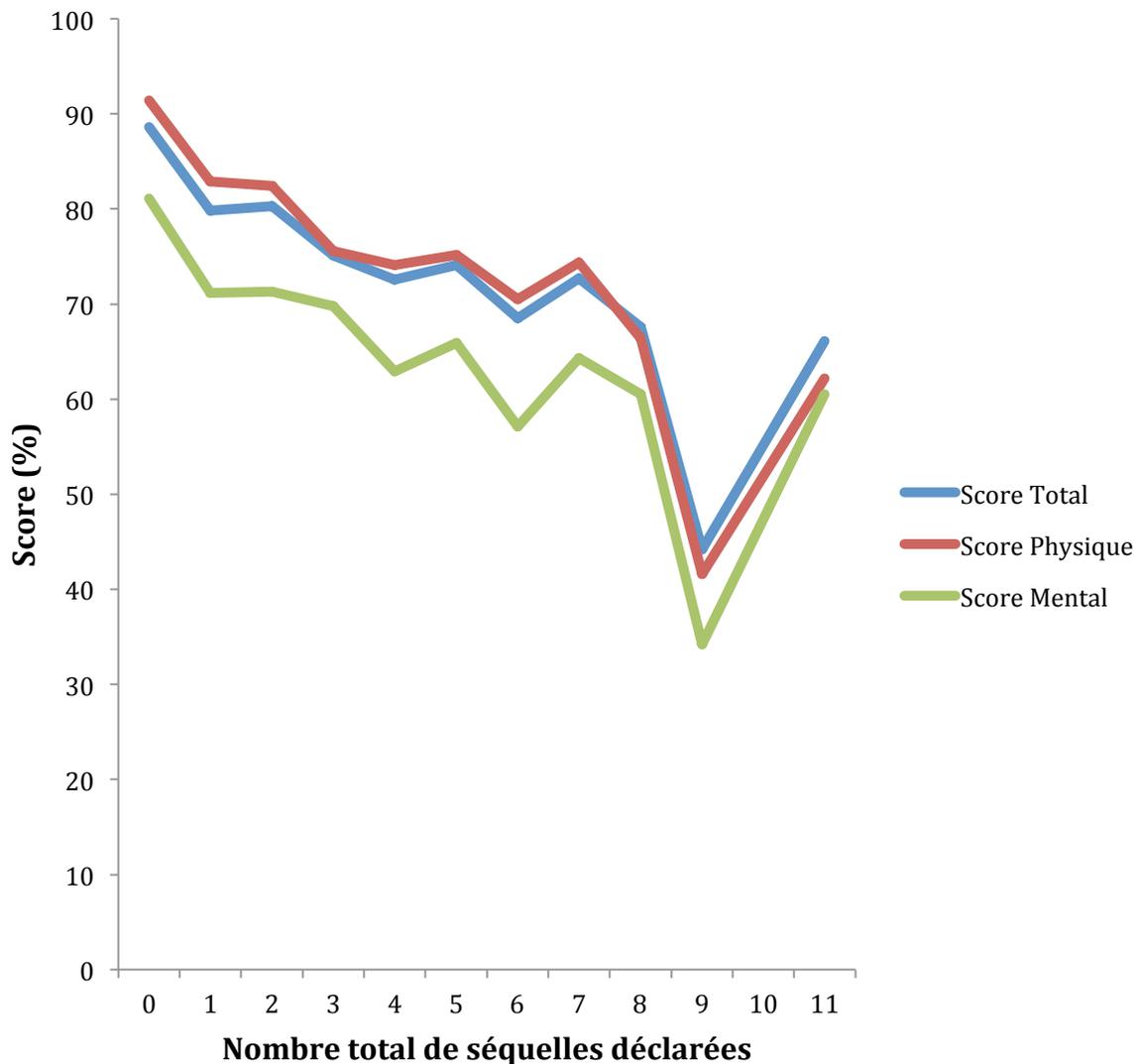


Figure 23. Scores moyens de qualité de vie en fonction du nombre total de séquelles déclarées par les 124 répondants à l'auto-questionnaire post-consultation (Q2)

Lorsque l'on considère individuellement la relation entre chacun des 14 types de séquelle déclarée et la qualité de vie des 124 patients ayant répondu en post-consultation, on retrouve globalement un score moyen total inférieur lorsque la séquelle était présente que lorsqu'elle ne l'était pas (Figure 24, Figure 25, Figure 26), sauf pour l'audition et la maigreur, voire le surpoids pour le score mental (Figure 26).

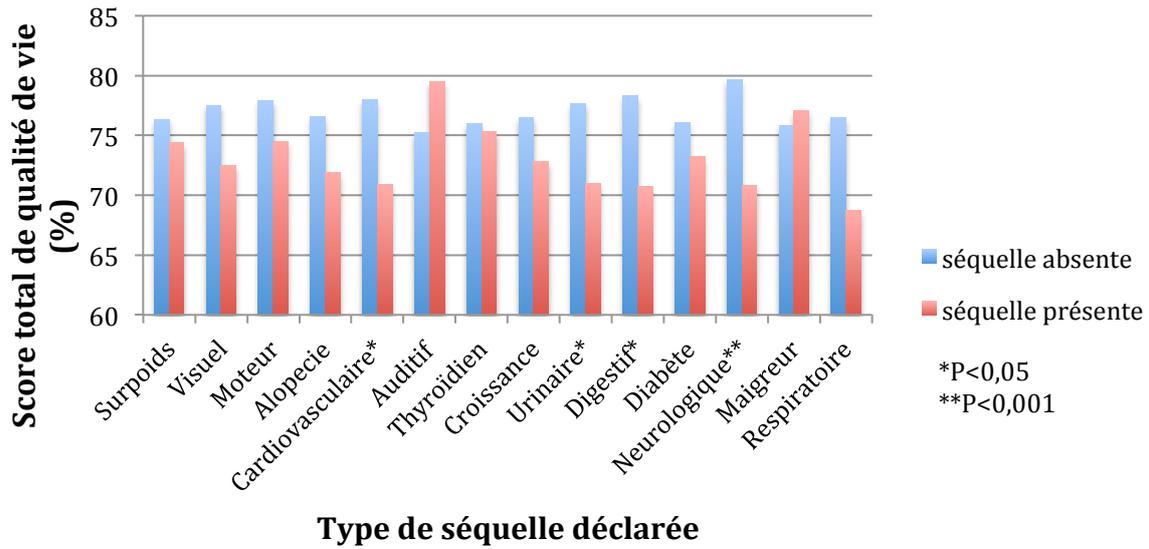


Figure 24. Score total moyen de qualité de vie en fonction de la présence au non de chaque type de séquelle déclarée chez les 124 répondants au Q2

Lorsque l'on tient compte en analyse multivariée des différents facteurs ayant individuellement une influence significative sur le score total moyen de qualité de vie (sexe, groupe de diagnostic, séquelles déclarées cardiovasculaire, urinaire, digestive et neurologique), seule la séquelle neurologique reste significative ($P=0,016$).

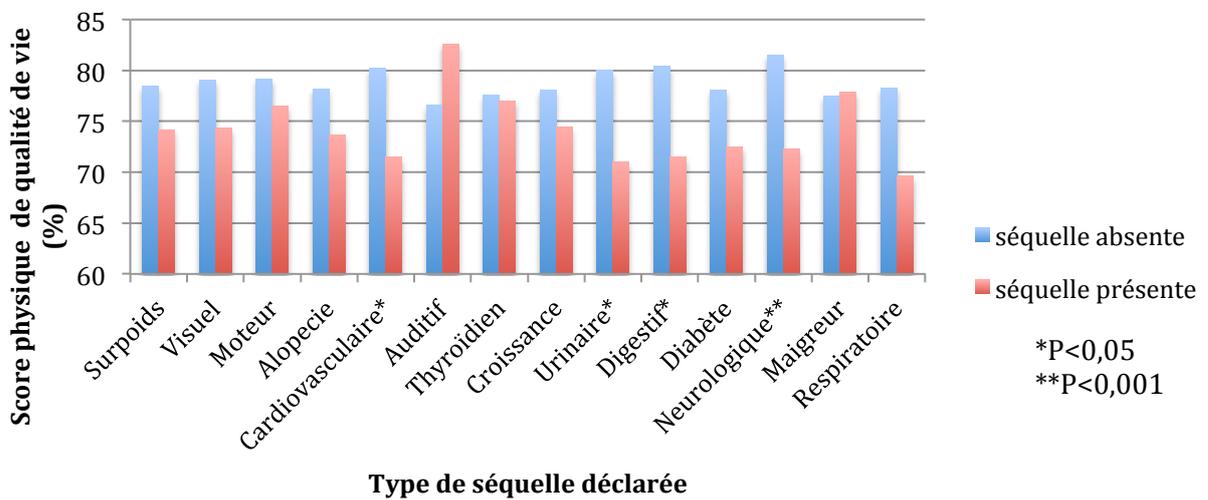


Figure 25. Score physique de qualité de vie en fonction de la présence ou non de chaque type de séquelle déclarée chez les 124 répondants au Q2

Lorsque l'on fait le même type d'analyse pour le score physique moyen de qualité de vie avec les facteurs sexe et séquelle déclarée cardiovasculaire, urinaire, digestive et neurologique, seule la séquelle neurologique conserve un effet propre ($P=0,0008$).

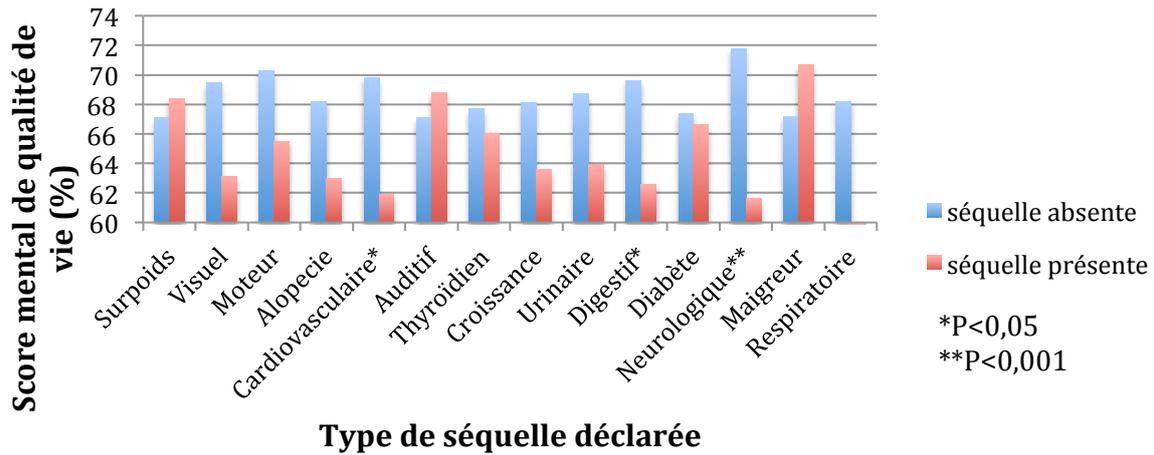


Figure 26. Score mental de qualité de vie en fonction de la présence ou non de chaque type de séquelle déclarée chez les 124 répondants au Q2

Enfin, pour le score mental moyen de qualité de vie, à nouveau seule la séquelle neurologique reste significative ($P=0,0004$).

(2) Enquête satisfaction

Sur 150 consultations faites, 120 patients (80%) ont répondu à l'enquête de satisfaction jointe au second auto-questionnaire (Figure 5). Ni le sexe, ni la pathologie initiale, ni le type de traitement reçu par le patient n'ont significativement influencé sa participation (Tableau XVI).

Concernant la consultation en général, 89% des patients se sont dits très ou assez satisfaits ($n=107$). Cette consultation les a intéressés à 80% ($n=96$), rassurés à 48% ($n=57$), aidés à 43% ($n=52$) mais inquiétés à 19% ($n=23$).

La majorité des patients (51%) souhaiterait à nouveau bénéficier d'une consultation SALTO (préférentiellement dans un délai de 2 ans pour 60% d'entre eux, 5 ans pour 35% et plus pour les autres), 28% ne le souhaiteraient pas et 21% étaient sans opinion. Les trois-quarts (76%) des 120 patients ayant répondu à cette enquête de satisfaction conseilleraient la consultation SALTO à d'autres personnes dans leur cas, seuls 4,5% ne la conseilleraient pas et 19,5% étaient sans opinion.

Concernant les fiches de recommandation de suivi de la SFCE remises en fin de consultation, 96% des patients en ayant reçu au moins une ont dit les avoir lues ($n=76$). Soixante-huit patients (86%) les ont trouvées utiles et 56 patients (71%) ont dit avoir suivi les recommandations.

Sur les 109 patients ayant accepté de répondre aux questions concernant l'entrevue avec le psychologue, 73% se sont dits satisfaits et seulement 4,5% pas du tout satisfaits. Une

étude sociologique avec entrevue longue a été proposée aux 41% de patients ayant indiqué qu'ils auraient souhaité plus de temps avec le psychologue.

Suite à la consultation SALTO, 32% des 120 patients ayant répondu à l'enquête de satisfaction ont déclaré avoir modifié leur prise en charge médicale. La moitié d'entre eux a repris un suivi régulier, le quart a mis en place un suivi par un spécialiste, 19% un suivi par un interniste et 17% ont mis en route un suivi psychologique.

Près des trois-quarts des 120 répondants à l'enquête satisfaction disent avoir amélioré leur hygiène de vie.

Tableau XVI. Participation à l'enquête de satisfaction Patient ou Médecin généraliste selon les caractéristiques du patient

| | Patient non répondant (n=30) | | Patient répondant (n=120) | | P | MG non répondant (n=35*) | | MG répondant (n=106*) | | P |
|--|------------------------------|------|---------------------------|------|----|--------------------------|------|-----------------------|------|------|
| | n | % | n | % | | n | % | n | % | |
| Sexe du patient | | | | | | | | | | |
| Masculin | 16 | 53,3 | 49 | 40,8 | NS | 20 | 57,1 | 60 | 56,6 | NS |
| Féminin | 14 | 46,7 | 71 | 59,2 | | 15 | 42,9 | 46 | 43,4 | |
| Groupe de diagnostic | | | | | | | | | | |
| lymphomes | 6 | 20 | 25 | 20,8 | | 6 | 17,1 | 24 | 22,6 | |
| Tumeurs du SNC | 5 | 16,7 | 33 | 27,5 | | 7 | 20 | 29 | 27,4 | |
| Tumeurs du SNS | 4 | 13,3 | 20 | 16,7 | | 12 | 34,3 | 9 | 8,5 | |
| Tumeurs des reins | 4 | 13,3 | 15 | 12,5 | NS | 5 | 14,3 | 13 | 12,3 | 0,03 |
| Tumeurs des os | 1 | 3,3 | 9 | 7,5 | | 1 | 2,9 | 9 | 8,5 | |
| Tumeurs des tissus mous | 3 | 10 | 8 | 6,7 | | 1 | 2,9 | 9 | 8,5 | |
| Autres tumeurs | 7 | 23,3 | 10 | 8,3 | | 3 | 8,6 | 13 | 12,3 | |
| Traitement | | | | | | | | | | |
| Chimiothérapie (± chirurgie ± greffe sans ICT) | 13 | 43,3 | 49 | 40,8 | | 17 | 48,6 | 39 | 36,8 | |
| RT autre que RTCS (± chimio ± chirurgie ± greffe sans ICT) | 8 | 26,7 | 30 | 25 | | 6 | 17,1 | 31 | 29,2 | |
| RTCS (± chimio ± chirurgie ± greffe sans ICT) | 3 | 10 | 13 | 10,8 | NS | 0 | - | 16 | 15,1 | 0,01 |
| ICT + greffe (± chimio ± chirurgie ± RT focale) | 0 | - | 4 | 3,3 | | 1 | 2,9 | 3 | 2,8 | |
| Chirurgie seule | 6 | 20 | 24 | 10 | | 11 | 31,4 | 17 | 16 | |

Abréviations : ICT, irradiation corporelle totale ; MG, médecin généraliste ; NS, non significatif ; RT, radiothérapie ; RTCS, radiothérapie crânienne et/ou spinale ; SNC, système nerveux central ; SNS, système nerveux sympathique.

