



HAL
open science

Cyclophosphamide versus Ifosfamide dans le traitement de consolidation du sarcome d'Ewing de risque standard : étude comparative de la toxicité à long terme dans le cadre de l'essai randomisé Euro-EWING99-R1 en France

Victoria Corvest

► To cite this version:

Victoria Corvest. Cyclophosphamide versus Ifosfamide dans le traitement de consolidation du sarcome d'Ewing de risque standard : étude comparative de la toxicité à long terme dans le cadre de l'essai randomisé Euro-EWING99-R1 en France. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02996329

HAL Id: dumas-02996329

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02996329>

Submitted on 9 Nov 2020

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 80

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Specialité Pédiatrie

Cyclophosphamide versus Ifosfamide dans le traitement de consolidation du sarcome d'Ewing de risque standard : étude comparative de la toxicité à long terme dans le cadre de l'essai randomisé Euro-EWING99-R1 en France

Présentée et soutenue publiquement
le 5 juin 2019

Par

Victoria CORVEST

Née le 6 juin 1981 à Suresnes (92)

Dirigée par M. Le Docteur Brice Fresneau, MD

Jury :

M. Le Professeur François Doz, PU-PH Président

Mme Le Professeur Virginie Gandemer, PU-PH

Mme Le Docteur Marie-Cécile Le Deley, MCU-PH

Remerciements

Je souhaite tout d'abord sincèrement remercier Monsieur le Professeur François Doz de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

J'adresse également tous mes remerciements à Madame le Professeur Virginie Gandemer et à Madame le Docteur Marie-Cécile Le Deley pour avoir accepté, avec enthousiasme, de participer à ce jury de thèse et pour avoir consacré de leur temps à l'évaluation de ce travail et à ma soutenance de thèse.

Je tiens à remercier tout particulièrement Monsieur le Docteur Brice Fresneau de m'avoir offert l'opportunité de travailler sur un sujet de thèse aussi intéressant, d'avoir accepté de m'encadrer tout au long de ce travail, avec beaucoup de rigueur mais aussi de patience et de bienveillance. Merci également pour ton aide logistique à l'organisation du recueil des données, pour tes conseils toujours pertinents et pour la fastidieuse relecture finale. Sois assuré de ma plus profonde reconnaissance.

J'exprime mes sincères remerciements aux chefs de service, médecins et collègues des services d'oncologie pédiatrique ou d'adulte, qui ont accepté de m'accueillir dans leur établissement pour mon recueil de données (Institut Gustave Roussy, Institut Curie, Hôpital Trousseau, Centre Oscar Lambret, CHU de Nantes, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Hôpital de La Timone) et de me donner accès aux dossiers médicaux de leurs patients d'excellentes conditions.

Je remercie tous les attachés de recherche clinique et les data manager impliqués dans l'essai Euro-Ewing99, et notamment Anthony Mangin et Imène Hezam, pour leur aide et leur contribution à la mise à jour de la base de données.

Je remercie UNICANCER pour son soutien financier dans le cadre de mes déplacements en province pour mon recueil de données.

Je remercie Madame le Docteur Dominique Valteau et toute l'équipe du Département de Cancérologie de l'Enfant et de l'Adolescent de l'Institut Gustave Roussy, de m'avoir fait découvrir cette belle spécialité qu'est l'oncologie pédiatrique, dans un cadre de travail de grande qualité et où j'ai tant appris. Cette thèse n'aurait pas vu le jour sans votre collaboration, merci de m'avoir donné la possibilité de travailler sur l'un de vos projets de recherche.

Je souhaite remercier chaleureusement les médecins et soignants côtoyés ces dix dernières années, qui ont à cœur de transmettre leur savoir aux plus jeunes, et d'exercer leur métier avec professionnalisme et humanité, malgré les difficultés rencontrées.

Puisque ce long et sinueux parcours des études de médecine n'aurait pas pu aboutir sans l'accompagnement chaleureux de mes proches, je remercie ma famille, mes amis et mes collègues amis d'externat et d'internat, pour leur soutien et leur écoute attentive, notamment dans les moments difficiles. Ils se reconnaîtront.

Enfin, plus que des remerciements, c'est toute ma gratitude que j'adresse à mon mari, premier et indéfectible soutien, pour m'avoir épaulée, écoutée, portée et supportée aussi, au quotidien et bien plus encore. A mon tour de te rendre la pareille !

À mes parents, qui ont su comprendre mon choix de réorientation.

À ma grand-mère, que je n'oublie pas.

À Ambre et à Rose, mes soleils.

Table des matières

Remerciements	1
Table des illustrations	5
Partie 1 : Introduction	7
1.1 Contexte	7
1.2 Quelques notions sur le sarcome d'Ewing	7
1.3 Effets à long terme des chimiothérapies utilisées dans le sarcome d'Ewing	8
1.3.1 Toxicité cardiaque	8
1.3.2 Toxicité rénale	9
1.3.3 Toxicité gonadique	10
1.4 Les modalités du suivi à long terme des patients traités pour un cancer dans l'enfance	12
1.5 Contexte et enjeu de l'analyse de la toxicité tardive dans le cadre de l'essai thérapeutique Euro-EWING99-R1	15
1.6 Objectifs de l'étude	16
Partie 2 : Matériel et méthodes	17
2.1 Protocole Euro-EWING99 et critères d'éligibilité	17
2.2 Population analysée	18
2.3 Recueil des données	18
2.4 Détails concernant les méthodes de recueil et la nature des données de suivi à long terme	20
2.4.1 Toxicité cardiaque	20
2.4.2 Toxicité rénale	21
2.4.3 Toxicité gonadique	22
2.5 Analyse statistique	23
2.6 Considérations éthiques	24
Partie 3 : Résultats de l'étude	25
3.1 Caractéristiques des patients	25
3.2 Survie sans évènement	27
3.3 Toxicité cardiaque	28
3.4 Toxicité rénale	30
3.4.1 Toxicité tubulaire	33
3.4.2 Toxicité glomérulaire	35
3.4.3 Protéinurie	37
3.4.4 Prise en compte de l'effet lié à la radiothérapie	37

3.5 Toxicité gonadique	37
3.5.1 Chez les hommes	37
3.5.2 Chez les femmes	39
3.5.3 Prise en compte de l'effet lié à la radiothérapie	41
3.6 Toxicité pulmonaire	41
3.7 Autres complications à long terme	42
3.7.1 Complications musculo-squelettiques et orthopédiques	42
3.7.2 Complications psychologiques	42
3.7.3 Autres complications	43
Partie 4 : Discussion	45
4.1 Toxicité cardiaque	45
4.2 Toxicité rénale	46
4.3 Toxicité gonadique	48
4.4 Complications musculo-squelettiques et orthopédiques	50
4.5 Limites de l'étude	50
4.6 Forces de l'étude	52
Conclusion	53
Abréviations	55
Références bibliographiques	57
Annexes	65
Annexe 1 : Fiche de recueil F20 du protocole Euro-EWING99 dans sa version initiale	67
Annexe 2 : Fiche de recueil F20 du protocole Euro-EWING99 dans sa version révisée	69
Annexe 3 : Fiche de recueil F20 du protocole Euro-EWING99 dans sa version révisée et améliorée	74
Annexe 4 : Définition des grades de sévérité des complications liées aux traitements anti-cancéreux et mentionnées dans notre étude, selon la CTCAE	79

Table des illustrations

Tableaux

Tableau 1 : Complications à long terme associées aux agents chimiothérapeutiques utilisés dans le traitement du sarcome d'Ewing	9
Tableau 2 : Doses cumulées de chimiothérapie du protocole Euro-EWING99-R1, selon le bras de randomisation VAI ou VAC	20
Tableau 3 : Caractéristiques des patients	26
Tableau 4 : Doses cumulées de chimiothérapie selon le bras de randomisation	27
Tableau 5 : Analyse comparative de la survie sans évènement à 10 ans	27
Tableau 6 : Analyse comparative de la toxicité cardiaque à la dernière évaluation, avec un délai d'au moins 5 ans après le diagnostic	28
Tableau 7 : Analyse comparative de la toxicité cardiaque à la dernière évaluation, quel que soit le délai après traitement	29
Tableau 8 : Analyse comparative de la toxicité rénale à la dernière évaluation, avec un délai d'au moins 5 ans après le diagnostic	31
Tableau 9 : Analyse comparative de la toxicité rénale à la dernière évaluation, quel que soit le délai après traitement	32
Tableau 10 : Caractéristiques pubertaires des patients et analyse comparative de la toxicité gonadique chez les hommes	38
Tableau 11 : Caractéristiques pubertaires des patientes et analyse comparative de la toxicité gonadique chez les femmes	40

Figures

Figure 1 : Recommandations de la SFCE pour le suivi après traitement par chimiothérapie (version février 2011)	13
Figure 2 : Recommandations de l'IGHG pour le suivi à long terme des complications cardiaques	14
Figure 3 : Schémas thérapeutiques du protocole Euro-EWING99-R1 selon le type de tumeur localisée	19
Figure 4 : Diagramme de flux de l'étude	25
Figure 5 : Incidence cumulée de la toxicité cardiaque, pour tous les patients inclus (A) et par groupe de randomisation (B)	29
Figure 6 : Incidence cumulée de la toxicité rénale, pour tous les patients inclus (A) et par groupe de randomisation (B)	31
Figure 7 : TRP selon le groupe de randomisation (représentation graphique sous forme de box plot)	34
Figure 8 : Incidence cumulée de la toxicité tubulaire persistante ou traitée, pour tous les patients inclus (A) et par groupe de randomisation (B)	34
Figure 9 : DFG estimé selon le groupe de randomisation (représentation graphique sous forme de box plot)	35

Figure 10 : Délai de survenue de l'atteinte glomérulaire selon le groupe de randomisation (représentation graphique sous forme de box plot) 36

Figure 11 : Incidence cumulée de la toxicité glomérulaire persistante ou traitée, pour tous les patients inclus (A) et par groupe de randomisation (B) 36

Partie 1 : Introduction

1.1 Contexte

Les progrès thérapeutiques en oncologie pédiatrique ont permis une amélioration régulière de la survie des patients traités pour un cancer pendant l'enfance ou l'adolescence, avec des taux de survie globale à 5 ans qui dépassent aujourd'hui 80% en Europe, tous cancers confondus [1]. En France, il est estimé qu'environ 1 adulte sur 850 a été traité pour un cancer dans l'enfance [2], ce qui représente une large population concernée par les possibles effets tardifs de la maladie et des thérapeutiques reçues (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie).

De larges cohortes de survivants à 5 ans ont été constituées afin d'évaluer la prévalence et les différents facteurs de risque des effets indésirables à long-terme des traitements anticancéreux utilisés en pédiatrie : *Childhood Cancer Survivor Study* (CCSS) aux Etats-Unis, Euro2K en France et au Royaume-Uni puis *French childhood cancer survivor study* (FCCSS) en France et *British Childhood Cancer Survivor Study* (BCCS) au Royaume-Uni, *North Central Cancer Research Group* (NCCRG) dans les pays du Nord de l'Europe. Ces études ont permis de mettre en évidence qu'à très long terme (25 à 30 ans après le traitement), jusqu'à deux tiers de ces adultes guéris d'un cancer pédiatrique souffrent d'au moins un problème de santé chronique sévère ou invalidant [3], correspondant à un risque relatif de 6 par rapport à une population témoin [4], tandis que 75 à 88% de ces patients sont concernés par au moins une complication tardive [5, 6]. Ces complications tardives peuvent se manifester par des atteintes très variées [4, 5, 7] : seconds cancers, atteintes cardiaques, troubles des fonctions endocriniennes et de la fertilité, atteintes pulmonaires, rénales, neurologiques et musculo-squelettiques, difficultés psycho-sociales et altération de la qualité de vie. L'amélioration de la compréhension des séquelles et complications tardives des traitements anticancéreux fait aujourd'hui l'objet de nombreuses recherches, et leur suivi et prise en charge à long terme sont devenus un enjeu de santé publique, qui est inscrit dans le troisième plan cancer 2014-2019.

Si les études épidémiologiques menées jusqu'à présent ont permis de mieux comprendre les risques de complications tardives en fonction des traitements reçus (type et doses cumulées de chimiothérapie, champs et doses de radiothérapie), très peu d'études ont porté sur l'analyse des toxicités à long terme des essais thérapeutiques. En particulier, aucune étude n'a à ce jour été publiée sur les séquelles et complications tardives des stratégies thérapeutiques multimodales et intensives utilisées dans les sarcomes d'Ewing.

1.2 Quelques notions sur le sarcome d'Ewing

Le sarcome d'Ewing fait partie des tumeurs malignes d'origine neuroectodermique indifférenciées à petites cellules rondes, et est caractérisé dans plus de 90% des cas par un réarrangement chromosomique spécifique impliquant le gène *EWS* du chromosome 22q12, le plus souvent avec le gène de transcription *ETS* du chromosome 11 par la translocation t(11;22)(q24;q12), plusieurs variantes de cette translocation ayant été décrites [8]. L'atteinte

peut concerner l'os, les tissus mous ou être mixte. Il s'agit de la deuxième tumeur maligne primitive de l'os la plus fréquente chez l'enfant et l'adolescent, bien qu'il ne représente que 3% des cancers de l'enfant, avec une incidence annuelle de près de 3 pour 1 million aux Etats-Unis [9]. Dans 90% des cas, il concerne des patients âgés de 5 à 25 ans : environ 25 % des diagnostics sont effectués avant l'âge de 10 ans, 65% entre 10 et 20 ans correspondant au pic d'incidence, et 10% au-delà de 20 ans. Il existe une prédominance masculine avec 1,2 à 1,5 garçons diagnostiqués pour 1 fille.

Tout comme pour les autres cancers pédiatriques, le recours à des polychimiothérapies à hautes doses, associées à un contrôle local par chirurgie et/ou radiothérapie, a permis d'améliorer considérablement la survie des enfants atteints d'un sarcome d'Ewing, en particulier dans les formes localisées. Les agents alkylants, tels que le cyclophosphamide et l'ifosfamide, ont joué un rôle majeur dans ces progrès. Le taux de survie globale à 5 ans est ainsi passé de moins de 60% à plus de 75% [9–12], voire 88% en cas de bon pronostic initial (âge <14 ans, tumeur localisée et non pelvienne) [13].

1.3 Effets à long terme des chimiothérapies utilisées dans le sarcome d'Ewing

Bien qu'efficaces, les stratégies thérapeutiques intensives utilisées pour le traitement des sarcomes d'Ewing exposent les survivants à des risques importants de complications à long terme : seconds cancers (risque cumulé de 0,7% à 5 ans, 2,9% à 10 ans, 4,7% à 15 ans et 14.3% à 35 ans) [14–16], complications musculo-squelettiques (RR 18,1; IC95% 12,8-25,7), cardiomyopathie induite par les anthracyclines (RR 1,8; IC95% 1,4-2,3) [16–20], néphrotoxicité, dysfonction gonadique, et fibrose pulmonaire ou vésicale (**tableau 1**). Avec un recul de 35 ans, près de 85% des patients souffrent d'au moins un problème de santé chronique [16], témoignant de la nécessité de poursuivre un suivi adapté de ces patients sur du très long terme. Ces différentes complications sont également responsables d'une surmortalité à un jeune âge [16, 21].