* Sur les 150 patients venus en consultation, seuls 141 avaient un médecin généraliste ayant pu être contacté pour l'enquête de satisfaction.

c) Impact sur la prise en charge en médecine de ville

(1) Participation à l'enquête de satisfaction Patient

Sur les 150 patients venus en consultation SALTO, 141 (94%) avaient un médecin de ville référent (généraliste ou spécialiste) ayant pu être contacté pour l'enquête satisfaction post-consultation, dont seulement deux spécialistes (gynécologues). Sur ces 141 médecins, 106 (75,2%) ont répondu à l'enquête de satisfaction post-consultation (Tableau XVI). Leur participation a été significativement liée à la pathologie ($P=0,03$) et au traitement ($P=0,01$) subis par leur patient.

En effet, les médecins de patients ayant eu une tumeur du SNS représentaient 34,3% des non-répondants contre seulement 8,5% des répondants. A l'inverse, les médecins assurant le suivi de patients traités pour des tumeurs cérébrales dans l'enfance n'ont représenté que 20,0% des non-répondants contre 27,4% des répondants.

Concernant le type de traitement reçu par le patient dans l'enfance, tous les médecins assurant le suivi de ceux ayant reçu une irradiation crânienne et/ou spinale (RTCS) dans l'enfance ont répondu à l'enquête de satisfaction. Dans une moindre mesure, les médecins de patients ayant été traités par radiothérapie autre que RTCS ont majoritairement répondu à l'enquête (17,1% des non-répondants vs. 29,2% des répondants). Au cumulé, les médecins des patients ayant reçu une irradiation quelle qu'elle soit (RT, RTCS ou ICT), ont représenté près de la moitié des répondants contre 20% seulement des non-répondants. A l'inverse, les médecins de sujets ayant subi une chirurgie seule dans leur enfance ont représenté deux fois plus de non-répondants (31,4%) que de répondants (16,0%). Egalement, près de la moitié des médecins non-répondants suivaient des patients ayant reçu une chimiothérapie sans irradiation contre 36,8% seulement des répondants.

(2) Satisfaction Médecin généraliste

Sur les 141 enquêtes envoyées aux médecins traitants destinataires des comptes rendus de la consultation SALTO, 106 (75%) nous sont revenues (Tableau XVI).

Les médecins ayant répondu ont déclaré penser être mal informés sur les complications à long terme après chimiothérapie à 77%. Plus de la moitié d'entre eux (59%) ne connaissaient pas les traitements reçus par leur patient dans son enfance et 70% ne faisaient aucun suivi particulier.

Les compte-rendu de la consultation SALTO a été trouvé utile par 61% de ces médecins, 82% ont trouvé la consultation mixte oncologue pédiatre/interniste utile et 88% ont trouvé aidant d'avoir un médecin hospitalier référent.

IV. Discussion

Les résultats de cette étude montrent que les jeunes adultes ayant survécu à un cancer dans l'enfance diagnostiqué entre 1987 et 1992 en région Rhône-Alpes-Auvergne, et ayant accepté de participer à l'étude SALTO, ont et déclarent avoir plusieurs séquelles médicales. En effet, seuls 4,8% des sujets de notre cohorte n'ont déclaré aucune séquelle et, lorsqu'on s'intéresse aux complications observées lors de la consultation, cette fréquence passe à 9,3%, ce qui est plus bas que dans la littérature où ce taux varie de 56% à 25% selon la population et les types de séquelles étudiées [135-138].

La participation à l'étude SALTO étant basée sur le volontariat du patient, il est possible que les sujets atteints de complications à long terme aient été plus sensibles à notre proposition que ceux n'ayant aucun problème de santé et qu'ils aient saisi cette opportunité peu courante de rencontrer un médecin spécialisé dans le domaine des séquelles après cancer dans l'enfance capable de répondre clairement à leur éventuelles interrogations et de façon adaptée à leur histoire médicale propre.

Le courrier de prise de contact pour l'étude SALTO mettant en avant l'aspect contributif du sujet à l'état général des connaissances médicales quant au devenir à long terme des survivants de cancers pédiatriques, afin d'améliorer la prise en charge des enfants actuellement atteints de cancer, on peut également supposer que, souffrant d'une multitude de problèmes de santé différents, ces patients aient vu en l'étude SALTO l'occasion de témoigner de la difficulté de l'après cancer et de contribuer à l'allègement des souffrances futures potentielles des enfants subissant aujourd'hui ce que les participants à l'étude SALTO ont connu hier. Dans la même idée, les personnes sans problème de santé actuel n'ont peut être pas considéré leur contribution à ce travail utile.

Toutefois, il est également probable que certaines personnes atteintes de multiples complications nécessitant une prise en charge adaptée par différents spécialistes, tels que cardiologue, endocrinologue, néphrologue ou autre gastroentérologue, n'aient pas vu l'utilité pour eux-mêmes de venir en consultation car bénéficiant déjà d'un suivi médical correct et

adapté et n'aient accepté au mieux que de répondre à l'auto-questionnaire pré-consultation (cas probable des patients ayant subi une ICT ou pris en charge pour un rétinoblastome) [139].

Un suivi médical de ces personnes apparaît donc justifié mais doit répondre à une demande de la part des patients. La faisabilité de ce suivi à long terme est un point essentiel.

Un suivi à long terme faisable

Dans cette étude, le taux de réponse à l'auto-questionnaire était de 43% des éligibles et peut être amélioré par rapport à ceux obtenus dans la littérature qui approchent plus les 70%, variable selon les populations et la définition de l'éligibilité propre à chaque étude [140]. Toutefois, rapporté au nombre de patients contactés, le taux de participation de notre étude approchait les 50%. Ceci peut-être expliqué par le fait que cette sollicitation survient longtemps, plus de 20 ans en moyenne, après le diagnostic, voire que c'est la première que certains de ces patients reçoivent alors que leurs parents, et non eux-mêmes, avaient été informés de leur inclusion dans un registre de cancers pédiatriques. En effet, pour la cohorte américaine CCSS, le taux de retour des questionnaires « baseline » à la création de la cohorte était de 69%. Par ailleurs, le taux de réponse pour cette même cohorte au suivi de 2005 était de 83,4% des questionnaires envoyés pour ce suivi, mais ne représentait que 62% des 14 357 patients ayant accepté de participer et 43% des 20 691 sujets éligibles à l'inclusion dans l'enquête [106].

Ces taux assez élevés de participation à une enquête déclarative, rapportés à l'investissement en terme de coût et de temps, font souvent préférer ce mode de recueil des complications à long terme après cancer dans l'enfance. Toutefois, la participation à l'auto-questionnaire a été influencée par plusieurs facteurs tels que le sexe (52% des femmes éligibles ont répondu pour seulement 35% des hommes) et le traitement reçu puisque plus de la moitié des éligibles du groupe « radiothérapie autre que crânienne et/ou spinale » ont participé et, à l'inverse, seulement un tiers des sujets des groupes « chirurgie seule », « ICT » ou « RTCS » ont rempli un auto-questionnaire pré-consultation.

Ces différences peuvent être expliquées par le fait que les femmes sont en général plus impliquées dans la gestion de leur santé et qu'elles prennent plus volontiers le temps de répondre à un questionnaire que les hommes. Par ailleurs, les patients ayant eu un traitement lourd tel qu'une radiothérapie sont plus sensibles aux problèmes liés au traitement que ceux

n'ayant eu qu'une chirurgie. Concernant le diagnostic initial, l'un des objectifs fixés lors de la création des différents courriers SALTO était de réussir à obtenir une participation représentative de la population des éligibles, ce qui a été le cas alors que, fréquemment dans la littérature, les patients ayant eu une tumeur du système nerveux central dans l'enfance sont moins représentés [108].

Notre taux de refus (6,9%) est faible (15% de refus initial pour la cohorte CCSS [106]) mais il est possible que le taux de non-réponse au courrier initial (34,9%) contienne en partie des refus non déclarés. Enfin, notre taux de perdus de vue (12,3%) est proche du seuil limite d'une bonne étude rétrospective, défini à 10%, et meilleur que ceux constatés dans la littérature, proches de 15% [106,135]. Ceci peut être en lien avec la particularité du registre des cancers de l'enfant de la région Rhône-Alpes (85,7% des éligibles) qui assure un suivi à long terme de ses patients inclus, par retour régulier aux dossiers hospitaliers (dossier source dans le service d'hématologie et oncologie pédiatrique et suivi dans les services des différentes spécialités assurant le suite de la prise en charge éventuelle du patient), courrier bisannuel aux médecins de ville, généralistes ou spécialistes, pour obtention de nouvelles récentes, vérifications ponctuelles du statut vital des patients auprès du Registre d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP), mises à jour des adresses par interrogation du Répertoire National Inter-régimes des bénéficiaires de l'Assurance Maladie (RNIAM) ou contact des patients eux-mêmes.

Le taux de participation à la consultation était de 31% des éligibles et 72,5% des répondants à l'auto-questionnaire, avec, à nouveau, une représentation des femmes plus importante (57% des consultants), certainement liée aux arguments précédemment développés. Ceci montre que ce type de suivi à long terme basé sur une consultation médicale dédiée permettant un bilan à la fois médical, psychologique et préventif, est faisable et répond à une réelle attente de la majorité des patients qui acceptent de répondre à un auto-questionnaire.

Même si le modèle de suivi à long terme de type SALTO, basé sur un registre de population, associant à la fois un auto-questionnaire, une consultation et une enquête de satisfaction semble répondre à une réelle demande, il n'en reste pas moins très chronophage et coûteux. La grande difficulté rencontrée lors de la mise en place de ce type d'étude est l'harmonisation des équipes de consultation, voire leur création lorsqu'un psychologue, un

interniste ou un attaché de recherche clinique doit être recruté, ainsi que le fait de retrouver les coordonnées des anciens patients. Ainsi, la multiplication des essais d'adresse, des relances écrites ou téléphoniques en cas de non-réponse, des interrogations du RNIPP et de la RNIAM, demande un investissement non négligeable.

Impact sur la satisfaction des patients

La consultation SALTO semble être vécue comme « l'étape suivante », celle qui répond à leurs questions après qu'ils aient répondu aux nôtres et est largement plébiscitée, comme le montrent les résultats de l'enquête de satisfaction « Patient ».

En effet, 80% des consultants ont répondu à l'enquête un an après, sans influence ni du sexe, ni de la pathologie initiale, ni du traitement reçu dans l'enfance, la sélection liée à ces critères ayant été préalablement faite aux deux étapes précédentes, l'auto-questionnaire pré-consultation et la consultation. La majorité des patients ayant répondu à cette enquête (51%) souhaiteraient bénéficier à nouveau d'une telle consultation, préférentiellement dans un délai de 2 ans (60%). Près de 90% des répondants se sont dits satisfaits de la consultation en général et 76% d'entre eux conseilleraient la consultation SALTO à d'autres personnes guéries d'un cancer de l'enfant. Cette consultation les a intéressés à 80%, rassurés à 48% et aidés à 43%, démontrant la grande utilité dans la vie de ces jeunes adultes d'une mise au point, serait-elle unique. Toutefois, 19% des répondants ont dit avoir été inquiétés par la consultation ce qui pose le problème de l'après entrevue. Ainsi, il semble indispensable de conserver un lien avec ces personnes, ou tout du moins de leur procurer, dès la consultation, un moyen de contact avec des professionnels de santé spécialisés pouvant répondre aux éventuelles interrogations qui peuvent naître en post-consultation, lors de la lecture des fiches de prévention ou du compte-rendu de consultation notamment.

Impact sur la santé des personnes

La synthèse médicale résultant de la consultation montre que la survenue d'une rechute, la pathologie initiale et le traitement reçu avaient une influence significative sur le nombre de total de séquelles observées par le médecin, les deux derniers facteurs étant souvent liés l'un à l'autre. Il apparaît en effet que le nombre moyen de séquelles observées était le plus important chez les sujets ayant eu une tumeur du SNC ($3,8 \pm 1,8$) ainsi que ceux ayant reçu une irradiation crânienne et/ou spinale ($4,4 \pm 2,0$). Ceci est également retrouvé dans la littérature [108]. La radiothérapie apparaît même être un traitement fortement inducteur de séquelles à long terme puisqu'elle est le facteur commun des 3 groupes de traitement liés aux

plus grands nombres moyens de séquelles observées lors de la consultation que sont l'irradiation crânienne et/ou spinale ($4,4\pm 2,0$ séquelles par patient), l'irradiation corporelle totale ($3,8\pm 3,3$) et la radiothérapie autre ($2,9\pm 1,5$). Les tumeurs osseuses, les lymphomes et les tumeurs du système nerveux sympathique, en relation avec les nombres moyens de séquelles observées les plus élevés (relativement $3,2\pm 1,5$; $2,6\pm 1,8$ et $2,3\pm 1,3$ séquelles par patient), sont des pathologies cancéreuses dont les traitements incluent fréquemment des séances de radiothérapie [141,142]. Ces résultats confirment de nombreuses publications sur les séquelles après radiothérapie [143].

Comme il a été décrit précédemment, le taux de sujets sans aucune séquelle observée est bas (9,3%) permettant de faire un état des lieux d'un certain intérêt puisque recensant une large diversité de complications, contrairement aux situations où les personnes sans problèmes de santé sont majoritaires. Ceci confirme la nécessité de procurer à ce public de jeunes adultes guéris d'un cancer dans l'enfance, un suivi médical spécialisé et multidisciplinaire. Ainsi, les 14 catégories de séquelles explorées dans cette étude, conjuguant pour certaines à la fois le résultat d'un examen clinique pratiqué lors de la consultation et les résultats de bilans complémentaires relevés ultérieurement à la consultation, ont toutes été relevées chez nos sujets, la moins fréquente étant le diabète, notée chez 7 personnes (3,4% des consultants) et la plus fréquente, la séquelle visuelle (30,4% des consultants).

Lorsque l'on s'intéresse uniquement aux examens cliniques pratiqués lors de la consultation, on constate que certains se sont révélés très fréquemment anormaux, en corrélation avec la fréquence de la séquelle correspondante, tels que l'examen visuel (40,7% des consultants), principalement à type de déficience visuelle sévère ou de cataracte. A l'inverse, certaines séquelles observées étaient principalement en lien avec l'anormalité de l'examen complémentaire correspondant tel que le bilan thyroïdien (6% des consultants), majoritairement due à l'échographie thyroïdienne anormale. Ceci confirme la nécessité d'un double recueil des informations dans le cadre d'une étude sur le suivi à long terme après cancer dans l'enfance, à la fois en provenance de la consultation elle-même et des examens cliniques pratiqués à ce moment-là, mais aussi la recherche des résultats des examens prescrits lors de cette consultation et effectués ultérieurement par le patient.

Impact sur la santé psychologique

L'analyse du questionnaire MINI a montré que la majorité des jeunes adultes guéris d'un cancer dans l'enfance ayant accepté l'entretien avec le psychologue (56,2%) avait

développé au moins un trouble psychiatrique dans leur vie après la guérison, principalement anxiété, troubles de l'humeur (état dépressif) et troubles psychotiques. De plus, ces troubles étaient plus présents chez les sujets de notre cohorte que dans la population générale.

Toutefois, lorsque l'on s'intéresse à leur état psychologique au moment de l'entretien, il semble s'être nettement amélioré puisque le taux de sujets présentant au moins un trouble psychiatrique (35,4%) avait rejoint celui de la population générale et que seuls subsistaient supérieurs à la population générale, l'agoraphobie et les troubles psychotiques. Mieux, la tendance vis à vis de l'anxiété s'était inversée pour devenir, au moment de la consultation, significativement moindre (9,2%) que dans la population générale. Ceci peut être en lien avec une éventuelle forme de résilience.

De plus, pour les patients ayant présenté un trouble psychiatrique à type de trouble anxieux, trouble de l'humeur, risque suicidaire ou trouble psychotique, le score de qualité de vie, qu'il soit physique ou mental, était altéré.

Grâce à l'entretien avec le psychologue, une partie des 80% de sujets présentant un trouble psychiatrique actuel non pris en charge psychologiquement au moment de la consultation SALTO, a pu mettre en place un suivi psychologique adapté.

La particularité du système nerveux autonome

La séquelle cardiovasculaire a été significativement plus fréquemment observée chez les patients dont le résultat de l'enregistrement holter correspondait à un système nerveux autonome altéré que chez ceux dont l'enregistrement était normal. Ceci peut être en lien et expliquer que la séquelle cardiovasculaire ait été la séquelle déclarée ayant subi la plus forte modification de déclaration (en diminution chez 20% du groupe « Non pathologique » et en augmentation chez 20% du groupe « Pathologique »).

Les 20 patients dont le résultat du holter était pathologique se sont vu proposer de participer à des séances de rééducation physique adaptée, 6 parmi eux ont accepté de participer mais seules 3 femmes ont finalement suivi le programme. Il apparaît donc que ce type de rééducation, actuellement adapté à un public de sexagénaires, ait besoin d'être mieux adapté à l'âge de notre cohorte. Pour cela, le type de sport et les supports annexes proposés doivent être repensés en terme de santé connectée (montre connectée, application mobile...).

Impact sur la qualité de vie des personnes

Suite à la consultation SALTO, et considéré individuellement pour chaque patient ayant répondu au second auto-questionnaire, une faible augmentation du score total de qualité

de vie a pu être notée (+0,03), liée à une légère diminution du score physique (-0,9) compensée par une augmentation équivalente du score mental (+0,8), lui-même en relation avec une légère augmentation de la dimension « Role emotional » correspondant à la capacité à faire les choses, à y passer le temps nécessaire et à les faire avec le soin requis malgré un état émotionnel altéré.

Il semble donc que la consultation SALTO n'ait pas eu de conséquence particulière sur la qualité de vie des patients en ayant bénéficié.

Impact sur la déclaration des séquelles

La comparaison des fréquences des séquelles déclarées avant et après la consultation a permis de mettre en évidence une différence parfois importante. Ainsi, le nombre moyen de séquelles déclarées par patient a été modifié par 70% d'entre eux. Notamment, près d'un quart des patients a modifié sa déclaration quant à la séquelle cardiovasculaire. Il se peut que cette évolution soit en lien avec l'information donnée aux patients ayant bénéficié d'une pose de holter quant à l'état pathologique ou non de leur adaptabilité du système nerveux autonome, puisque cet appareil mesure à la base la variabilité cardiaque.

Il apparaît donc qu'il existe une forte variation de la déclaration des patients et que celle-ci peut être liée à une variabilité intrinsèque aux personnes quant à leur capacité d'évaluation de leur état de santé. Toutefois, cette variation peut également, au moins partiellement, être attribuée à une amélioration de la connaissance du patient sur son état de santé grâce à la consultation SALTO.

Un moment privilégié d'éducation à la santé de ces jeunes adultes

La cohorte des répondants pré-consultation, comme celle des consultants, n'était ni plus jeune, ni plus âgée que l'ensemble de la population éligible et l'âge au diagnostic n'influçait pas la participation ni à l'auto-questionnaire, ni à la consultation. Toutefois, notre étude s'adressait à un public relativement jeune et homogène puisque âgé de 18 à 39 ans avec une moyenne d'âge d'environ 27 ans.

Cette tranche d'âge correspond souvent à une période de prise d'autonomie dans la vie d'un jeune adulte, d'installation dans le monde actif, de détachement des parents qui géraient encore pour certains leur suivi médical, voire étaient les seuls à connaître l'existence de la maladie dans l'enfance. La consultation SALTO s'inscrit dans ce cas dans un schéma de prise en main par soi-même de sa santé pour le patient, et ainsi, en permettant un bilan complet permettant d'avoir de bonnes bases de connaissance sur leur propre histoire médicale, et en

indiquant les grandes lignes à suivre dans le futur, répond à un réel besoin et rassure le jeune adulte au moment opportun. Le cas échéant, cette consultation a été l'occasion de mettre en route une prise en charge en Affection Longue Durée des examens nécessaires au suivi selon les recommandations nationales de la SFCE.

Concernant ces fiches de recommandations de suivi par organe créées par la Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE), la quasi-totalité des personnes en ayant reçu au moins une ont déclaré les avoir lues. La grande majorité (86%) les ont trouvées utiles et ont dit avoir suivi les recommandations indiquées (71%). Ceci indique que la consultation de suivi à long terme peut être un réel outil de prévention des complications de santé à long terme, voire de l'apparition de cancers secondaires. Ainsi, près des trois-quarts des répondants ont déclaré avoir modifié leur hygiène de vie suite à la consultation SALTO. Le gain en morbidité, voire en années de vie chez ces jeunes adultes peut impliquer une économie en terme de santé publique qui justifierait d'être évaluée.

Pour d'autres, cette consultation est intervenue en période de construction de leur propre famille, avec toute l'interrogation qu'elle comporte quant à la capacité de procréation, voire au risque de transmission génétique à une descendance du cancer subi dans l'enfance. L'impact positif de la consultation de suivi à long terme adaptée à l'histoire précise de la maladie du patient dans de telles circonstances est indéniable, les sources d'informations pour ceux ayant perdu le contact avec le monde médical spécialisé dans les complications à long terme étant souvent inadaptées et source d'inquiétude inutile, comme les forums de discussion ou les sites plus ou moins bien renseignés sur internet.

Il est à noter que Klassen et al. ont tenté d'établir trois échelles permettant de mesurer le niveau de refus des anciens patients à un transfert du suivi de pédiatrie en médecine d'adulte [37].

Impact positif du point de vue du médecin traitant

Selon les résultats de l'enquête de satisfaction « Médecin traitant », même leur médecin généraliste semble ne pas être une source d'information parfaitement adaptée [144-147]. En effet, plus de la moitié des 106 médecins ayant répondu à cette enquête ont déclaré ne pas connaître les traitements exacts qu'avait reçu leur patient dans l'enfance et les trois-quarts se sont dits mal informés des complications à long terme liées à ces traitements. Par conséquent, 70% des médecins traitants ne faisaient aucun suivi particulier. La pertinence de l'existence de la consultation SALTO est là aussi démontrée puisque la majorité des médecins (61%) l'ont trouvée utile, ainsi que le compte-rendu détaillé associé, et 88% ont trouvé aidant

d'avoir un médecin référent hospitalier. En complément, 82% des médecins répondants ont jugé essentiel le fait que la consultation de suivi à long terme soit mixte et assurée à la fois par un oncologue pédiatre spécialiste du suivi à long terme et par un médecin interniste d'adulte.

Limites et points forts

Le recul important, à plus de 20 ans du diagnostic, est un point fort de notre étude. Egalement, le fait d'avoir revu les patients en consultation médicale et entretien psychologique, et de pouvoir avoir des résultats observés et pas seulement déclarés permet une meilleure observation de l'état de santé de ces jeunes adultes guéris d'un cancer.

Grâce au design de cette étude SALTO, il a même été possible de comparer les déclarations avant et après la consultation et de mettre en évidence l'aspect aléatoire du déclaratif en fonction temps.

Il est toutefois à noter que la différence de définition dans cette étude pour chaque type de séquelles analysé entre déclarée et observée ne permet une comparaison directe entre ces dernières, le champ de complications couvert par chacune des séquelles déclarées étant plus vaste que celui couvert par son homologue observée.

Par ailleurs, les faibles effectifs représentant parfois certaines catégories lors des analyses n'ont pas toujours permis de mettre en évidence une significativité des résultats.

Enfin, cette étude ayant été créée pour définir la faisabilité de la mise en place d'un suivi médical pour les jeunes adultes guéris d'un cancer dans l'enfance, aucun formulaire de recueil de données n'avait réellement été prévu pour mettre en évidence les séquelles nouvellement détectées grâce à cette consultation bilan. Ne sachant pas quelle est l'ancienneté de la séquelle constatée lors de l'observation médicale, il n'a pas été possible de définir ce qui relève d'une découverte diagnostic grâce à la consultation SALTO.

Perspectives

L'installation de « cliniques des séquelles » pérennes permettraient de ne pas perdre tout le profit obtenu par la réalisation rétrospective de l'étude SALTO. Ainsi, une demande de subvention est actuellement en cours auprès de la Ligue Nationale de Lutte contre le Cancer pour obtenir un budget permettant, au moins partiellement, de proposer la consultation SALTO aux patients diagnostiqués entre 1993 et 1999 en région Rhône-Alpes, ainsi que de revoir certaines patientes grâce à une subvention de la CEE obtenue dans le cadre d'une étude européenne sur la fertilité, la qualité de vie et les variations génétiques.

Afin d'optimiser ce suivi, il pourrait être utile de mieux cibler la population concernée. En effet, l'établissement d'un score de risque de complications à long terme, calculé sur la base des traitements reçus dans l'enfance (doses cumulées de chimiothérapie, doses et zone d'irradiation, type de chirurgie, doses de corticoïdes reçus...) pourrait permettre de hiérarchiser les dépenses en temps et en argent en favorisant les personnes nécessitant concrètement un suivi à long terme adapté, au vu de leur passé médical [148,149]. On pourrait aussi se servir de la mesure du SNA en temps qu'outil d'éducation thérapeutique pour prévenir les potentielles complications cardio-vasculaires, en proposant une activité physique adaptée. Il serait alors possible de proposer à ces patients des consultations régulières, tous les 2 ou 5 ans, pour assurer la détection précoce des symptômes d'éventuelles séquelles naissantes, et d'éviter les dépenses moins justifiées pour les patients n'ayant pas de risque particulier de complications, traités par chirurgie seule par exemple, tout en leur procurant des contacts adaptés pour répondre à leurs éventuelles questions, voire leur demander régulièrement de leurs nouvelles par questionnaire, simple courrier ou téléphone pour ne pas rompre le lien. De plus, basé sur la cohorte américaine CCSS, Nathan et al. ont déterminé que les comportements des jeunes survivants étaient à risque (tabac, alcool, sédentarité...) et que l'intervention d'un pair pouvait, à moindre coût, provoquer une amélioration leur hygiène de vie [150]. La mise en contact avec une association de personnes guéries telle que « Les Aguerris » ou « Jeunes Solidarité Cancer » pourrait avoir cet effet.

V. Conclusion

Les résultats de cette étude montrent que les jeunes adultes ayant survécu à un cancer dans l'enfance diagnostiqué entre 1987 et 1992 en région Rhône-Alpes-Auvergne, et ayant accepté de participer à l'étude SALTO, ont et déclarent avoir de nombreuses séquelles médicales. Un suivi spécialisé et adapté aux traitements reçus dans l'enfance semble nécessaire car répondant à une réelle demande de la part de cette population. Le modèle de suivi basé uniquement sur l'utilisation d'auto-questionnaires semble insuffisant en raison d'une grande variabilité des déclarations et d'un faible bénéfice pour le sujet.

Le suivi par consultation médicale mixte par un oncologue pédiatre et un interniste semble plébiscité à la fois par les patients eux-mêmes et leur médecin traitant, avec une récurrence d'environ tous les 2 ans pour les sujets les plus à risque et de 5 ans ou plus pour les

autres. L'adjonction d'une entrevue avec un psychologue semble justifiée au vu du taux de troubles psychiatriques présents chez ces jeunes et du manque de prise en charge préexistante.

Il a été mis en évidence également que la présence d'une capacité d'adaptation du système nerveux autonome altérée était en relation significative avec l'observation d'une séquelle cardiovasculaire chez le jeune adulte guéri d'un cancer pédiatrique. Ceci pose la question de la prise en charge par des séances de rééducation physique adaptée de ces jeunes adultes en accord avec leurs attentes, nécessitant une certaine modernisation du programme actuellement existant et une évolution vers la santé connectée.

En conclusion, la mise en place d'un système pérenne de suivi à long terme en région Rhône-Alpes-Auvergne semble justifiée et une étude SALTO-2 permettant de faire bénéficier de la consultation SALTO aux jeunes adultes chez lesquels un cancer de l'enfant a été diagnostiqué entre 1993 et 1999 est déjà en cours de création.

VI. Références

1. « InfoCancer - ARCAGY - GINECO – En Savoir Plus – Cancer – Le cancer en chiffres – Epidémiologie du cancer. » Consulté le 21 juillet 2015. <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/cancer/chiffres-du-cancer/epidemiologie-du-cancer.html>.
2. Berger, C., B. Trombert-Paviot, N. Mitton, D. Frappaz, C. Galambrun, D. Plantaz, S. Dupuis, et al. « [Childhood cancer incidence and survival rates in the Rhône-Alpes regional paediatric registry 1987-1999]. » *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie* 13, n° 2 (février 2006): 121-29. doi:10.1016/j.arcped.2005.10.022.
3. Freycon, Fernand, Béatrice Trombert-Paviot, **Léonie Casagranda**, Yves Bertrand, Dominique Plantaz, et Perrine Marec-Bérard. « Trends in Treatment-Related Deaths (TRDs) in Childhood Cancer and Leukemia over Time: A Follow-up of Patients Included in the Childhood Cancer Registry of the Rhône-Alpes Region in France (ARCERRA). » *Pediatric Blood & Cancer* 50, n° 6 (juin 2008): 1213-20. doi:10.1002/pbc.21506.
4. « Plaquette RNCE(4) - plaquette-RNCE.pdf. » Consulté le 21 juillet 2015. <http://rnce.inserm.fr/download/plaquette-RNCE.pdf>.
5. Pritchard-Jones, K., P. Kaatsch, E. Steliarova-Foucher, C. A. Stiller, et J. W. W. Coebergh. « Cancer in Children and Adolescents in Europe: Developments over 20 Years and Future Challenges. » *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 42, n° 13 (septembre 2006): 2183-90. doi:10.1016/j.ejca.2006.06.006.
6. Kaatsch, Peter. « Epidemiology of Childhood Cancer. » *Cancer Treatment Reviews* 36, n° 4 (juin 2010): 277-85. doi:10.1016/j.ctrv.2010.02.003.
7. Gatta, Gemma, Giulia Zigon, Riccardo Capocaccia, Jan Willem Coebergh, Emmanuel Desandes, Peter Kaatsch, Guido Pastore, Rafael Peris-Bonet, et Charles A. Stiller. « Survival of European Children and Young Adults with Cancer Diagnosed 1995–2002. » *European Journal of Cancer* 45, n° 6 (avril 2009): 992-1005. doi:10.1016/j.ejca.2008.11.042.
8. Lacour, Brigitte, Aurélie Guyot-Goubin, Sandra Guissou, Stéphanie Bellec, Emmanuel Désandes, et Jacqueline Clavel. « Incidence of Childhood Cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000-2004. » *European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)* 19, n° 3 (mai 2010): 173-81.