1.3.1 Toxicité cardiaque

Après les cancers secondaires, les évènements indésirables cardiovasculaires représentent la deuxième complication à long terme la plus fréquente liée aux traitements anti-cancéreux [34–36]. Ils sont aujourd'hui bien décrits, et principalement liés aux chimiothérapies par anthracyclines et à l'irradiation de la région cardiaque, avec une relation dose-dépendante : cardiomyopathie dilatée aboutissant à une insuffisance cardiaque congestive, coronaropathie, valvulopathie et péricardite constrictive [17, 37–42]. De possibles effets cardiotoxiques des agents alkylants ont également été décrits [43]. Les complications cardiaques sont souvent très tardives, avec une augmentation significative de l'incidence entre 15 et 30 ans après le diagnostic, d'où l'importance d'un suivi prolongé des patients. La morbidité qui leur est associée est importante et peut considérablement altérer le niveau d'activité des patients et donc leur qualité de vie globale [40, 41].

Du fait de l'utilisation de doses cumulées élevées d'anthracycline (et d'alkylants) et du recours fréquent à la radiothérapie dans le traitement local des sarcomes d'Ewing y compris dans leur localisation thoracique (essentiellement costale), ces patients sont particulièrement à risque de

complications cardiaques à long terme [37]. Il n'existe cependant pas d'étude dédiée à la toxicité cardiaque à long terme au sein de cette population spécifique de patients.

Tableau 1 : Complications à long terme associées aux agents chimiothérapeutiques utilisés dans le traitement du sarcome d'Ewing [22–33]

Type de toxicité	Drogues en cause	Facteurs favorisants
Cardiaque		
Cardiomyopathie congestive, dysfonction du VG	anthracyclines	dose cumulée, jeune âge (surtout <5 ans), sexe féminin, radiothérapie, facteurs de risque surajoutés d'insuffisance cardiaque (obésité, HTA, cardiopathie congénitale...)
Allongement du QT, arythmies		
Rénale/ urinaire		
Tubulopathie	ifosfamide, cyclophosphamide	dose cumulée, âge <5 ans (mais débattu), radiothérapie, néphrotoxiques, rein unique, néphropathie associée, délai
Glomérulopathie, insuffisance rénale chronique		
HTA secondaire		
Fibrose de la vessie	cyclophosphamide	dose cumulée, radiothérapie
Gonadique		
Hypogonadisme, ménopause précoce	alkylants	dose élevée, radiothérapie, sexe masculin, âge plus avancé (femme et discuté chez l'homme), autre facteur de risque surajouté d'infertilité
Troubles de la fertilité		
Pulmonaire		
Fibrose	alkylants	
Neurologique		
Neuropathie périphérique sensitive et motrice	vincristine	dénutrition, maladie de Charcot-Marie-Tooth
Cancers secondaires		
Leucémie, lymphome	alkylants, etoposide, anthracyclines	
Sarcomes	alkylants	
Cancer de la vessie	alkylants	radiothérapie

1.3.2 Toxicité rénale

Les connaissances sont encore très incomplètes concernant les séquelles rénales induites par les chimiothérapies, en particulier leur prévalence à très long terme, leur délai d'apparition, leurs facteurs de risque et les possibilités de les dépister précocement [25, 27–29, 44, 45]. Les études portant sur la néphrotoxicité dans de larges cohortes de survivants de cancers infantiles suivis à long terme (>5 ans) et à très long terme (>20 ans) sont limitées. L'atteinte rénale peut se manifester sous la forme d'une baisse du débit de filtration glomérulaire (DFG), d'une dysfonction tubulaire, d'une protéinurie ou d'une hypertension artérielle, pouvant progressivement aboutir à une insuffisance rénale chronique parfois terminale [46, 47]. Une étude issue de la cohorte CCSS effectuée sur plus de 10 000 patients traités pour un cancer pédiatrique dans les années 1970 et 1980 a révélé que 0,5 % des enfants avaient développé une insuffisance rénale ou nécessitaient une dialyse avant l'âge moyen de 27 ans, soit 18 ans après le diagnostic initial de cancer, une incidence neuf fois supérieure à celle d'une population témoin [5]. Dans une étude plus récente portant sur 1442 survivants avec un suivi médian de 12 ans, près de 30% des patients présentaient au moins une manifestation de cette toxicité à long terme, et 4,6% une diminution du DFG [27].

L'évolution naturelle de la néphrotoxicité chronique post-chimiothérapie est également mal connue. Quelques études longitudinales avec des durées de suivi limitées ont montré une détérioration progressive de la fonction glomérulaire, avec néanmoins une variabilité inter-individuelle importante des profils évolutifs des fonctions glomérulaires et tubulaires, certains patients pouvant même récupérer une fonction normale après une phase de dégradation transitoire [45, 48]. L'enjeu du dépistage précoce des patients à risque d'insuffisance rénale

future est important mais complexe, étant donné que la toxicité rénale peut rester longtemps cliniquement silencieuse.

L'un des agents chimiothérapeutiques dont la néphrotoxicité précoce et tardive est la mieux documentée est l'ifosfamide [28, 49–53], qui est utilisé à hautes doses dans les protocoles chimiothérapeutiques du sarcome d'Ewing. La toxicité chronique la plus fréquente concerne l'atteinte tubulaire proximale [28, 53–55], une réduction progressive modérée du DFG pouvant apparaître secondairement [28]. L'atteinte glomérulaire a également été décrite en cas de doses élevées d'ifosfamide [25]. La tubulopathie proximale peut au maximum entraîner un syndrome de Fanconi dont les manifestations sont l'apparition d'une hypokaliémie, d'une acidose métabolique, d'une glycosurie, d'une hyperuricurie, d'une protéinurie tubulaire (β -microglobulinurie) et d'une perte rénale de phosphates, identifiée par l'abaissement du taux de réabsorption du phosphore (TRP) et plus tardivement par une hypophosphatémie [56]. Ce syndrome est le plus souvent asymptomatique mais peut, en l'absence de traitement, induire un retard de croissance et un rachitisme. Environ 30% des enfants traités par ifosfamide développent une tubulopathie persistante et 5 % présentent un syndrome de Fanconi cliniquement significatif [53]. Parmi les enfants atteints d'un syndrome de Fanconi induit par l'ifosfamide, bien que certains récupèrent une fonction tubulaire normale, environ un tiers présentent une atteinte persistante et cliniquement significative plus de 10 ans après la fin du traitement [48]. La dose cumulée d'ifosfamide (>60-100 g/m²) constitue le principal facteur de risque identifié de néphrotoxicité après traitement par ifosfamide. Comme pour la toxicité cardiaque, il n'existe pas d'étude spécifique de la toxicité rénale à long terme chez les patients traités pour un sarcome d'Ewing.

Le cyclophosphamide, un isomère de l'ifosfamide ayant des propriétés pharmacologiques différentes, n'est classiquement pas considéré comme néphrotoxique à long terme [25], mais les études cliniques permettant de valider cette affirmation, en particulier à très long terme, sur de larges cohortes ou par des études contrôlées, font défaut. Les données quant à son potentiel effet délétère à long terme sont ainsi controversées [57], et certaines études ont montré une atteinte de la fonction glomérulaire [27].

1.3.3 Toxicité gonadique

Les alkylants, notamment le cyclophosphamide, y compris sans radiothérapie, sont les principaux agents chimiothérapeutiques utilisés dans le traitement des cancers pédiatriques associés à un risque élevé d'insuffisance gonadique et d'infertilité [30, 31, 58–60]. Comme pour les autres toxicités, un effet dose-dépendant a été mis en évidence [61–65], et le risque d'atteinte gonadique à long terme est décrit à partir d'une dose cumulée de cyclophosphamide de 7,5 g/m² [31].