9. Lacour, Brigitte, et Jacqueline Clavel. « [Epidemiological aspects of childhood cancer]. » *La Revue Du Praticien* 64, n° 9 (novembre 2014): 1264-69.
10. Desandes, Emmanuel, Jacqueline Clavel, Claire Berger, Jean-Louis Bernard, Pascale Blouin, Lionel de Lumley, François Demeocq, et al. « Cancer Incidence among Children in France, 1990-1999. » *Pediatric Blood & Cancer* 43, n° 7 (décembre 2004): 749-57. doi:10.1002/pbc.20148.
11. Desandes, Emmanuel, Claire Berger, Isabelle Tron, François Demeocq, Stéphanie Bellec, Pascale Blouin, **Léonie Casagranda**, et al. « Childhood Cancer Survival in France, 1990-1999. » *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 44, n° 2 (janvier 2008): 205-15. doi:10.1016/j.ejca.2007.11.016.
12. Sommelet, Danièle, Jacqueline Clavel, et Brigitte Lacour. *Epidémiologie des cancers de l'enfant*. Springer Science & Business Media, 2009.
13. Arriagada, R., D. Averbeck, A. A. Dahl, S. Darby, S. Fosså, S. Friberg, C. Polgár, et F. de Vathaire. « OECI Workshop on Late Side-Effects of Cancer Treatments. » *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 45, n° 3 (février 2009): 354-59. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.005.
14. Berger, Claire, Béatrice Trombert-Paviot, **Léonie Casagranda**, Valérie Mialou, Didier Frappaz, Dominique Plantaz, Sophie Collardeau-Frachon, et Fernand Freycon. « Second Malignant Neoplasms Following Childhood Cancer: A Study of a Recent Cohort (1987-2004) from the Childhood Cancer Registry of the Rhône-Alpes Region (ARCERRA) in France. » *Pediatric Hematology and Oncology* 28, n° 5 (août 2011): 364-79. doi:10.3109/08880018.2011.562601.
15. Demoor-Goldschmidt, Charlotte, Chiraz Fayeche, Pauline Girard, et Dominique Plantaz. « [Secondary cancers: Incidence, risk factors and recommendations]. » *Bulletin Du Cancer* 102, n° 7-8 (août 2015): 656-64. doi:10.1016/j.bulcan.2015.03.011.
16. Dufour, C., O. Oberlin, et F. De Vathaire. « [Offspring of childhood cancer survivors]. » *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie* 17, n° 6 (juin 2010): 926-27. doi:10.1016/S0929-693X(10)70182-2.
17. Hjorth, Lars, Riccardo Haupt, Roderick Skinner, Desiree Grabow, Julianne Byrne, Sabine Karner, Gill Levitt, et al. « Survivorship after Childhood Cancer: PanCare: A European Network to Promote Optimal Long-Term Care. » *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 51, n° 10 (juillet 2015): 1203-11. doi:10.1016/j.ejca.2015.04.002.

18. Kopp, Lisa M, Puja Gupta, Luz Pelayo-Katsanis, Brenda Wittman, et Emmanuel Katsanis. « Late Effects in Adult Survivors of Pediatric Cancer: A Guide for the Primary Care Physician. » *The American Journal of Medicine* 125, n° 7 (juillet 2012): 636-41. doi:10.1016/j.amjmed.2012.01.013.
19. Meadows, A. T., B. Black, M. E. Nesbit, L. C. Strong, H. S. Nicholson, D. M. Green, D. M. Hays, et S. L. Lozowski. « Long-Term Survival. Clinical Care, Research, and Education. » *Cancer* 71, n° 10 Suppl (15 mai 1993): 3213-15.
20. Nathan, Paul C., Mark L. Greenberg, Kirsten K. Ness, Melissa M. Hudson, Ann C. Mertens, Martin C. Mahoney, James G. Gurney, et al. « Medical Care in Long-Term Survivors of Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. » *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 26, n° 27 (20 septembre 2008): 4401-9. doi:10.1200/JCO.2008.16.9607.
21. Oeffinger, Kevin C., et Melissa M. Hudson. « Long-Term Complications Following Childhood and Adolescent Cancer: Foundations for Providing Risk-Based Health Care for Survivors. » *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 54, n° 4 (août 2004): 208-36.
22. Plantaz, Dominique, Marie-Dominique Tabone, Claire Berger, Maryline Poirée, Stéphane Ducassou, et Gérard Michel. « [Long term follow-up after childhood cancer]. » *La Revue Du Praticien* 64, n° 9 (novembre 2014): 1284-89.
23. Robison, Leslie L., Daniel M. Green, Melissa Hudson, Anna T. Meadows, Ann C. Mertens, Roger J. Packer, Charles A. Sklar, Louise C. Strong, Yutaka Yasui, et Lonnie K. Zeltzer. « Long-Term Outcomes of Adult Survivors of Childhood Cancer. » *Cancer* 104, n° 11 Suppl (1 décembre 2005): 2557-64. doi:10.1002/cncr.21249.
24. Schwartz, C. L. « Long-Term Survivors of Childhood Cancer: The Late Effects of Therapy. » *The Oncologist* 4, n° 1 (1999): 45-54.
25. Trombert-Paviot, B., D. Frappaz, **L. Casagrande**, D. Plantaz, Y. Bertrand, J.-L. Stephan, C. Berger, et F. Freycon. « [Long term mortality of five-year survivors of childhood cancer in Rhône-Alpes region]. » *Revue D'épidémiologie Et De Santé Publique* 56, n° 6 (décembre 2008): 383-90. doi:10.1016/j.respe.2008.08.003.
26. Tukenova, Markhaba, Ibrahima Diallo, Mike Hawkins, Catherine Guibout, Eric Quiniou, Hélène Pacquement, Frederic Dhermain, Akhtar Shamsaldin, Odile Oberlin, et Florent de Vathaire. « Long-Term Mortality from Second Malignant Neoplasms in 5-Year Survivors of Solid Childhood Tumors: Temporal Pattern of Risk according to Type of Treatment. » *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication*

- of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 19, n° 3 (mars 2010): 707-15. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-1156.
27. Levitt, Gill. « Renal Tumours: Long-Term Outcome. » *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)* 27, n° 6 (juin 2012): 911-16. doi:10.1007/s00467-011-1998-3.
28. Le Deley, Marie-Cécile, Thierry Leblanc, Akthar Shamsaldin, Marie-Anne Raquin, Brigitte Lacour, Danièle Sommelet, Agnès Chompret, et al. « Risk of Secondary Leukemia after a Solid Tumor in Childhood according to the Dose of Epipodophyllotoxins and Anthracyclines: A Case-Control Study by the Société Française d'Oncologie Pédiatrique. » *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 21, n° 6 (15 mars 2003): 1074-81.
29. Le Vu, B., F. de Vathaire, A. Shamsaldin, M. M. Hawkins, E. Grimaud, C. Hardiman, I. Diallo, et al. « Radiation Dose, Chemotherapy and Risk of Osteosarcoma after Solid Tumours during Childhood. » *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 77, n° 3 (29 juillet 1998): 370-77.
30. van de Poll-Franse, Lonneke V., Nicole Horevoorts, Mies van Eenbergen, Johan Denollet, Jan Anne Roukema, Neil K. Aaronson, Ad Vingerhoets, et al. « The Patient Reported Outcomes Following Initial Treatment and Long Term Evaluation of Survivorship Registry: Scope, Rationale and Design of an Infrastructure for the Study of Physical and Psychosocial Outcomes in Cancer Survivorship Cohorts. » *European Journal of Cancer* 47, n° 14 (septembre 2011): 2188-94. doi:10.1016/j.ejca.2011.04.034.
31. Winther, Jeanette F., Line Kenborg, Julianne Byrne, Lars Hjorth, Peter Kaatsch, Leontien C. M. Kremer, Claudia E. Kuehni, et al. « Childhood Cancer Survivor Cohorts in Europe. » *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)* 54, n° 5 (mai 2015): 655-68. doi:10.3109/0284186X.2015.1008648.
32. Zhang, Yang, Maria F Lorenzi, Karen Goddard, John J Spinelli, Carolyn Gotay, et Mary L McBride. « Late Morbidity Leading to Hospitalization among 5-Year Survivors of Young Adult Cancer: A Report of the Childhood, Adolescent and Young Adult Cancer Survivors Research Program. » *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 134, n° 5 (1 mars 2014): 1174-82. doi:10.1002/ijc.28453.

33. Aslett, Helen, Gill Levitt, Alison Richardson, et Faith Gibson. « A Review of Long-Term Follow-up for Survivors of Childhood Cancer. » *European Journal of Cancer* 43, n° 12 (août 2007): 1781-90. doi:10.1016/j.ejca.2007.04.009.
34. Bhatia, Smita, et Anna T. Meadows. « Long-Term Follow-up of Childhood Cancer Survivors: Future Directions for Clinical Care and Research. » *Pediatric Blood & Cancer* 46, n° 2 (février 2006): 143-48. doi:10.1002/pbc.20613.
35. Friedman, Debra L., David R. Freyer, et Gill A. Levitt. « Models of Care for Survivors of Childhood Cancer. » *Pediatric Blood & Cancer* 46, n° 2 (février 2006): 159-68. doi:10.1002/pbc.20611.
36. Hawkins, Michael M., et Leslie L. Robison. « Importance of Clinical and Epidemiological Research in Defining the Long-Term Clinical Care of Pediatric Cancer Survivors. » *Pediatric Blood & Cancer* 46, n° 2 (février 2006): 174-78. doi:10.1002/pbc.20609.
37. Klassen, Anne F., Zahava R.S. Rosenberg-Yunger, Norma M. D'Agostino, Stefan J. Cano, Ronald Barr, Iqra Syed, Leeat Granek, Mark L. Greenberg, David Dix, et Paul C. Nathan. « The Development of Scales to Measure Childhood Cancer Survivors' Readiness for Transition to Long-Term Follow-up Care as Adults. » *Health Expectations*, juillet 2014, n/a - n/a. doi:10.1111/hex.12241.
38. Landier, Wendy, Smita Bhatia, Debra A. Eshelman, Katherine J. Forte, Teresa Sweeney, Allison L. Hester, Joan Darling, et al. « Development of Risk-Based Guidelines for Pediatric Cancer Survivors: The Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. » *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 22, n° 24 (15 décembre 2004): 4979-90. doi:10.1200/JCO.2004.11.032.
39. Nathan, P. C., J. S. Ford, T. O. Henderson, M. M. Hudson, K. M. Emmons, J. N. Casillas, E. A. Lown, K. K. Ness, et K. C. Oeffinger. « Health Behaviors, Medical Care, and Interventions to Promote Healthy Living in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. » *Journal of Clinical Oncology* 27, n° 14 (10 mai 2009): 2363-73. doi:10.1200/JCO.2008.21.1441.
40. van Laar, M., A. Glaser, R. S. Phillips, R. G. Feltbower, et D. P. Stark. « The Impact of a Managed Transition of Care upon Psychosocial Characteristics and Patient Satisfaction in a Cohort of Adult Survivors of Childhood Cancer: Impact of Transition

- of Care on Adult Survivors of Childhood Cancer. » *Psycho-Oncology* 22, n° 9 (septembre 2013): 2039-45. doi:10.1002/pon.3248.
41. Brewster, D H, D Clark, L Hopkins, J Bauer, S H Wild, A B Edgar, et W H Wallace. « Subsequent Hospitalisation Experience of 5-Year Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer in Scotland: A Population Based, Retrospective Cohort Study. » *British Journal of Cancer*, 24 décembre 2013. doi:10.1038/bjc.2013.788.
42. Moskowitz, Chaya S., et Kevin C. Oeffinger. « Predicting Adverse Health Outcomes in Long-Term Survivors of a Childhood Cancer. » *Children (Basel, Switzerland)* 1, n° 2 (septembre 2014): 63-73. doi:10.3390/children1020063.
43. de Vathaire, F., M. Hawkins, S. Campbell, O. Oberlin, M. A. Raquin, J. Y. Schlienger, A. Shamsaldin, et al. « Second Malignant Neoplasms after a First Cancer in Childhood: Temporal Pattern of Risk according to Type of Treatment. » *British Journal of Cancer* 79, n° 11-12 (avril 1999): 1884-93. doi:10.1038/sj.bjc.6690300.
44. Dumas, A., I. Cailbault, C. Perrey, O. Oberlin, F. De Vathaire, et P. Amiel. « Educational Trajectories after Childhood Cancer: When Illness Experience Matters. » *Social Science & Medicine (1982)* 135 (juin 2015): 67-74. doi:10.1016/j.socscimed.2015.04.031.
45. Hjern, Anders, Frank Lindblad, et Krister K. Boman. « Disability in Adult Survivors of Childhood Cancer: A Swedish National Cohort Study. » *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25, n° 33 (20 novembre 2007): 5262-66. doi:10.1200/JCO.2007.12.3802.
46. Freycon, Fernand, Béatrice Trombert-Paviot, **Léonie Casagranda**, Didier Frappaz, Valérie Mialou, Corinne Armari-Alla, Frederic Gomez, et al. « Academic Difficulties and Occupational Outcomes of Adult Survivors of Childhood Leukemia Who Have Undergone Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Fractionated Total Body Irradiation Conditioning. » *Pediatric Hematology and Oncology* 31, n° 3 (avril 2014): 225-36. doi:10.3109/08880018.2013.829541.
47. Freycon, Fernand, Beatrice Trombert-Paviot, **Leonie Casagranda**, Valerie Mialou, Pascale Berlier, Claire Berger, Corinne Armari-Alla, et al. « Final Height and Body Mass Index after Fractionated Total Body Irradiation and Allogeneic Stem Cell Transplantation in Childhood Leukemia. » *Pediatric Hematology and Oncology* 29, no 4 (mai 2012): 313-21. doi:10.3109/08880018.2012.666781.