Chez l'homme, la toxicité concerne essentiellement les cellules souches germinales (spermatogonies) et les spermatozoïdes, induisant une altération de la spermatogenèse, les cellules de Leydig et donc la fonction endocrine du testicule étant moins sensibles à cette dernière, probablement du fait de leur faible index mitotique [30, 61, 66–68]. L'hypogonadisme et les anomalies de la puberté sont ainsi moins fréquents que chez les femmes, l'atteinte portant essentiellement sur la fertilité. Avec un recul de plus de 30 ans, la prévalence de l'infertilité a été estimée à 46% vs 18% chez les témoins, dans une étude portant sur 700 hommes de la cohorte CCSS [69]. L'azoospermie peut être permanente ou transitoire, avec une possible récupération complète de la spermatogenèse, jusqu'à des années après le traitement [30]. Certaines classes thérapeutiques dont les agents alkylants sont plus à risque de toxicité testiculaire [70]. Le

caractère potentiellement protecteur d'un âge d'exposition prépubertaire a longtemps été débattu. Plusieurs études mettent à présent clairement en évidence la possibilité d'une toxicité à long terme chez les patients traités dans la petite enfance et avant l'âge pubertaire [30, 67, 71]. Concernant la chimiothérapie utilisée dans le sarcome d'Ewing, l'altération de la spermatogénèse (oligo- et azoospermie) est très fréquente chez les hommes traités avec du cyclophosphamide, en particulier à des doses cumulées de plus de 4 à 9,5 g/m², selon les études [30, 61, 67, 72, 73], et l'azoospermie serait constante après une dose cumulée supérieure à 19 g/m² [30]. La dose seuil toxique semble plus faible chez l'homme que chez la femme [74]. Bien que l'atteinte gonadique soit potentiellement définitive [59], certaines études ont suggéré que la toxicité liée au cyclophosphamide puisse être évolutive dans le temps et réversible [67]. Une atteinte de la fonction testiculaire endocrine a été observée pour une dose cumulée de cyclophosphamide de plus de 20 g/m² [30], voire à de plus faibles doses [75], avec néanmoins une grande variabilité inter-individuelle.

Chez la femme, du fait de la déplétion du pool de follicules primordiaux, l'atteinte gonadique est combinée, affectant à la fois la fonction endocrine et la fonction reproductive, conduisant à un hypogonadisme et à une insuffisance ovarienne prématurée ou ménopause précoce [66, 74]. Chez les filles prépubères au moment du traitement du cancer, l'arrêt du fonctionnement ovarien peut aboutir à une absence de développement pubertaire spontané, un développement incomplet ou une aménorrhée primaire. Ce type d'atteinte reste rare puisqu'il a été décrit chez 6,3 % des 3390 femmes de la cohorte CCSS, après exclusion des cas d'ovariectomie bilatérale, d'irradiation crânienne ou de tumeur hypothalamo-hypophysaire [76]. Les femmes post-pubères au moment du traitement peuvent présenter une aménorrhée secondaire persistante, des signes d'insuffisance ovarienne prématurée aboutissant à une ménopause précoce. L'incidence cumulée de ménopause précoce (causes post-chirurgicales exclues) a été estimée à 8%, contre 0,8% dans la population témoin [77]. Ceci se traduit aussi par une baisse de la fertilité [78]. Après ajustement sur les facteurs de confusion sociodémographiques et comportementaux, sur une cohorte de 3531 femmes issue de la CCSS, il a été montré que le risque d'infertilité augmente significativement dans cette population (RR 1,48 ; IC95% 1,23-1,78) [79]. La probabilité de survenue d'une grossesse spontanée diminue (RR 0,81 ; IC95% 0,73-0,90) [80], en particulier en cas de traitement par cyclophosphamide ou pour un « score alkylant » de 3-4 [80] (score permettant une comparaison des doses d'alkylants utilisés dans différents protocoles de chimiothérapie [79], le score attribué au traitement du sarcome d'Ewing étant de 6). De même, plus ce score augmente, plus le risque de ménopause précoce est important [66]. L'âge au traitement est un facteur modifiant le risque d'insuffisance ovarienne post-chimiothérapie avec un effet protecteur du jeune âge [31, 79].

Comparativement au cyclophosphamide, peu de données sont rapportées sur les effets de l'ifosfamide sur la fonction gonadique. Chez l'homme, l'utilisation de l'ifosfamide est classiquement considérée comme plus sûre de ce point de vue, en particulier à dose modérée [68, 81–83]. Certaines études mettent néanmoins en évidence une toxicité potentielle de l'ifosfamide sur la fonction testiculaire, mais celles-ci portent sur de faibles effectifs [84, 85].

1.4 Les modalités du suivi à long terme des patients traités pour un cancer dans l'enfance

Des recommandations de suivi sont aujourd'hui disponibles pour guider les praticiens et optimiser le suivi des patients guéris d'un cancer pédiatrique. Des travaux coopératifs nationaux et internationaux (*Pan European Childhood and Adolescent Cancer Survivor Care and Follow-Up Studies Consortium* - PanCareSurFup, Société Française des Cancers de l'Enfant - SFCE, *North American Children's Oncology Group* - COG, *UK Children's Cancer Study Group* - UKCCSG, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*, *Dutch Childhood Oncology Group*) ont abouti à l'élaboration de diverses recommandations fondées sur les preuves scientifiques, identifiant différents risques en fonction des thérapeutiques utilisées et des types de cancers, et proposant des modalités de suivi et de prise en charge adaptées à chaque cas (**figure 1 et 2**) [7, 29, 86]. Des points de divergence existant entre ces différentes recommandations, d'importants travaux d'harmonisation sont en cours. En particulier, l'IGHG (*International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group*), à l'initiative de ces différents groupes régionaux et du Cochrane Childhood Cancer Group et en partenariat avec le consortium PanCareSurFup, a déjà développé plusieurs guides de suivi facilement accessibles sur Internet [33, 87, 88]. L'objectif est d'obtenir une harmonisation des pratiques de surveillance des effets tardifs des traitements, avec par ailleurs un haut niveau de preuve. Cette uniformisation annoncée du suivi à long terme ne devra cependant pas se faire au détriment du suivi individuel et personnalisé, adapté à chaque patient, tenant compte de l'histoire de sa maladie, des spécificités de sa tumeur primitive, de la tolérance des traitements administrés, de ses comorbidités et des facteurs génétiques éventuellement associés. En France, plusieurs centres de cancérologie ont mis en place des consultations spécialisées de suivi à long terme où cette approche holistique est assurée. Par exemple, dans la région Auvergne-Rhône-Alpes, une consultation spécifique associant un médecin oncologue pédiatre à un médecin interniste, suivie d'une consultation avec une psychologue, a été mise en place au sein de chaque centre d'oncologie pédiatrique (Lyon, Grenoble, Saint-Étienne, Clermont-Ferrand) [2].

En l'absence de telles consultations, d'autres modalités de suivi et d'information des patients sont possibles : réseau multidisciplinaire et consultations communes entre différents spécialistes, suivi coordonné par le médecin traitant, cohortes de patients et inclusion dans des protocoles de recherche de suivi à long terme, prise de contact et communication de conseils de suivi via l'existence de registres de patients. En France, un annuaire des médecins spécialisés dans le suivi à long terme est en cours d'élaboration dans les différentes spécialités (cardiologue, endocrinologue, médecin de la reproduction, néphrologue, orthopédiste, psychologue et neuropsychologue) [2].