48. Thomas-Teinturier, Cécile, Rodrigue Sétchéou Allodji, Ekaterina Svetlova, Marie-Alix Frey, Odile Oberlin, Anne-Elodie Millischer, Sylvie Epelboin, et al. « Ovarian Reserve after Treatment with Alkylating Agents during Childhood. » *Human Reproduction (Oxford, England)* 30, n° 6 (juin 2015): 1437-46. doi:10.1093/humrep/dev060.
49. Thomas-Teinturier, Cécile, Chiraz El Fayeche, Odile Oberlin, Hélène Pacquement, Nadia Haddy, Martine Labbé, Cristina Veres, Catherine Guibout, Ibrahima Diallo, et Florent De Vathaire. « Age at Menopause and Its Influencing Factors in a Cohort of Survivors of Childhood Cancer: Earlier but Rarely Premature. » *Human Reproduction (Oxford, England)* 28, n° 2 (février 2013): 488-95. doi:10.1093/humrep/des391.
50. Freycon, Fernand, Béatrice Trombert-Paviot, **Léonie Casagrande**, Pascale Berlier, Yves Bertrand, Dominique Plantaz, Jean-Louis Stephan, Claire Berger, et Childhood Cancer Registry of the Rhône-Alpes Region Group. « Age at Birth of First Child and Fecundity of Women Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia (1987-2007): A Study of the Childhood Cancer Registry of the Rhône-Alpes Region in France (ARCERRA). » *Pediatric Hematology and Oncology* 32, n° 4 (mai 2015): 273-83. doi:10.3109/08880018.2015.1020178.
51. Ridola, Vita, Oumaya Fawaz, Françoise Aubier, Christophe Bergeron, Florent de Vathaire, Fabienne Pichon, Daniel Orbach, et al. « Testicular Function of Survivors of Childhood Cancer: A Comparative Study between Ifosfamide- and Cyclophosphamide-Based Regimens. » *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 45, n° 5 (mars 2009): 814-18. doi:10.1016/j.ejca.2009.01.002.
52. Allard, Aurore, Nadia Haddy, Marie-Cécile Le Deley, Carole Rubino, Mathilde Lassalle, Akhtar Samsaldin, Eric Quiniou, et al. « Role of Radiation Dose in the Risk of Secondary Leukemia after a Solid Tumor in Childhood Treated between 1980 and 1999. » *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 78, n° 5 (1 décembre 2010): 1474-82. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.09.032.
53. Diallo, Ibrahima, Nadia Haddy, Elisabeth Adjadj, Akhtar Samand, Eric Quiniou, Jean Chavaudra, Iannis Alziar, et al. « Frequency Distribution of Second Solid Cancer Locations in Relation to the Irradiated Volume among 115 Patients Treated for Childhood Cancer. » *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 74, n° 3 (1 juillet 2009): 876-83. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.01.040.
54. Guérin, Sylvie, Mike Hawkins, Akhtar Shamsaldin, Catherine Guibout, Ibrahima Diallo, Odile Oberlin, Laurence Brugières, et Florent de Vathaire. « Treatment-

- Adjusted Predisposition to Second Malignant Neoplasms after a Solid Cancer in Childhood: A Case-Control Study. » *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 25, n° 19 (1 juillet 2007): 2833-39. doi:10.1200/JCO.2006.09.6719.
55. Guibout, Catherine, Elisabeth Adjadj, Carole Rubino, Akthar Shamsaldin, Emmanuel Grimaud, Mike Hawkins, Marie-Christine Mathieu, et al. « Malignant Breast Tumors after Radiotherapy for a First Cancer during Childhood. » *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23, n° 1 (1 janvier 2005): 197-204. doi:10.1200/JCO.2005.06.225.
56. Haddy, Nadia, Marie Cécile Le Deley, Akhtar Samand, Ibrahima Diallo, Sylvie Guérin, Catherine Guibout, Odile Oberlin, Mike Hawkins, Jean-Michel Zucker, et Florent de Vathaire. « Role of Radiotherapy and Chemotherapy in the Risk of Secondary Leukaemia after a Solid Tumour in Childhood. » *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 42, n° 16 (novembre 2006): 2757-64. doi:10.1016/j.ejca.2006.05.034.
57. Haddy, Nadia, Laurence Tartier, Serge Koscielny, Elisabeth Adjadj, Carole Rubino, Laurence Brugières, Hélène Pacquement, et al. « Repair of Ionizing Radiation-Induced DNA Damage and Risk of Second Cancer in Childhood Cancer Survivors. » *Carcinogenesis* 35, n° 8 (août 2014): 1745-49. doi:10.1093/carcin/bgu077.
58. Tukenova, Markhaba, Ibrahima Diallo, Harald Anderson, Mike Hawkins, Stanislaw Garwicz, Risto Sankila, Chiraz El Fayech, et al. « Second Malignant Neoplasms in Digestive Organs after Childhood Cancer: A Cohort-Nested Case-Control Study. » *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 82, n° 3 (1 mars 2012): e383-90. doi:10.1016/j.ijrobp.2011.05.069.
59. Oberlin, Odile, Oumaya Fawaz, Annie Rey, Patrick Niaudet, Vita Ridola, Daniel Orbach, Christophe Bergeron, et al. « Long-Term Evaluation of Ifosfamide-Related Nephrotoxicity in Children. » *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27, n° 32 (10 novembre 2009): 5350-55. doi:10.1200/JCO.2008.17.5257.
60. Bergeron, C., L. Dubourg, P. Chastagner, F. Mechinaud, E. Plouvier, A. S. Desfachelles, F. Dusol, et al. « Long-Term Renal and Hearing Toxicity of Carboplatin in Infants Treated for Localized and Unresectable Neuroblastoma: Results of the SFOP NBL90 Study. » *Pediatric Blood & Cancer* 45, n° 1 (juillet 2005): 32-36. doi:10.1002/pbc.20379.

61. de Vathaire, F., C. Hardiman, A. Shamsaldin, S. Campbell, E. Grimaud, M. Hawkins, M. Raquin, et al. « Thyroid Carcinomas after Irradiation for a First Cancer during Childhood. » *Archives of Internal Medicine* 159, n° 22 (13 décembre 1999): 2713-19.
62. Veiga, Lene H. S., Jay H. Lubin, Harald Anderson, Florent de Vathaire, Margaret Tucker, Parveen Bhatti, Arthur Schneider, et al. « A Pooled Analysis of Thyroid Cancer Incidence Following Radiotherapy for Childhood Cancer. » *Radiation Research* 178, n° 4 (octobre 2012): 365-76.
63. Sassolas, Geneviève, Zakia Hafdi-Nejjari, **Léonie Casagrande**, Claire Berger, Claire Bournaud, Myriam Decaussin-Petrucci, Nicole Berger, et Françoise Borson-Chazot. « Thyroid Cancers in Children, Adolescents, and Young Adults with and without a History of Childhood Exposure to Therapeutic Radiation for Other Cancers. » *Thyroid: Official Journal of the American Thyroid Association* 23, n° 7 (juillet 2013): 805-10. doi:10.1089/thy.2011.0370.
64. Schlumberger, M., S. Chevillard, K. Ory, C. Dupuy, B. Le Guen, et F. de Vathaire. « [Thyroid cancer following exposure to ionising radiation]. » *Cancer Radiothérapie: Journal De La Société Française De Radiothérapie Oncologique* 15, n° 5 (août 2011): 394-99. doi:10.1016/j.canrad.2011.05.002.
65. Kovalchik, Stephanie A., Cécile M. Ronckers, Lene H. S. Veiga, Alice J. Sigurdson, Peter D. Inskip, Florent de Vathaire, Charles A. Sklar, et al. « Absolute Risk Prediction of Second Primary Thyroid Cancer among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. » *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31, n° 1 (1 janvier 2013): 119-27. doi:10.1200/JCO.2012.41.8996.
66. Haddy, Nadia, Chiraz El-Fayech, Catherine Guibout, Elisabeth Adjadj, Cécile Thomas-Teinturier, Odile Oberlin, Cristina Veres, et al. « Thyroid Adenomas after Solid Cancer in Childhood. » *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 84, n° 2 (1 octobre 2012): e209-15. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.03.044.
67. Chemaitilly, Wassim, et Melissa M Hudson. « Update on Endocrine and Metabolic Therapy-Related Late Effects Observed in Survivors of Childhood Neoplasia. » *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity* 21, n° 1 (février 2014): 71-76. doi:10.1097/MED.0000000000000029.
68. de Vathaire, Florent, Chiraz El-Fayech, Faten Fedhila Ben Ayed, Nadia Haddy, Catherine Guibout, David Winter, Cécile Thomas-Teinturier, et al. « Radiation Dose to the Pancreas and Risk of Diabetes Mellitus in Childhood Cancer Survivors: A

- Retrospective Cohort Study.» *The Lancet. Oncology* 13, n° 10 (octobre 2012): 1002-10. doi:10.1016/S1470-2045(12)70323-6.
69. Girard, Pauline, Pascal Auquier, Vincent Barlogis, Audrey Contet, Maryline Poiree, François Demeocq, Julie Berbis, et al. « Symptomatic Osteonecrosis in Childhood Leukemia Survivors: Prevalence, Risk Factors and Impact on Quality of Life in Adulthood. » *Haematologica* 98, n° 7 (juillet 2013): 1089-97. doi:10.3324/haematol.2012.081265.
70. Huang, Tseng Tien, Yan Chen, Andrew C Dietz, Yutaka Yasui, Sarah S Donaldson, Dennis C Stokes, Marilyn Stovall, et al. « Pulmonary Outcomes in Survivors of Childhood Central Nervous System Malignancies: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. » *Pediatric Blood & Cancer* 61, n° 2 (février 2014): 319-25. doi:10.1002/psc.24819.
71. Barlogis, Vincent, Pascal Auquier, Yves Bertrand, Pascal Chastagner, Dominique Plantaz, Maryline Poiree, Justyna Kanold, et al. « Late Cardiomyopathy in Childhood Acute Myeloid Leukemia Survivors: A Study from the L.E.A. Program. » *Haematologica* 100, n° 5 (mai 2015): e186-89. doi:10.3324/haematol.2014.116574
72. Guldner, Laurence, Nadia Haddy, François Pein, Ibrahima Diallo, Akthar Shamsaldin, Michel Dahan, Jérôme Lebidois, et al. « Radiation Dose and Long Term Risk of Cardiac Pathology Following Radiotherapy and Anthracyclin for a Childhood Cancer. » *Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology* 81, n° 1 (octobre 2006): 47-56. doi:10.1016/j.radonc.2006.08.020.
73. Tukenova, Markhaba, Catherine Guibout, Odile Oberlin, Françoise Doyon, Abdeddahir Mousannif, Nadia Haddy, Sylvie Guérin, et al. « Role of Cancer Treatment in Long-Term Overall and Cardiovascular Mortality after Childhood Cancer. » *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, n° 8 (10 mars 2010): 1308-15. doi:10.1200/JCO.2008.20.2267.
74. Pein, François, Laurence Iserin, Florent de Vathaire, et Jean Lemerle. « [Cardiac toxicity of cancer treatment regimes in children and adolescents: physiopathology, clinical data and the paediatric oncologist's point of view]. » *Bulletin Du Cancer* 91 Suppl 3 (novembre 2004): 185-91.
75. Pein, F., O. Sakiroglu, M. Dahan, J. Lebidois, P. Merlet, A. Shamsaldin, E. Villain, F. de Vathaire, D. Sidi, et O. Hartmann. « Cardiac Abnormalities 15 Years and More after Adriamycin Therapy in 229 Childhood Survivors of a Solid Tumour at the

- Institut Gustave Roussy. » *British Journal of Cancer* 91, n° 1 (5 juillet 2004): 37-44. doi:10.1038/sj.bjc.6601904. Mulrooney, Daniel A., Mark W. Yeazel, Toana Kawashima, Ann C. Mertens, Pauline Mitby, Marilyn Stovall, Sarah S. Donaldson, et al. « Cardiac Outcomes in a Cohort of Adult Survivors of Childhood and Adolescent Cancer: Retrospective Analysis of the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. » *BMJ (Clinical Research Ed.)* 339 (2009): b4606.
76. Hirvonen, H. E., T. T. Salmi, E. Heinonen, K. J. Antila, et I. A. Välimäki. « Vincristine Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia Induces Transient Autonomic Cardioneuropathy. » *Cancer* 64, n° 4 (15 août 1989): 801-5.
77. Postma, A., N. J. Elzenga, J. Haaksma, M. J. M. Schasfoort-Van Leeuwen, W. A. Kamps, et M. Th E. Bink-Boelkens. « Cardiac Status in Bone Tumor Survivors up to Nearly 19 Years after Treatment with Doxorubicin: A Longitudinal Study. » *Medical and Pediatric Oncology* 39, n° 2 (août 2002): 86-92. doi:10.1002/mpo.10074.
78. Haddy, Nadia, Abdeddahir Mousannif, Markhaba Tukenova, Catherine Guibout, Jacques Grill, Frédéric Dhermain, Hélène Pacquement, et al. « Relationship between the Brain Radiation Dose for the Treatment of Childhood Cancer and the Risk of Long-Term Cerebrovascular Mortality. » *Brain: A Journal of Neurology* 134, n° Pt 5 (mai 2011): 1362-72. doi:10.1093/brain/awr071.
79. Horwitz, Meryl, Pascal Auquier, Vincent Barlogis, Audrey Contet, Maryline Poiree, Justyna Kanold, Yves Bertrand, et al. « Incidence and Risk Factors for Cataract after Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Childhood Leukaemia: An LEA Study. » *British Journal of Haematology* 168, n° 4 (février 2015): 518-25. doi:10.1111/bjh.13148.
80. Brown, Ronald T., Avi Madan-Swain, et Richard Lambert. « Posttraumatic Stress Symptoms in Adolescent Survivors of Childhood Cancer and Their Mothers. » *Journal of Traumatic Stress* 16, n° 4 (août 2003): 309-18. doi:10.1023/A:1024465415620.
81. Kurtz, Brian P., et Annah N. Abrams. « Psychiatric Aspects of Pediatric Cancer. » *Pediatric Clinics of North America* 58, n° 4 (août 2011): 1003-23, xii. doi:10.1016/j.pcl.2011.06.009.
82. Gianinazzi, Micol E, Corina S Rueegg, Nicolas X von der Weid, Felix K Niggli, Claudia E Kuehni, Gisela Michel, et Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG). « Mental Health-Care Utilization in Survivors of Childhood Cancer and Siblings: The Swiss Childhood Cancer Survivor Study. » *Supportive Care in Cancer: Official*

- Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 22, n° 2 (février 2014): 339-49. doi:10.1007/s00520-013-1976-3.
83. O'Malley, J. E., G. Koocher, D. Foster, et L. Slavin. « Psychiatric Sequelae of Surviving Childhood Cancer. » *The American Journal of Orthopsychiatry* 49, n° 4 (octobre 1979): 608-16.
84. Dieluweit, U., D. C. M. Seitz, T. Besier, K.-M. Debatin, D. Grabow, P. Kaatsch, et L. Goldbeck. « Utilization of Psychosocial Care and Oncological Follow-up Assessments among German Long-Term Survivors of Cancer with Onset during Adolescence. » *Klinische Pädiatrie* 223, n° 3 (mai 2011): 152-58. doi:10.1055/s-0031-1271779.
85. Apter, Alan, Ilana Farbstein, et Isaac Yaniv. « Psychiatric Aspects of Pediatric Cancer. » *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 12, n° 3 (juillet 2003): 473-92, vii.
86. Taylor, N., K. Absolom, J. Snowden, C. Eiser, et Late Effects Group Sheffield. « Need for Psychological Follow-up among Young Adult Survivors of Childhood Cancer. » *European Journal of Cancer Care* 21, n° 1 (janvier 2012): 52-58. doi:10.1111/j.1365-2354.2011.01281.x.
87. Eiser, C., J. J. Hill, et Y. H. Vance. « Examining the Psychological Consequences of Surviving Childhood Cancer: Systematic Review as a Research Method in Pediatric Psychology. » *Journal of Pediatric Psychology* 25, n° 6 (septembre 2000): 449-60.
88. Alderfer, Melissa A., Avital Cnaan, Rachel A. Annunziato, et Anne E. Kazak. « Patterns of Posttraumatic Stress Symptoms in Parents of Childhood Cancer Survivors. » *Journal of Family Psychology: JFP: Journal of the Division of Family Psychology of the American Psychological Association (Division 43)* 19, n° 3 (septembre 2005): 430-40. doi:10.1037/0893-3200.19.3.430.
89. Alderfer, Melissa A., Neha Navsaria, et Anne E. Kazak. « Family Functioning and Posttraumatic Stress Disorder in Adolescent Survivors of Childhood Cancer. » *Journal of Family Psychology: JFP: Journal of the Division of Family Psychology of the American Psychological Association (Division 43)* 23, n° 5 (octobre 2009): 717-25. doi:10.1037/a0015996.
90. Ozono, Shuichi, Toshinari Saeki, Tomoyuki Mantani, Akiko Ogata, Hitoshi Okamura, et Shigeto Yamawaki. « Factors Related to Posttraumatic Stress in Adolescent Survivors of Childhood Cancer and Their Parents. » *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 15, n° 3 (mars 2007): 309-17. doi:10.1007/s00520-006-0139-1.

91. Taïeb, Olivier, Marie Rose Moro, Thierry Baubet, Anne Revah-Lévy, et Martine F. Flament. « Posttraumatic Stress Symptoms after Childhood Cancer. » *European Child & Adolescent Psychiatry* 12, n° 6 (décembre 2003): 255-64. doi:10.1007/s00787-003-0352-0.
92. Recklitis, Christopher J., Lisa R. Diller, Xiaochun Li, Julie Najita, Leslie L. Robison, et Lonnie Zeltzer. « Suicide Ideation in Adult Survivors of Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. » *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, n° 4 (1 février 2010): 655-61. doi:10.1200/JCO.2009.22.8635.
93. Brinkman, Tara M., Cori C. Liptak, Brian L. Delaney, Christine A. Chordas, Anna C. Muriel, et Peter E. Manley. « Suicide Ideation in Pediatric and Adult Survivors of Childhood Brain Tumors. » *Journal of Neuro-Oncology* 113, n° 3 (juillet 2013): 425-32. doi:10.1007/s11060-013-1130-6.
94. Lown, E. Anne, Robert Goldsby, Ann C. Mertens, Thomas Greenfield, Jason Bond, John Whitton, Rachael Korcha, Leslie L. Robison, et Lonnie K. Zeltzer. « Alcohol Consumption Patterns and Risk Factors among Childhood Cancer Survivors Compared to Siblings and General Population Peers. » *Addiction (Abingdon, England)* 103, n° 7 (juillet 2008): 1139-48. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02242.x.
95. Rebholz, Cornelia E., Claudia E. Kuehni, Marie-Pierre F. Strippoli, Corina S. Rueegg, Gisela Michel, Heinz Hengartner, Eva Bergstraesser, Nicolas X. von der Weid, et Swiss Pediatric Oncology Group (SPOG). « Alcohol Consumption and Binge Drinking in Young Adult Childhood Cancer Survivors. » *Pediatric Blood & Cancer* 58, n° 2 (février 2012): 256-64. doi:10.1002/pbc.23289.
96. Frobisher, Clare, Emma R. Lancashire, Raoul C. Reulen, David L. Winter, Michael C. G. Stevens, Michael M. Hawkins, et British Childhood Cancer Survivor Study. « Extent of Alcohol Consumption among Adult Survivors of Childhood Cancer: The British Childhood Cancer Survivor Study. » *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 19, n° 5 (mai 2010): 1174-84. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0006.
97. Lund, Lasse Wegener, Jeanette F. Winther, Susanne O. Dalton, Luise Cederkvist, Pia Jeppesen, Isabelle Deltour, Marie Hargreave, et al. « Hospital Contact for Mental Disorders in Survivors of Childhood Cancer and Their Siblings in Denmark: A

- Population-Based Cohort Study. » *The Lancet. Oncology* 14, n° 10 (septembre 2013): 971-80. doi:10.1016/S1470-2045(13)70351-6.
98. Ross, Lone, Christoffer Johansen, Susanne Oksbjerg Dalton, Lene Mellemkjaer, Lars H. Thomassen, Preben Bo Mortensen, et Jørgen H. Olsen. « Psychiatric Hospitalizations among Survivors of Cancer in Childhood or Adolescence. » *The New England Journal of Medicine* 349, n° 7 (14 août 2003): 650-57. doi:10.1056/NEJMoa022672.
99. Michel, Gisela, Cornelia E. Rebholz, Nicolas X. von der Weid, Eva Bergstraesser, et Claudia E. Kuehni. « Psychological Distress in Adult Survivors of Childhood Cancer: The Swiss Childhood Cancer Survivor Study. » *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28, n° 10 (1 avril 2010): 1740-48. doi:10.1200/JCO.2009.23.4534.
100. Zebrack, Brad J., Lonnie K. Zeltzer, John Whitton, Ann C. Mertens, Lorrie Odom, Roger Berkow, et Leslie L. Robison. « Psychological Outcomes in Long-Term Survivors of Childhood Leukemia, Hodgkin's Disease, and Non-Hodgkin's Lymphoma: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. » *Pediatrics* 110, n° 1 Pt 1 (juillet 2002): 42-52.
101. Stam, H., M. A. Grootenhuis, et B. F. Last. « Social and Emotional Adjustment in Young Survivors of Childhood Cancer. » *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 9, n° 7 (octobre 2001): 489-513.
102. Bagur, J., C. Massoubre, **L. Casagrande**, C. Faure-Conter, B. Trombert-Paviot, et C. Berger. « Psychiatric Disorders in 130 Survivors of Childhood Cancer: Preliminary Results of a Semi-Standardized Interview. » *Pediatric Blood & Cancer* 62, n° 5 (mai 2015): 847-53. doi:10.1002/pbc.25425.
103. Benadiba, Joy, Gérard Michel, Pascal Auquier, Pascal Chastagner, Justyna Kanold, Marilyn Poirée, Dominique Plantaz, et al. « Health Status and Quality of Life of Long-Term Survivors of Childhood Acute Leukemia: The Impact of Central Nervous System Irradiation. » *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 37, n° 2 (mars 2015): 109-16. doi:10.1097/MPH.0000000000000209.
104. Berbis, Julie, Gérard Michel, Pascal Chastagner, Nicolas Sirvent, François Demeocq, Dominique Plantaz, Vincent Barlogis, et al. « A French Cohort of Childhood Leukemia Survivors: Impact of Hematopoietic Stem Cell Transplantation on Health Status and Quality of Life. » *Biology of Blood and Marrow*

- Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* 19, n° 7 (juillet 2013): 1065-72. doi:10.1016/j.bbmt.2013.04.015.
105. Chaume, A.-G., C. Berger, et P. Cathébras. « [Sequelae and quality of life in young adult survivors of childhood cancer]. » *La Revue De Médecine Interne / Fondée ... Par La Société Nationale Française De Médecine Interne* 28, n° 7 (juillet 2007): 450-57. doi:10.1016/j.revmed.2007.02.005.
106. Leisenring, Wendy M., Ann C. Mertens, Gregory T. Armstrong, Marilyn A. Stovall, Joseph P. Neglia, Jennifer Q. Lancot, John D. Boice, John A. Whitton, et Yutaka Yasui. « Pediatric Cancer Survivorship Research: Experience of the Childhood Cancer Survivor Study. » *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 27, n° 14 (10 mai 2009): 2319-27. doi:10.1200/JCO.2008.21.1813.
107. Taylor, Naomi, Kate Absolom, Gisela Michel, Tanya Urquhart, Mary Gerrard, Anna Jenkins, Vicki Lee, Ajay Vora, et Christine Eiser. « Comparison of Self-Reported Late Effects with Medical Records among Survivors of Childhood Cancer. » *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 46, n° 6 (avril 2010): 1069-78. doi:10.1016/j.ejca.2010.01.022.
- 108. Casagrande Léonie, Béatrice Trombert-Paviot, Cécile Faure-Conter, Yves Bertrand, Dominique Plantaz, et Claire Berger. « Self-Reported and Record-Collected Late Effects in Long-Term Survivors of Childhood Cancer: A Population-Based Cohort Study of the Childhood Cancer Registry of the Rhône-Alpes Region (ARCERRA). » *Pediatric Hematology and Oncology* 30, n° 3 (avril 2013): 195-207. doi:10.3109/08880018.2013.772682.**
109. Heirs, Morag, Sara Suekarran, Russell Slack, Kate Light, Faith Gibson, Adam Glaser, Mike Hawkins, et Robert Phillips. « A Systematic Review of Models of Care for the Follow-up of Childhood Cancer Survivors. » *Pediatric Blood & Cancer* 60, n° 3 (mars 2013): 351-56. doi:10.1002/pbc.24253.
110. Friedman, Debra L., David R. Freyer, et Gill A. Levitt. « Models of Care for Survivors of Childhood Cancer. » *Pediatric Blood & Cancer* 46, n° 2 (février 2006): 159-68. doi:10.1002/pbc.20611.
111. Skinner, Roderick, W. Hamish B. Wallace, Gill A. Levitt, et UK Children's Cancer Study Group Late Effects Group. « Long-Term Follow-up of People Who Have Survived Cancer during Childhood. » *The Lancet. Oncology* 7, n° 6 (juin 2006): 489-98. doi:10.1016/S1470-2045(06)70724-0.

112. van Laar, M., A. Glaser, R. S. Phillips, R. G. Feltbower, et D. P. Stark. « The Impact of a Managed Transition of Care upon Psychosocial Characteristics and Patient Satisfaction in a Cohort of Adult Survivors of Childhood Cancer: Impact of Transition of Care on Adult Survivors of Childhood Cancer. » *Psycho-Oncology* 22, n° 9 (septembre 2013): 2039-45. doi:10.1002/pon.3248.
113. Robison, Leslie L., Ann C. Mertens, John D. Boice, Norman E. Breslow, Sarah S. Donaldson, Daniel M. Green, Frederic P. Li, et al. « Study Design and Cohort Characteristics of the Childhood Cancer Survivor Study: A Multi-Institutional Collaborative Project. » *Medical and Pediatric Oncology* 38, n° 4 (avril 2002): 229-39.
114. Robison, Leslie L., Gregory T. Armstrong, John D. Boice, Eric J. Chow, Stella M. Davies, Sarah S. Donaldson, Daniel M. Green, et al. « The Childhood Cancer Survivor Study: A National Cancer Institute–Supported Resource for Outcome and Intervention Research. » *Journal of Clinical Oncology* 27, n° 14 (5 octobre 2009): 2308-18. doi:10.1200/JCO.2009.22.3339.
115. Steele, Jeanne R, Melanie Wall, Nicholas Salkowski, Pauline Mitby, Toana Kawashima, Mark W Yeazel, Melissa M Hudson, Leslie L Robison, et Ann C Mertens. « Predictors of Risk-Based Medical Follow-up: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. » *Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice* 7, n° 3 (septembre 2013): 379-91. doi:10.1007/s11764-013-0280-z.
116. Berger, Claire, Chiraz El Fayeche, Hélène Pacquement, Charlotte Demoor-Goldschmidt, Stéphane Ducassou, Sophie Ansoborlo, et Anne-Sophie Defachelles. « Objectifs et organisation de la surveillance à long terme après un cancer dans l'enfance. » *Bulletin du Cancer, Suivi à long terme des adultes ayant été traités dans l'enfance pour un cancer*, 102, n  7-8 (juillet 2015): 579-85. doi:10.1016/j.bulcan.2015.03.022.
117. « Insee Rhône-Alpes - En résumé - Rhône-Alpes. » Consulté le 24 juillet 2015. <http://www.insee.fr/fr/regions/rhone-alpes/default.asp?page=faitsetchiffres/presentation/presentation.htm>.
118. « Insee Auvergne - En résumé - Auvergne. » Consulté le 25 juillet 2015. <http://www.insee.fr/fr/regions/auvergne/default.asp?page=faitsetchiffres/presentation/presentation.htm>.

119. « Réseau ARCERRA : Association du Registre des Cancers de l'Enfant de la Région Rhône-Alpes. » Consulté le 25 juillet 2015. <http://www.chu-st-etienne.fr/reseau/reseau/autresreseaux/Arcerra/Accueil.asp>.
120. Steliarova-Foucher, Eva, Charles Stiller, Brigitte Lacour, et Peter Kaatsch. « International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. » *Cancer* 103, n° 7 (14 février 2005): 1457-67. doi:10.1002/cncr.20910.
121. Isfan, Florentina, Pascale Blouin, Piotr Gembara, Christophe FIGUET, Jean chazal, Lionel De Lumley, François Demeocq, et Justyna kanold. « Incidence et survie des cancers de l'enfant en Auvergne-Limousin, France, 1986-2003. » *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*, n° 14 (10 avril 2007): 116-19.
122. Percy, C, V Van Holten, et c Muir. *International classification of diseases for oncology*. World Health Organization. 2nd Edition. Geneva, 1992.
123. Birch, J. M., et H. B. Marsden. « A Classification Scheme for Childhood Cancer. » *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 40, n° 5 (15 novembre 1987): 620-24.
124. Kramárová, E., et C. A. Stiller. « The International Classification of Childhood Cancer. » *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 68, n° 6 (11 décembre 1996): 759-65. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19961211)68:6<759::AID-IJC12>3.0.CO;2-W.
125. Parkin, D.M., E Kramarova, et G.J. Draper. *International incidence of childhood cancer*. Vol. II. 144 vol. Lyon: IARC Scientific Publications, 1998.
126. Sheehan, D. V., Y. Lecrubier, K. H. Sheehan, P. Amorim, J. Janavs, E. Weiller, T. Hergueta, R. Baker, et G. C. Dunbar. « The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The Development and Validation of a Structured Diagnostic Psychiatric Interview for DSM-IV and ICD-10. » *The Journal of Clinical Psychiatry* 59 Suppl 20 (1998): 22-33;quiz 34-57.
127. Perneger, T. V., A. Leplège, J. F. Etter, et A. Rougemont. « Validation of a French-Language Version of the MOS 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) in Young Healthy Adults. » *Journal of Clinical Epidemiology* 48, n° 8 (août 1995): 1051-60.
128. Leplège, A., E. Ecosse, A. Verdier, et T. V. Perneger. « The French SF-36 Health Survey: Translation, Cultural Adaptation and Preliminary Psychometric Evaluation. » *Journal of Clinical Epidemiology* 51, n° 11 (novembre 1998): 1013-23.