Figure 1 : Recommandations de la SFCE pour le suivi après traitement par chimiothérapie (version février 2011) [7]

Ne se substituent pas aux recommandations spécifiques des protocoles						
Médicaments	Effets secondaires	Sujets à risque	Surveillance	Fréquence	Remarque	Fiche info patient
Tous						
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 >3g/m2 de cyclophosphamide ou 36 g/m2 d'ifostamide ou association autre alkylant	Filles : FSH-LH, oestradiol, inhibine, AMH ; garçons : FSH-LH-Testostérone, inhibine, spermogramme (selon le choix du patient)	Si signes cliniques et/ou fin de puberté	Filles : Si hypogonadisme ; ostéodensitométrie	Hormones, fertilité
Cyclophosphamide	Toxicité tractus urinaire, rares cas de cancer de la vessie	RT pelvienne ; tabac				
Ifostamide	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 crâne	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					
CCNU/BCNU	Fibrose pulmonaire	Irradiation ; atople	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	Baseligne puis une fois par an jusqu'à 5 ans		Audition
Carboplatine	Ototoxicité	Radiothérapie crânienne et/ou dose >2,5g/m2	Audiogramme	Annuel pendant 3 ans si > 2,5 g/m2, sinon baseligne puis tous les 5 ans		Audition
	Toxicité rénale glomérulaire et tubulaire	Association ifostamide	TA Fonction glomérulaire et tubulaire	Chaque consultation Examen de base puis tous les 5 ans si bilan normal		Rein
Anti métabolites						
Méthotrexate	Ostéogénie, Ostéoporose	Irradiation	Ostéodensitométrie	Vers l'âge de 18 ans ou avant si fracture pathologique		Os
		Corticoides hypogonadisme, déficit en GH				
	Leuco encéphalopathie		Selon clinique			
Cytarabine HD	Leuco encéphalopathie		Selon clinique			
Enzymes						
Asparaginase	Non					
Epipodophylotoxines						
Etoposide	AML/MDS	>1,2 g/m2	NFS	Si signes d'appel		
Antibiotiques						
Bléomycine	Fibrose pulmonaire, Pneumopathie interstitielle	Irradiation CCNU BCNU dose >100 mg/m2	EFR	Tous les 2 ans		Poumon
Actinomycine	Hyperplasie nodulaire focale du foie	Irradiation abdominale				
Anthracycline	LAM/MDS		Pas de surveillance systématique			
Daurorubicine	âge <5ans	Irradiation médiastinale ≥ 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						
Vinca-alkaloids						
Vinblastine			Pas de surveillance spécifique			
Vincristine			Pas de surveillance spécifique			
Corticoides						
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		Allogreffe



Figure 2 : Recommandations de l'IGHG pour le suivi à long terme des complications cardiaques [37]

General recommendations	Survivors treated with anthracyclines or chest radiation or both and their healthcare providers should be aware of the risk of cardiomyopathy
Who needs cardiomyopathy surveillance?	
Patients treated with anthracyclines	<p>Cardiomyopathy surveillance is recommended for survivors treated with high dose (≥ 250 mg/m²) anthracyclines</p> <p>Cardiomyopathy surveillance is reasonable for survivors treated with moderate dose (≥ 100 to <250 mg/m²) anthracyclines</p> <p>Cardiomyopathy surveillance may be reasonable for survivors treated with low dose (<100 mg/m²) anthracyclines</p>
Patients treated with chest radiation	<p>Cardiomyopathy surveillance is recommended for survivors treated with high dose (≥ 35 Gy) chest radiation</p> <p>Cardiomyopathy surveillance may be reasonable for survivors treated with moderate dose (≥ 15 to <35 Gy) chest radiation</p> <p>No recommendation can be formulated for cardiomyopathy surveillance for survivors treated with low dose (<15 Gy) chest radiation with conventional fractionation</p>
Patients treated with anthracyclines + chest radiation	Cardiomyopathy surveillance is recommended for survivors treated with moderate to high dose anthracyclines (≥ 100 mg/m ²) and moderate to high dose chest radiation (≥ 15 Gy)
What surveillance modality should be used?	<p>Echocardiography is recommended as the primary cardiomyopathy surveillance modality for assessment of left ventricular systolic function in survivors treated with anthracyclines or chest radiation</p> <p>Radionuclide angiography or cardiac MRI may be reasonable for cardiomyopathy surveillance in at-risk survivors for whom echocardiography is not technically feasible or optimal</p> <p>Assessment of cardiac blood biomarkers (eg, natriuretic peptides) in conjunction with imaging studies may be reasonable in instances where symptomatic cardiomyopathy is strongly suspected or in individuals who have borderline cardiac function during primary surveillance</p> <p>Assessment of cardiac blood biomarkers is not recommended as the only strategy for cardiomyopathy surveillance in at-risk survivors</p>
At what frequency should surveillance be performed for high risk survivors?	<p>Cardiomyopathy surveillance is recommended for high risk survivors to begin no later than 2 years after completion of cardiotoxic therapy, repeated at 5 years after diagnosis and continued every 5 years thereafter</p> <p>More frequent cardiomyopathy surveillance is reasonable for high risk survivors</p> <p>Lifelong cardiomyopathy surveillance may be reasonable for high risk survivors</p>
At what frequency should surveillance be performed for moderate or low risk survivors?	<p>Cardiomyopathy surveillance is reasonable for moderate and low risk survivors to begin no later than 2 years after completion of cardiotoxic therapy, repeated at 5 years after diagnosis and continue every 5 years thereafter</p> <p>More frequent cardiomyopathy surveillance may be reasonable for moderate and low risk survivors</p> <p>Lifelong cardiomyopathy surveillance may be reasonable for moderate and low risk survivors</p>
At what frequency should surveillance be performed for survivors who are pregnant or planning to become pregnant?	<p>Cardiomyopathy surveillance is reasonable before pregnancy or in the first trimester for all female survivors treated with anthracyclines or chest radiation</p> <p>No recommendations can be formulated for the frequency of ongoing surveillance in pregnant survivors who have normal left ventricular systolic function immediately before or during the first trimester of pregnancy</p>
What should be done when abnormalities are identified?	Cardiology consultation is recommended for survivors with asymptomatic cardiomyopathy following treatment with anthracyclines or chest radiation
What advice should be given regarding physical activity and other modifiable cardiovascular risk factors?	<p>Regular exercise, as recommended by the AHA and ESC, offers potential benefits to survivors treated with anthracyclines or chest radiation</p> <p>Regular exercise is recommended for survivors treated with anthracyclines or chest radiation who have normal left ventricular systolic function</p> <p>Cardiology consultation is recommended for survivors with asymptomatic cardiomyopathy to define limits and precautions for exercise</p> <p>Cardiology consultation may be reasonable for high risk survivors who plan to participate in high intensity exercise to define limits and precautions for physical activity</p> <p>Screening for modifiable cardiovascular risk factors (hypertension, diabetes, dyslipidaemia, and obesity) is recommended for all survivors treated with anthracyclines or chest radiation so that necessary interventions can be initiated to help avert the risk of symptomatic cardiomyopathy</p>
<p> ■ Strong recommendation, with a low degree of uncertainty (high quality evidence) ■ Moderate level recommendation (weak quality evidence) ■ Moderate level recommendation (moderate quality evidence) ■ Recommendation against a particular intervention, with harms outweighing benefits </p>	

1.5 Contexte et enjeu de l'analyse de la toxicité tardive dans le cadre de l'essai thérapeutique Euro-EWING99-R1

Historiquement, la chimiothérapie utilisée pour traiter le sarcome d'Ewing combinait vincristine, doxorubicine, cyclophosphamide et actinomycine (protocole VACA) [10, 89, 90]. Au début des années 1980, l'ifosfamide, analogue structurel du cyclophosphamide, a été introduit dans ce traitement en raison de la possibilité de l'administrer à des doses élevées du fait d'une moindre myélotoxicité [91]. Le taux de réponse à la chimiothérapie en cas de sarcome d'Ewing résistant ou en rechute était supérieur d'un tiers en utilisant l'ifosfamide à la place du cyclophosphamide [92]. De même, une étude randomisée de phase 2 portant sur des adultes atteints d'un sarcome des tissus mous avait mis en évidence un taux de réponse plus élevé au traitement avec par ailleurs une myélotoxicité plus faible en cas de recours à l'ifosfamide à 5 g/m² comparativement au cyclophosphamide à 1,5 g/m² [93]. Par la suite, un essai randomisé a établi que l'ajout d'ifosfamide et d'étoposide au protocole thérapeutique VACA pouvait significativement améliorer la survie des patients [11]. Afin d'améliorer leur pronostic, l'ifosfamide a ainsi progressivement remplacé le cyclophosphamide dans les protocoles de traitement des sarcomes d'Ewing [8, 94, 95].