129. Reulen, Raoul C., Maurice P. Zeegers, Crispin Jenkinson, Emma R. Lancashire, David L. Winter, Meriel E. Jenney, et Mike M. Hawkins. « The Use of the SF-36 Questionnaire in Adult Survivors of Childhood Cancer: Evaluation of Data Quality, Score Reliability, and Scaling Assumptions. » *Health and Quality of Life Outcomes* 4 (2006): 77. doi:10.1186/1477-7525-4-77.
130. Vercherin, Paul. « Gestion des non-réponses à un questionnaire de qualité de vie liée à la santé perçue. Prévention, identification des mécanismes de production et traitement des données manquantes du SF-36. » Thèse de Doctorat d'Université Sciences de la vie et de la santé, Université de Franche-Comté. Faculté de Médecine et Pharmacie, 2003.
131. « BEH_260606gabaritv5.qxd - beh_14_2007.pdf. » Consulté le 25 juillet 2015. http://www.invs.sante.fr/beh/2007/14/beh_14_2007.pdf.
132. « nihms699479.pdf. » Consulté le 6 août 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4521414/pdf/nihms699479.pdf>.
133. T. Koskinen et al. Short-term heart rate variability in healthy young adults; The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 145 (2009) 81–88
134. Sempé, M, G Pédrón, et M.P. Roy. *Auxologie, méthodes et séquences*. Théraplix., 1979.
135. Hudson, Melissa M., Ann C. Mertens, Yutaka Yasui, Wendy Hobbie, Hegang Chen, James G. Gurney, Mark Yeazel, et al. « Health Status of Adult Long-Term Survivors of Childhood Cancer: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. » *JAMA* 290, n° 12 (24 septembre 2003): 1583-92. doi:10.1001/jama.290.12.1583.
136. Geenen, Maud M., Mathilde C. Cardous-Ubbink, Leontien C. M. Kremer, Cor van den Bos, Helena J. H. van der Pal, Richard C. Heinen, Monique W. M. Jaspers, et al. « Medical Assessment of Adverse Health Outcomes in Long-Term Survivors of Childhood Cancer. » *JAMA* 297, n° 24 (27 juin 2007): 2705-15. doi:10.1001/jama.297.24.2705.
137. Curry, H. L., S. E. Parkes, J. E. Powell, et J. R. Mann. « Caring for Survivors of Childhood Cancers: The Size of the Problem. » *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 42, n° 4 (mars 2006): 501-8. doi:10.1016/j.ejca.2005.11.003.
138. Eiser, Christine, Kate Absolom, Diana Greenfield, John Snowden, Robert Coleman, Barry Hancock, Helena Davies, et Late Effects Group, Sheffield (LEGS).

- « Follow-up Care for Young Adult Survivors of Cancer: Lessons from Pediatrics. »
Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice 1, n° 1 (mars 2007): 75-86.
doi:10.1007/s11764-007-0006-1.
139. Heirs M, Suekarran S, Slack R, Light K, Gibson F, Glaser A, Hawkins M, Phillips R. A systematic review of models of care for the follow-up of childhood cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Mar;60(3):351-6. doi: 10.1002/pbc.24253.
140. Michel, G., P. Bordigoni, M.-C. Simeoni, C. Curtillet, S. Hoxha, S. Robitail, I. Thuret, et al. « Health Status and Quality of Life in Long-Term Survivors of Childhood Leukaemia: The Impact of Haematopoietic Stem Cell Transplantation. » *Bone Marrow Transplantation* 40, n° 9 (novembre 2007): 897-904. doi:10.1038/sj.bmt.1705821.
141. de Vathaire, Florent, Boris Scwhartz, Chiraz El-Fayech, Rodrigue Sètchéou Allodji, Bernard Escudier, Mike Hawkins, Ibrahima Diallo, et Nadia Haddy. « Risk of a Second Kidney Carcinoma Following Childhood Cancer: Role of Chemotherapy and of Radiation Dose to Kidneys. » *The Journal of Urology*, 1 juillet 2015. doi:10.1016/j.juro.2015.06.092.
142. Rubino, Carole, Elisabeth Adjadj, Sylvie Guérin, Catherine Guibout, Akhtar Shamsaldin, Marie-Gabrielle Dondon, Dominique Valteau-Couanet, Olivier Hartmann, Mike Hawkins, et Florent de Vathaire. « Long-Term Risk of Second Malignant Neoplasms after Neuroblastoma in Childhood: Role of Treatment. » *International Journal of Cancer. Journal International Du Cancer* 107, n° 5 (10 décembre 2003): 791-96. doi:10.1002/ijc.11455.
143. van Dijk, Irma W E M, Mathilde C Cardous-Ubbink, Helena J H van der Pal, Richard C Heinen, Flora E van Leeuwen, Foppe Oldenburger, Rob M van Os, et al. « Dose-Effect Relationships for Adverse Events after Cranial Radiation Therapy in Long-Term Childhood Cancer Survivors. » *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 85, n° 3 (1 mars 2013): 768-75. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.07.008.
144. Singer S, Gianinazzi ME, Hohn A, Kuehni CE, Michel G. General practitioner involvement in follow-up of childhood cancer survivors: a systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2013 Oct;60(10):1565-73. doi: 10.1002/pbc.24586.
145. Gianinazzi ME, Essig S, Rueegg CS, von der Weid NX, Brazzola P, Kuehni CE, Michel G; Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG). Information provision and

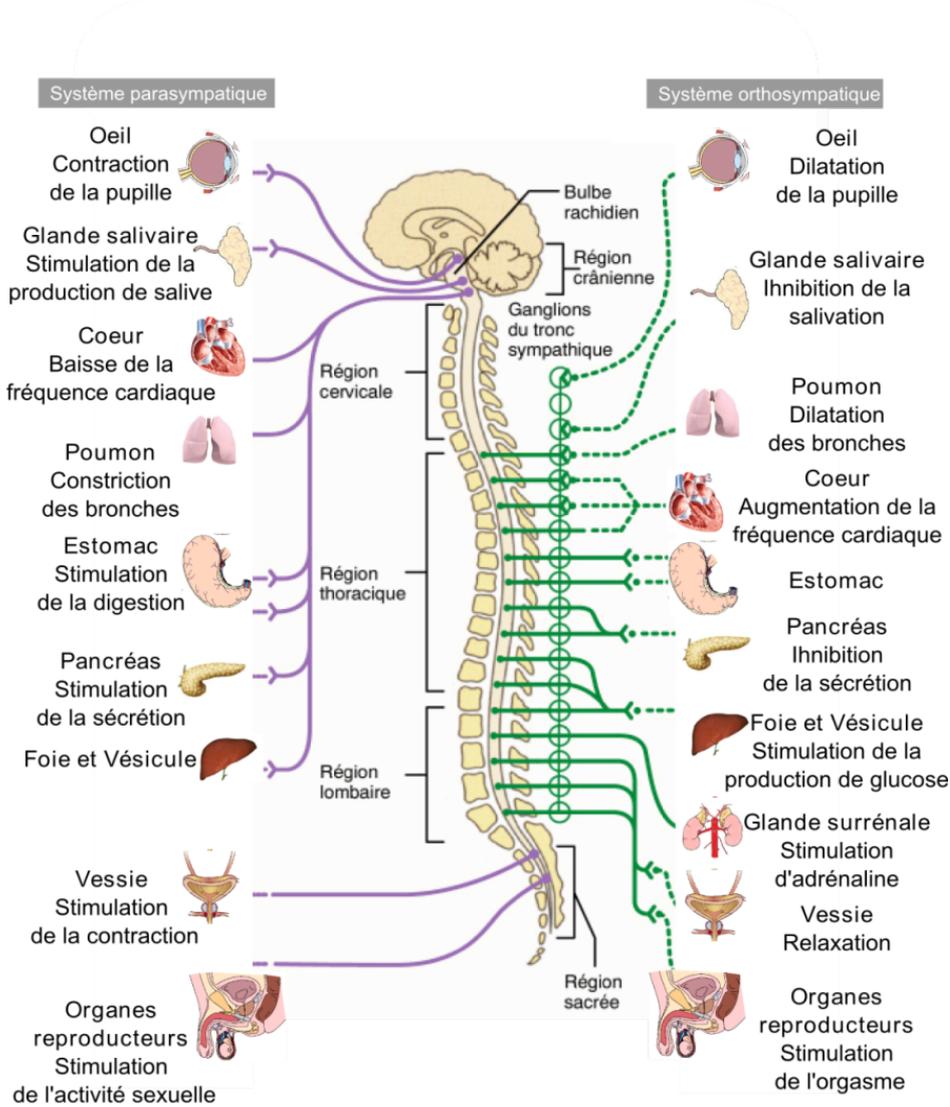
- information needs in adult survivors of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Feb;61(2):312-8. doi: 10.1002/pbc.24762.
146. Nathan, Paul Craig, Christopher Keller Daugherty, Kristen Elizabeth Wroblewski, Mackenzie Louise Kigin, Tom Vernon Stewart, Fay Jarmila Hlubocky, Eva Grunfeld, et al. « Family Physician Preferences and Knowledge Gaps Regarding the Care of Adolescent and Young Adult Survivors of Childhood Cancer. » *Journal of Cancer Survivorship* 7, n° 3 (septembre 2013): 275-82. doi:10.1007/s11764-013-0271-0.
147. Sima, Jody L, Susan M Perkins, et David A Haggstrom. « Primary Care Physician Perceptions of Adult Survivors of Childhood Cancer. » *Journal of Pediatric Hematology/oncology*, 4 décembre 2013. doi:10.1097/MPH.0000000000000061.
148. Eiser, Christine, Kate Absolom, Diana Greenfield, Adam Glaser, Beverly Horne, Heather Waite, Tanya Urquhart, W. Hamish B. Wallace, Richard Ross, et Helena Davies. « Follow-up after Childhood Cancer: Evaluation of a Three-Level Model. » *European Journal of Cancer* 42, n° 18 (décembre 2006): 3186-90. doi:10.1016/j.ejca.2006.08.001.
149. Landier, Wendy, Smita Bhatia, Debra A. Eshelman, Katherine J. Forte, Teresa Sweeney, Allison L. Hester, Joan Darling, et al. « Development of Risk-Based Guidelines for Pediatric Cancer Survivors: The Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. » *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 22, n° 24 (15 décembre 2004): 4979-90. doi:10.1200/JCO.2004.11.032.
150. Nathan, P. C., J. S. Ford, T. O. Henderson, M. M. Hudson, K. M. Emmons, J. N. Casillas, E. A. Lown, K. K. Ness, et K. C. Oeffinger. « Health Behaviors, Medical Care, and Interventions to Promote Healthy Living in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort. » *Journal of Clinical Oncology* 27, n° 14 (10 mai 2009): 2363-73. doi:10.1200/JCO.2008.21.1441.

VII. Annexes

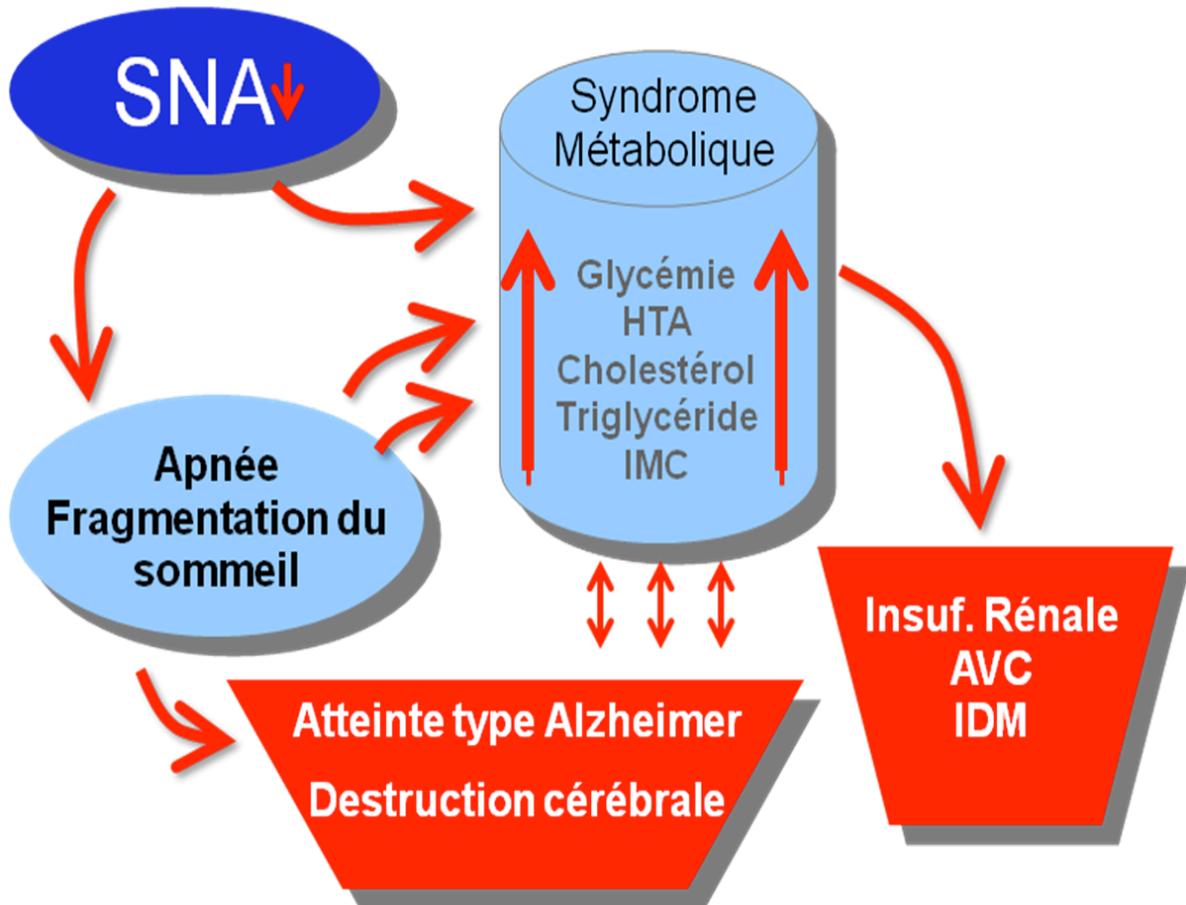
A. Le système nerveux autonome (SNA)

Le S.N.A. peut être vu comme le balancier d'un équilibriste, un bras représentant l'activité parasympathique, l'autre bras l'activité sympathique.

L'équilibre entre les 2 bras est primordial pour les équilibristes que nous sommes.