Cependant, l'émergence d'inquiétudes quant à la toxicité rénale tubulaire à long terme liée à l'utilisation d'ifosfamide avec de hautes doses cumulées [28, 53–55], le faible niveau de connaissance sur sa toxicité gonadique, ainsi que la persistance d'une incertitude quant à une plus grande efficacité de l'ifosfamide par rapport au cyclophosphamide, ont amené à remettre en question son utilisation dans le traitement de consolidation du sarcome d'Ewing. L'étude EICESS-92 (*European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study*) avait ainsi pour objectif d'établir si le cyclophosphamide pouvait à nouveau être utilisé à la place de l'ifosfamide dans ce traitement, en s'intéressant spécifiquement au groupe de patients avec une tumeur de risque standard (tumeurs localisées de moins de 100 ml) [96]. Celle-ci n'a pas mis en évidence de différence significative d'efficacité, sans pour autant apporter de résultat probant du fait d'une puissance statistique limitée. Conçu pour lui succéder et portant sur de plus larges effectifs, l'essai contrôlé randomisé Euro-EWING99-R1 devait statuer sur la possibilité de remplacer l'ifosfamide par le cyclophosphamide en association avec la vincristine et l'actinomycine (VAI vs VAC) dans le traitement de consolidation du sarcome d'Ewing de risque standard, après une chimiothérapie d'induction intensive par vincristine, ifosfamide, doxorubicine et étoposide (VIDE). Son objectif était ainsi de comparer l'efficacité et la toxicité aiguë et à long terme de l'ifosfamide à la dose cumulée de 102 g/m² avec l'ifosfamide à 60 g/m² associé au cyclophosphamide à 10.5 g/m². Les résultats de l'essai de non-infériorité, portant sur 856 patients recrutés entre 2000 et 2010, avec un recul médian de près de 6 ans, a montré une efficacité comparable entre les deux stratégies thérapeutiques, sans différence notable en terme de toxicité aiguë : 75,4% (VAC) et 78,2% (VAI) de survie sans évènement à 3 ans, avec une différence de survie de 2,8% (IC95% 7,8-2,2%), un hazard ratio du risque de survenue d'un évènement de 1,12 (IC95% 0,89-1,41), et un hazard ratio du risque de décès de 1.09 (IC95% 0,84-1,42) [97–99]. L'évaluation comparative de la toxicité tardive, en particulier rénale et gonadique, est donc d'une importance décisive pour les futurs ajustements du traitement qui devra comporter le moins d'effets indésirables possibles sur le long terme.

1.6 Objectifs de l'étude

L'objectif de l'étude faisant l'objet de cette thèse était de caractériser la toxicité à long terme (en particulier cardiaque, rénale et gonadique) du traitement du sarcome d'Ewing localisé de risque standard utilisé dans l'essai thérapeutique Euro-EWING99-R1, et d'effectuer une analyse comparative de celle-ci entre les deux schémas thérapeutiques de consolidation VAC et VAI.

Partie 2 : Matériel et méthodes

2.1 Protocole Euro-EWING99 et critères d'éligibilité

Ce travail s'inscrit dans la vaste étude internationale multicentrique de phase III Euro-EWING99 qui a été menée par plusieurs groupes coopérateurs européens : la SFCE, le Groupe Sarcome d'Unicancer, le GSF-GETO (Groupe Sarcome Français et Groupe d'Etude des Tumeurs Osseuses), l'EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*), le GPOH (*Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie*) regroupant les centres allemands, autrichiens et hollandais, et l'UKCCSG, avec une collaboration du groupe nord-américain COG. Malgré une faible prévalence de la maladie, ce travail coopératif a permis de constituer une cohorte de plus de 3000 patients (dont 1000 en France) suivis par plus de 150 centres d'oncologie pédiatrique et adulte répartis dans 14 pays.

Les critères d'inclusion étaient :

- diagnostic histologique de sarcome d'Ewing, défini comme une tumeur à petites cellules rondes de la famille des tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET), en association avec au moins l'un des trois critères suivants : réarrangement du chromosome 22, positivité de Mic2 et négativité de la Desmine, ou aspect typique en microscopie électronique ;
- un âge au diagnostic de moins de 50 ans ;
- une biopsie diagnostique réalisée moins de 45 jours avant le début de la chimiothérapie ;
- l'absence de contre-indication aux traitements envisagés ;
- l'absence de traitement antérieur pour cette tumeur ou un autre cancer ;
- la possibilité d'effectuer un suivi à long terme ;
- l'obtention d'un consentement écrit du patient ou de son responsable légal ;
- la déclaration au centre d'enregistrement de l'étude dès le consentement recueilli (si possible avant le début de la chimiothérapie mais impérativement moins de 45 jours après la biopsie et moins de 21 jours après la première cure de VIDE).

Les critères de non-inclusion étaient :

- les PNET du système nerveux central ;
- toute anomalie médicale (en particulier rénale ou cardiaque), psychosociale ou psychiatrique, ou toute autre condition incompatible avec les traitements prévus ;
- le refus de consentement.

Parmi ces patients, ceux inclus dans l'essai Euro-EWING99-R1 correspondaient au groupe classé en risque standard, c'est-à-dire ayant une tumeur localisée :

- opérée après chimiothérapie seule, avec une bonne réponse histologique (moins de 10 % de cellules tumorales résiduelles identifiables) ; ou
- de petite taille (moins de 200 ml) opérée dès le diagnostic ; ou
- de petite taille (moins de 200 ml) opérée après chimiothérapie et radiothérapie, avec une bonne réponse histologique (moins de 10 % de cellules tumorales résiduelles identifiables) ; ou

- de petite taille (moins de 200 ml), inopérable (traitée localement par radiothérapie seule pendant la consolidation), et au moins en réponse partielle clinique et radiologique après la chimiothérapie initiale (réponse supérieure à 50 %, absence d'« effet accordéon »).

Après une chimiothérapie d'induction par 6 cures VIDE, une exérèse chirurgicale de la tumeur primitive et 1 cure de VAI, les patients étaient randomisés en deux groupes parallèles selon le type de traitement de consolidation : 7 cures VAC comprenant chacune 1,5 g/m² de cyclophosphamide (groupe VAC), ou 7 cures VAI comprenant chacune 6 g/m² d'ifosfamide (groupe VAI) (**figure 3**). Les doses cumulées de chimiothérapie pour chaque groupe sont renseignées dans le **tableau 2**. La randomisation était équilibrée et stratifiée sur l'âge, le sexe, l'origine géographique et le type de traitement local. Le nombre de sujets nécessaires à inclure a été calculé en prenant comme référence l'analyse de non-infériorité entre les deux groupes. Au total, 856 patients diagnostiqués entre fin 1999 et début 2010 ont ainsi été inclus dans l'essai Euro-EWING99-R1 au sein de 202 centres parmi 13 pays européens.

2.2 Population analysée

Ont été inclus dans cette analyse les patients français traités dans l'essai thérapeutique Euro-EWING99-R1, randomisés pour recevoir en consolidation du VAI ou du VAC, vivants sans évènement (progression tumorale, rechute ou second cancer) 5 ans après le diagnostic de sarcome d'Ewing, et pour lesquels des données de suivi à long terme concernant les fonctions cardiaques, rénales et/ou gonadiques étaient disponibles à au moins 5 ans de recul.

En l'absence de définition précise et consensuelle du concept de « long terme », nous avons décidé de retenir un délai minimal de 5 années après le diagnostic pour l'étude des effets à long terme du traitement. Ce choix repose sur les données de la littérature, un seuil de 5 ans étant souvent pris comme référence dans les études de suivi à long terme en oncologie et également choisi comme délai minimal de survie pour la constitution des grandes cohortes de survivants. Cette durée correspond par ailleurs au recul nécessaire permettant de parler de guérison d'un cancer.

2.3 Recueil des données

Toutes les données utilisées pour l'analyse ont été extraites de la base de données internationale de l'étude Euro-EWING99, dont la gestion est centralisée à l'Institut Gustave Roussy :

- données descriptives générales concernant le patient et la tumeur : date de naissance, sexe, date d'inclusion (considérée comme la date du diagnostic), localisation de la tumeur primitive et tissu concerné, statut pubertaire à l'inclusion (pré-pubère, puberté en cours, post-pubère) ;
- données relatives aux traitements administrés : bras de randomisation (VAC ou VAI), doses cumulées de chimiothérapie reçues, traitement local (chirurgie et/ou radiothérapie) ;
- évènements : date et statut vital aux dernières nouvelles, rechute, second cancer et date de l'évènement le cas échéant ;
- données de suivi à long terme : données relatives à la toxicité cardiaque, rénale et gonadique (détaillées ci-après), exploration fonctionnelle respiratoire (date et résultat de l'examen le cas échéant), autres complications depuis la fin des traitements. La durée de

suivi correspondait au temps écoulé entre la date de diagnostic et la date aux dernières nouvelles ou la date de survenue de l'évènement le cas échéant.

Figure 3 : Schémas thérapeutiques du protocole Euro-EWING99-R1 selon le type de tumeur localisée

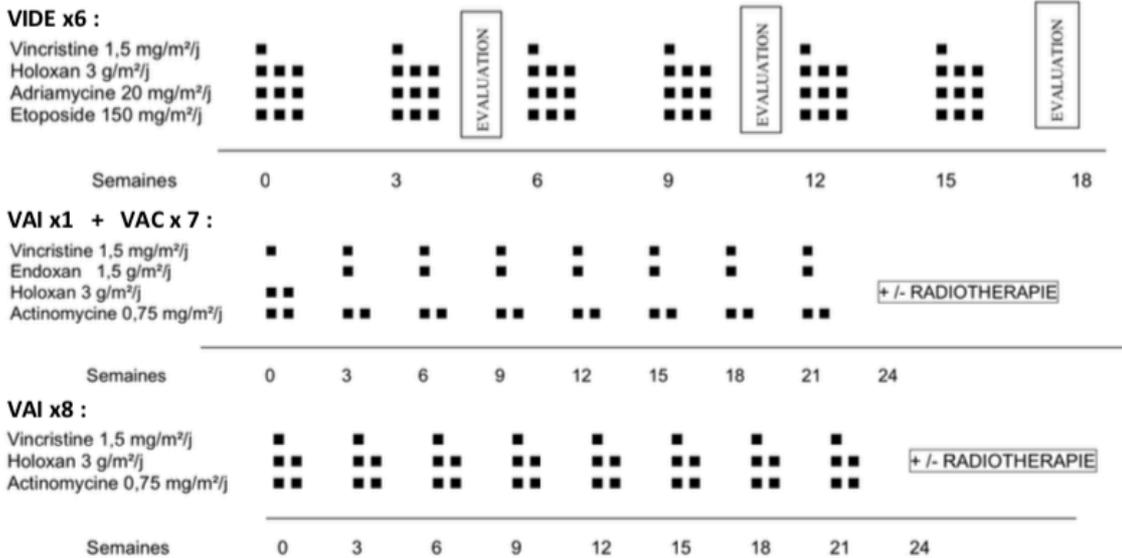
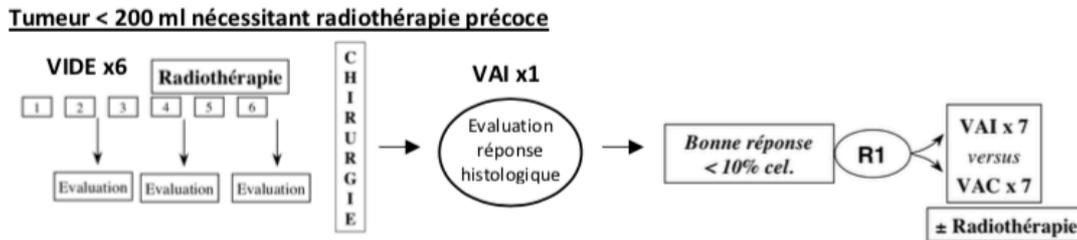
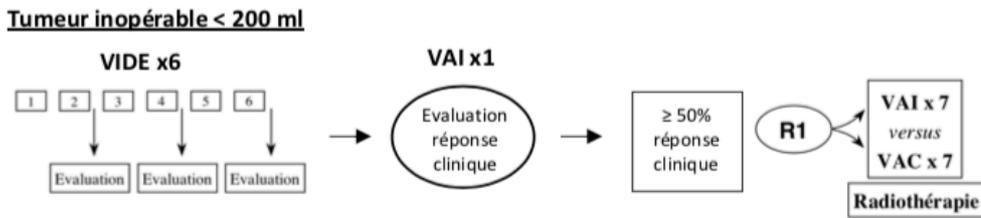
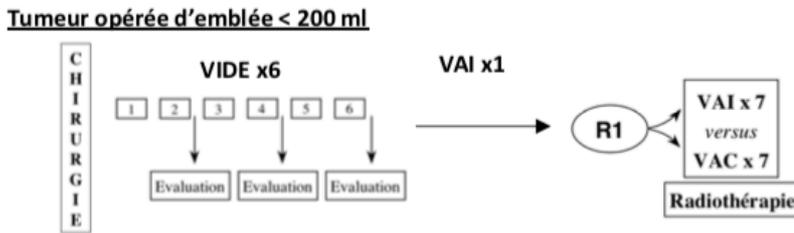
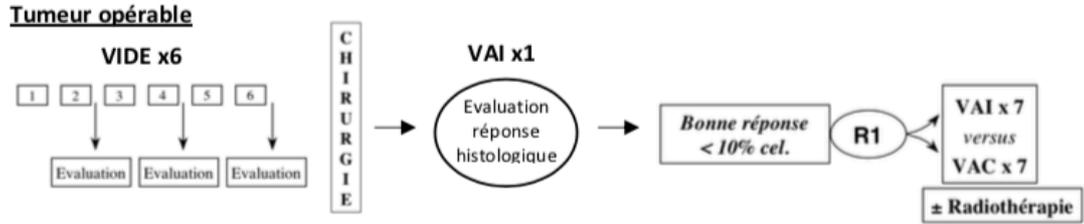


Tableau 2 : Doses cumulées de chimiothérapie du protocole Euro-EWING99-R1, selon le bras de randomisation VAI ou VAC

	Groupe VAC	Groupe VAI
	VIDE x 6 + VAI x 1 + VAC x 7	VIDE x 6 + VAI x 8
Vincristine	21 mg/m ²	21 mg/m ²
Adriamycine	360 mg/m ²	360 mg/m ²
Etoposide	2,7 g/m ²	2,7 g/m ²
Actinomycine	12 mg/m ²	12 mg/m ²
Ifosfamide	60 g/m ²	102 g/m ²
Cyclophosphamide	10,5 g/m ²	-

2.4 Détails concernant les méthodes de recueil et la nature des données de suivi à long terme

Les données de suivi à long terme issues du suivi prospectif des patients s'intégrant dans leur suivi médical habituel (de fin 1999 à début 2017), ont été renseignées par les attachés de recherche clinique de chaque centre, de manière rétrospective à partir des dossiers médicaux hospitaliers des patients. En outre, les dossiers médicaux des 7 centres ayant inclus le plus de patients dans cet essai (Gustave Roussy, Institut Curie, Hôpital Trousseau, Centre Oscar Lambret, CHU de Nantes, Institut de Cancérologie de l'Ouest, Hôpital de La Timone, soit 85 patients, dont 83 inclus) ont été revus dans le cadre de ce travail de thèse de façon à réduire le nombre de données manquantes (recueil effectué de novembre 2016 à mars 2017).