B. Les conséquences à long terme du déséquilibre du SNA



SNA : Système nerveux autonome

HTA : Hypertension artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

(poids/taille² = norme internationale permettant de mesurer l'obésité)

AVC : Accident vasculaire cérébral

IDM : Infarctus du myocarde

C. Article (première page)

Pediatric Hematology and Oncology, 30:195–207, 2013
Copyright © Informa Healthcare USA, Inc.
ISSN: 0888-0018 print / 1521-0669 online
DOI: 10.3109/08880018.2013.772682

informa
healthcare

LATE EFFECTS

Self-reported and Record-collected Late Effects in Long-term Survivors of Childhood Cancer: A Population-based Cohort Study of the Childhood Cancer Registry of the Rhône-Alpes Region (ARCERRA)

Léonie Casagrande,^{1,2,3,*} Béatrice Trombert-Pavot,^{3,4}
Cécile Faure-Contier,^{5,6} Yves Bertrand,⁵ Dominique Plantaz,⁷
and Claire Berger^{1,2,3}

¹Childhood Cancer Registry of the Rhône-Alpes Region,, University of Saint-Etienne, Saint-Etienne, Cedex, France; ²Pediatric Hematology and Oncology Unit, University Hospital of Saint-Etienne, Saint-Etienne Cedex, France; ³Laboratory EA4607 SNA-EPIS (Autonomic Nervous System, Epidemiology, Physiology, Exercise, and Health), Jean Monnet University of Saint-Etienne, PRES (Education and Research Cluster) Lyon, Saint-Etienne, France; ⁴Department of Public Health and Medical Informatics, University of Saint-Etienne, Saint-Etienne Cedex, France; ⁵Institute of Pediatric Hematology and Oncology, Lyon, France; ⁶Centre Léon Bérard, Lyon Cedex, France; ⁷Pediatric Hematology and Oncology Unit, University Hospital of Grenoble, Grenoble Cedex, France

Purpose: We compared long-term health effects induced by childhood cancer or its treatments as reported by young adult survivors and as noted in their medical records. **Patients and Methods:** We analyzed and compared health problems reported by 192 young adults treated for childhood cancer between 1987 and 1992 who were included in the population-based childhood cancer registry of the Rhône-Alpes region and those effects inventoried by their healthcare providers in medical records. **Results:** Of 14 types of late effects studied, each patient reported experience of 0 to 11 (average 2.8 ± 2.1), and their medical records indicated 0 to 8 (average 1.8 ± 1.7) ($P < .001$). No late effect was reported by 10.4% of the 192 patients and/or noted in the medical records of 21.9% ($P = .048$). Only eight patients reported and were observed to experience none of the 14. Nine of the 14 were reported significantly more frequently by survivors than their medical records. Only one of eight survivors with cardiomyopathy reported its presence ($P = .008$), whereas alopecia was reported 13 times by survivors, once by medical records, and three times by both ($P = .001$). **Conclusion:** The disparity between reports of late effects by survivors and medical records

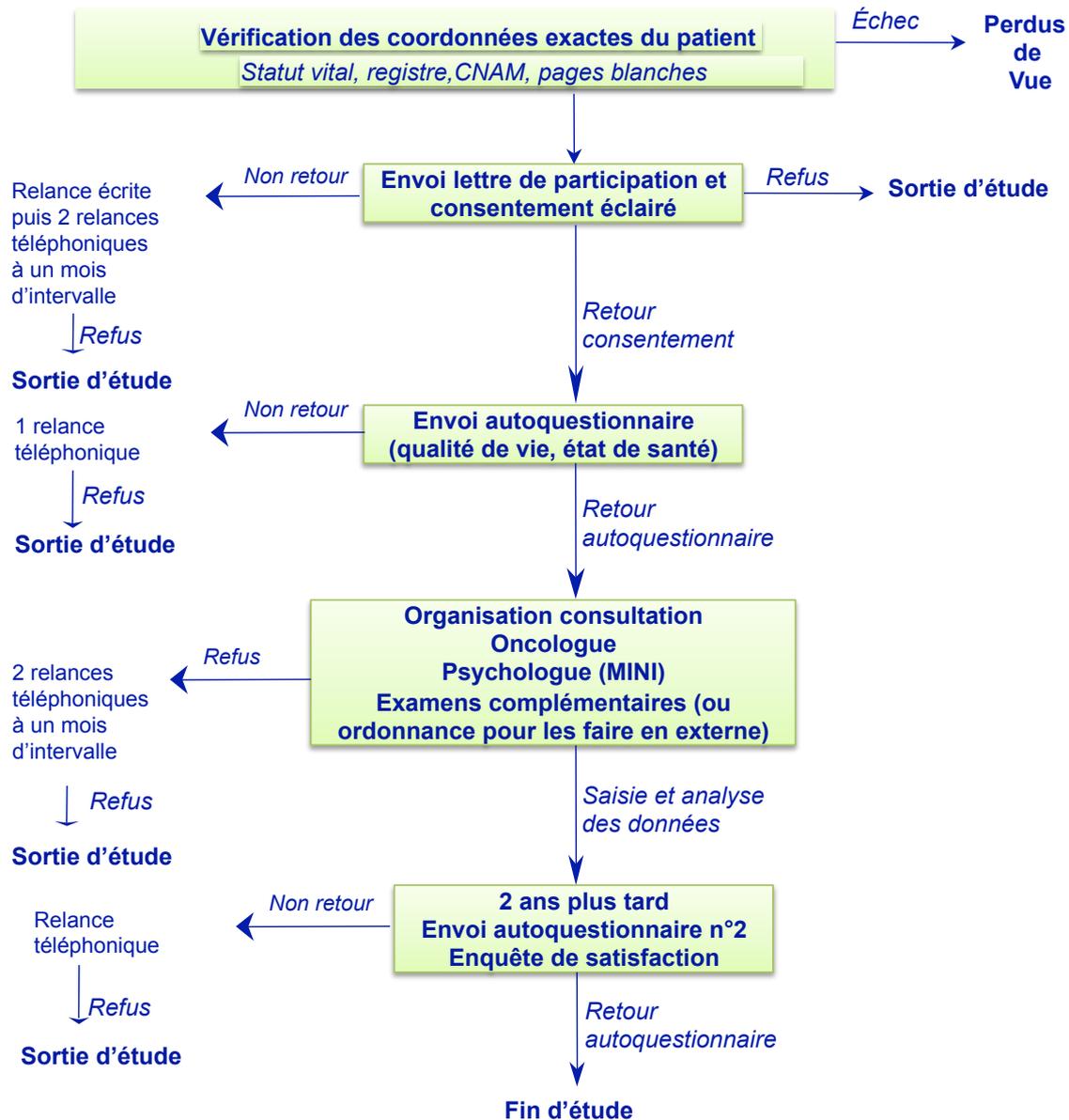
Received 15 October 2012; accepted 30 January 2013; published online 2013.
Sincere thanks to all the survivors who participated in this study. We thank the Professor Fernand Freycon, president of ARCERRA, Dr. Didier Frappaz, and Julianne Byrne for helpful advice, Annie Sasco for help with questionnaire design, all the collaborating specialists and general practitioners, Rosalyn Uhrig for editorial assistance in the preparation of our manuscript, and Audrey Loubier for help in contacting specialists and general practitioners.

*Address correspondence to Léonie Casagrande, ARCERRA, Secrétariat de Pédiatrie 3e Étage, CHU de Saint-Etienne, Hôpital Nord, 42055, Saint-Etienne Cedex 2, France. E-mail: leonie.casagrande@chu-st-etienne.fr

D. Organisation de l'étude SALTO

Etude SALTO

Suivi à long terme en oncologie : Prise en charge à long terme des enfants guéris d'un cancer pédiatrique en région Rhône-Alpes et Auvergne



E. Recommandations de suivi à long terme de la Société Française de lutte contre les Cancers de l'Enfant (SFCE)

Recommandations de la SFCE pour le suivi après traitement par chimiothérapie

Version Février 2011



| Ne se substituent pas aux recommandations spécifiques des protocoles | | | | | | |
|--|---|--|---|---|---|---------------------|
| Médicaments | Effets secondaires | Sujets à risque | Surveillance | Fréquence | Remarque | Fiche info patient |
| Tous | | | | | | |
| | Anomalies dentaires | Dentition permanente non acquise (+++<5ans) | Examen dentaire Orthopantomogramme si soins dentaires prévus | Annuel | | Dents |
| Alkylants | | | | | | |
| Tous | Hypogonadisme ; ménopause précoce ; infertilité | Garçons si >36g/m2 de cyclophosphamide ou 36 g/m2 d'ifosfamide ou association autre alkylant | <p>Fillles : FSH-LH, oestradiol, inhibine, AMH ; garçons : FSH-LH, Testostérone, inhibine, spermogramme (selon le choix du patient)</p> | Si signes cliniques et/ou fin de puberté | Fillles : Si hypogonadisme ; ostéodensitométrie | Hormones, fertilité |
| Cyclophosphamide | Toxicité tractus urinaire, rares cas de cancer de la vessie | RT pelvienne ; tabac | | | | |
| Ifosfamide | Toxicité rénale glomérulaire et tubulaire | Dose >36 g/m2 ; irradiation ; association sels de platine | TA Fonction glomérulaire et tubulaire | Chaque consultation Examen de base puis tous les 5 ans si bilan normal | Consultation néphrologie si anomalie | Rein |
| Busulfan | Cataracte | Corticoides ; radiothérapie crânienne | Examen ophtalmologique | 1 / an | Dépistage amblyopie+++ | Allogreffe |
| | Fibrose pulmonaire | Irradiation ; bléomycine | EFR + DLCO | Examen de base puis selon résultats | Consultation pneumologue selon résultats ; vaccin grippe et pneumocoque | Poumon |
| | Atteinte thyroïdienne Déficit en GH | | T4 et TSH Test GH | Tous les ans ou si signes cliniques selon l'avis endocrinologique | | Thyroïde |
| | Hyperplasie nodulaire focale du foie | Irradiation abdominale | | | | |
| CONFLUEN | Fibrose pulmonaire | Irradiation ; atopie | EFR + DLCO | | Consultation pneumologue selon résultats ; vaccin grippe et pneumocoque | Poumon |
| Sels de platine | | | | | | |
| Cisplatine | Toxicité rénale glomérulaire et tubulaire | >200 mg/m2 | TA Fonction glomérulaire et tubulaire | Chaque consultation Examen de base puis tous les 5 ans si bilan normal | Consultation néphrologie si anomalie | Rein |
| | Ototoxicité | >400 mg/m2 ; irradiation crânienne | Selon clinique ; audiogramme | Baseline puis une fois par an jusqu'à 5 ans | | Audition |
| | Ototoxicité | Radiothérapie crânienne et/ou dose >2,5g/m2 | Audiogramme | Annuel pendant 3 ans si > 2,5 g/m2, sinon baseline puis tous les 5 ans | | Audition |
| Carboplatine | Toxicité rénale glomérulaire et tubulaire | Association ifosfamide | TA Fonction glomérulaire et tubulaire | Chaque consultation Examen de base puis tous les 5 ans si bilan normal | | Rein |

| Médicaments | Effets secondaires | Sujets à risque | Surveillance | Fréquence | Remarque | Fiche info patient |
|-----------------------------|--|---|----------------------------------|--|----------|--------------------|
| Anti métabolites | | | | | | |
| Méthotrexate | Ostéogénie, Ostéoporose | Irradiation | Ostéodensitométrie | Vers l'âge de 18 ans ou avant si fracture pathologique | | Os |
| | | Corticoides hypogonadisme, déficit en GH | | | | |
| Cytarabine HD | Leuco encéphalopathie | | Selon clinique | | | |
| | Leuco encéphalopathie | | Selon clinique | | | |
| Enzymes | | | | | | |
| Asparaginase | Non | | | | | |
| Epiopodophylotoxines | | | | | | |
| Etoposide | AML/MDS | >1,2 g/m2 | NFS | Si signes d'appel | | |
| Antibiotiques | | | | | | |
| Bléomycine | Fibrose pulmonaire, Pneumopathie interstielle | Irradiation CCNU BCNU dose > 100 mg/m2 | EFR | Tous les 2 ans | | Poumon |
| Actinomycine | Hyperplasie nodulaire focale du foie | Irradiation abdominale | | | | |
| Anthracycline | LAM/MDS | Irradiation médiastinale | Pas de surveillance systématique | | | |
| Daunorubicine | âge <5ans | ≥ 250 mg/m2 équivalent doxorubicine | Echocardiographie | Tous les 2 ans si facteur de risque ; tous les 5 sinon ; rapprocher surveillance si puberté, grossesse, sport intensif | | Cœur |
| Doxorubicine | | | | | | |
| Epirubicine | | | | | | |
| Vincalcaloids | | | | | | |
| Vinblastine | | | Pas de surveillance spécifique | | | |
| Vincristine | | | Pas de surveillance spécifique | | | |
| Corticoïdes | | | | | | |
| Tous | Ostéopénie, ostéonécrose | > 40 mg/m2/ plus de 8 semaines Association radiothérapie | Ostéodensitométrie IRM | A 18 ans puis selon clinique ou résultats ou avant si fracture pathologique | | Os |
| | Cataracte | Association TBI et/ou Busulfan | Examen ophtalmologique | Tous les 2 ans | | Alogrèffe |



Evaluation de l'impact d'une consultation médicale de suivi à long terme sur l'état de santé de jeunes adultes guéris d'un cancer pédiatrique (Hors leucémie).

Résumé

Introduction - Quel est le modèle de suivi à long terme adapté aux attentes et besoins des jeunes adultes guéris d'un cancer dans l'enfance ?

Méthode - Cette étude a pour objectif d'évaluer l'impact sur la santé de jeunes adultes guéris d'un cancer pédiatrique d'un modèle de suivi associant auto-questionnaire et consultation médicale. De jeunes adultes ayant eu un cancer entre 1987 et 1992 en Rhône-Alpes-Auvergne ont été vus en consultation médicale et psychologique de Suivi A Long Terme (SALTO), précédée et suivie d'un auto-questionnaire. De plus, la capacité d'adaptation de leur système nerveux autonome (SNA) a été évaluée afin de déterminer les caractéristiques des sujets dont le SNA était altéré.

Résultats - 207 jeunes adultes ont rempli un questionnaire pré-consultation et 197 ont déclaré avoir de nombreuses séquelles, en moyenne 3,4 séquelles, ce qui a été confirmé par l'observation médicale faite chez les 150 consultants (2,6 séquelles observées/sujet). Après la consultation, près de 70% des sujets ont modifié leur nombre de séquelles déclarées. Aucune caractéristique particulière n'a pu être clairement mise en évidence quant aux personnes ayant une capacité de régulation du SNA altérée mais une relation significative a été établie entre SNA altéré et observation d'une séquelle cardiovasculaire ($P=0,049$). Une enquête de satisfaction a montré une opinion très favorable à la consultation SALTO. Environ 80% des sujets présentant un trouble psychiatrique au moment de la consultation ne bénéficiaient d'aucun suivi psychologique.

Conclusion - Un suivi à long terme des jeunes adultes guéris d'un cancer dans l'enfance est nécessaire, faisable et répond à une demande réelle.

Mots-clés

Cancer de l'enfant, suivi à long terme, cohorte populationnelle, Séquelles, Qualité de vie, Troubles psychiatriques, Système nerveux autonome.

Evaluation of the impact of a long-term follow up medical consultation on the health of young adult survivors of childhood cancer (except leukemia).

Abstract

Introduction - What is the model of long-term follow-up adapted to the expectations and needs of young adults cured of a childhood cancer?

Method - The aim of this study was to estimate the impact of a long-term follow-up care (LTFU) associated self-questionnaire and medical consultation, on the health of young adult survivors of childhood cancer. Young adults with childhood cancer between 1987 and 1992 in Rhône-Alpes-Auvergne were seen during a LTFU medical and psychological consultation (SALTO), which was preceded and followed by a self-questionnaire. Furthermore, the capacity of adaptation of their autonomous nervous system (ANS) was estimated to determine the characteristics of the subjects whose ANS was altered.

Results - 207 young adults completed a questionnaire before consultation and 197 of them declared having sequelae, on average each self-reported 3.4 late effects, which was confirmed by a medical observation made at 150 consultations (mean 2.6 observed late effects/subject). After the consultation, about 70 % of the subjects modified their number of self-reported late effects. No particular characteristic was clearly highlighted in people with an altered capacity of ANS regulation but a significant relationship was established between altered ANS and cardiovascular complication ($P=0,049$). A satisfaction survey showed a very favorable opinion about the SALTO consultation. Approximately 80% of the subjects presenting a psychiatric disorder at the time of the consultation had received no psychological follow-up at this time.

Conclusion - Long-term follow-up of young adult survivors of a childhood cancer is necessary, feasible and answers a real need.

Léonie CASAGRANDA

Association du Registre des Cancers de l'Enfant
en Région Rhône-Alpes (ARCERRA)
CHU de St-Etienne - Hôpital Nord
Secrétariat de Pédiatrie – 3^e étage
42055 St-Etienne cedex 2

Tel: 04 77 12 79 37 / Fax: 04 77 12 79 30

leonie.casagranda@chu-st-etienne.fr