Le recueil des données a été effectué via des fiches de recueil pré-établies au moment du design de l'étude. Les données de suivi à long terme sont issues de la fiche « F20 », dont la version initiale (cf. **Annexe 1**) a été révisée (cf. **Annexe 2**) au début du recueil de terrain en novembre 2016, permettant d'améliorer la quantité et la qualité des informations colligées. Une demande de mise à jour de la base de données avait été adressée aux différents centres à l'initiation de cette recherche, en décembre 2016, afin de tenir compte de ces modifications.

2.4.1 Toxicité cardiaque

Les données suivantes sont issues du volet « fonction cardiaque » du questionnaire F20 et ont été recueillies à partir d'évaluations médicales cliniques et paracliniques effectuées entre 2002 et 2016 :

- réalisation ou non d'une échographie cardiaque, date et résultat de l'examen (fraction d'éjection du ventricule gauche - FEVG, fraction de raccourcissement - FR) ;
- existence ou non d'un traitement médicamenteux d'une insuffisance cardiaque et date d'initiation du traitement.

La toxicité cardiaque, traduisant le risque d'insuffisance cardiaque congestive, était définie comme un critère composite basé sur ces données et combinant : baisse de la FEVG (<50%) et/ou baisse de la FR (<30%) et/ou traitement médicamenteux d'une insuffisance cardiaque. L'information sur ces trois critères n'étant pas systématiquement complète pour tous les patients, cette variable traduit davantage un risque minimal de toxicité cardiaque sur notre série.

L'échocardiographie, technique largement disponible et non invasive, est la modalité de choix consensuelle pour surveiller la fonction cardiaque après une exposition à des agents chimiothérapeutiques cardiotoxiques (recommandations IGHG) [37], en particulier via l'évaluation de la FEVG et de la FR [100, 101]. Chez ces patients, l'atteinte cardiaque, dès le stade infra-clinique, peut entraîner une altération de la fonction systolique du ventricule gauche, se manifestant soit par une diminution de la FEVG, soit de la FR, ou des deux [41]. La FR correspond au paramètre le plus souvent utilisé dans les études de suivi à long terme, et son intérêt est bien établi [102–104]. Les seuils de FR en-dessous desquels une dysfonction systolique du ventricule gauche est diagnostiquée sont variables selon les publications, compris entre 25 et 29% [42, 100, 105], tandis que l'on trouve également des seuils à 30% dans la littérature spécialisée [106]. Nous avons choisi un seuil de 30% dans cette étude, la FEVG associée pour les deux patients présentant une FR de 29% étant par ailleurs en limite de la normale (à 55%). Concernant la FEVG, les valeurs définissant l'insuffisance cardiaque systolique sont également variables selon les recommandations et les publications, comprises entre 45 et 60%. Le seuil de 50% choisi dans cette étude correspond aux recommandations de la Société Européenne de Cardiologie [107], de l'American Society of Echocardiography [105], et de la Haute Autorité de Santé.

Nous ne mentionnons pas les grades de sévérité de la toxicité cardiaque définis selon la *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) du fait de l'absence de données détaillées suffisantes relatives à l'atteinte clinique cardiaque dans les fiches F20 ou les dossiers médicaux, ne nous permettant pas de classer les patients selon les critères des items « Heart failure » et « Left ventricular systolic dysfunction » (cf. **Annexe 4**).

2.4.2 Toxicité rénale

Les données suivantes, basées sur les recommandations internationales de suivi à long terme de la fonction rénale et sur les variables d'intérêt les plus souvent analysées dans la littérature [50, 51, 108], sont issues du volet « évaluation rénale » du questionnaire F20, à partir d'évaluations médicales paracliniques effectuées entre 2002 et 2016 :

- DFG estimé à partir d'un dosage de créatinine plasmatique, par la formule CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula*) [1], et date du dosage ;
- TRP, directement renseigné dans la base de données ou calculé à partir des dosages de phosphore et de créatinine plasmatiques et urinaires, et date des prélèvements ;
- β 2-microglobulinurie sur urines des 24h ou rapport β 2-microglobulinurie/ créatininurie sur échantillon urinaire, et date du prélèvement (pas plus d'une évaluation par patient) ;
- glycosurie sur échantillon urinaire ou sur bandelette (prise en compte en cas de résultat négatif), et date du prélèvement (pas plus d'une évaluation par patient) ;
- protéinurie des 24h ou rapport protéinurie/ créatininurie sur échantillon urinaire ou protéinurie sur bandelette (prise en compte en cas de résultat négatif), et date du prélèvement (pas plus d'une évaluation par patient) ;
- existence ou non d'un traitement médicamenteux d'une atteinte rénale et date d'initiation du traitement.

Pour l'étude de la toxicité rénale, nous avons distingué :

- la toxicité tubulaire, définie comme un critère composite combinant diminution du TRP <80% [55] et/ou existence d'une β 2-microglobulinurie significative (>370 μ g/24 h ou >300 μ g/g de créatininurie) [111]. La glycosurie n'a pas été considérée comme suffisamment spécifique pour être intégrée à la définition de la dysfonction tubulaire. Un seuil de positivité de 1 mmol/l a été considéré (valeur >95^{ème} percentile [112]).

- la toxicité glomérulaire, définie par une diminution du DFG <90 ml/min/1,73m² (recommandations de la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*) [113, 114], en distinguant les différents niveaux de gravité de l'atteinte rénale (60-89 ml/min/1,73m² et 30-59 ml/min/1,73m² dans notre série) [113, 114].
- la toxicité rénale, définie comme un critère composite combinant dysfonction glomérulaire et/ou dysfonction tubulaire et/ou existence d'une protéinurie (>300 mg/24h ou >300 mg/g de créatininurie) [115] et/ou traitement médicamenteux d'une atteinte rénale. La protéinurie globale, contrairement à l'albuminurie dont les données disponibles étaient trop peu nombreuses pour être exploitées, peut autant traduire une atteinte glomérulaire que tubulaire [48], et a donc été analysée séparément.

En complément, à partir des données de DFG, de protéinurie et de glycosurie, nous avons pu caractériser la sévérité de l'atteinte rénale (grade 1 ou 2) selon les grades définis par la CTCAE (cf. **Annexe 4**).

Tout comme pour la toxicité cardiaque, l'information sur les critères définissant la toxicité tubulaire, la toxicité rénale, et les grades d'atteinte rénale n'étant pas complète pour l'ensemble des patients, ces variables traduisent davantage un risque minimal de toxicité sur notre série.

2.4.3 Toxicité gonadique

Les données suivantes, basées sur les recommandations internationales de suivi à long terme de la fonction gonadique et reproductive et sur les variables d'intérêt les plus souvent analysées dans la littérature [30, 31, 116, 117], sont issues du volet « fonction gonadique » du questionnaire F20, à partir d'évaluations médicales cliniques et paracliniques effectuées entre 2003 et 2017 :

- hommes et femmes : statut pubertaire à l'inclusion, nombre d'enfants nés vivants, existence de grossesses obtenues par procréation médicalement assistée ;
- chez les hommes : dosages plasmatiques de testostérone, d'hormone lutéinisante (LH) basale, d'hormone folliculo-stimulante (FSH) basale et d'inhibine B, et dates des dosages ; réalisation ou non d'un spermogramme, date et résultat de l'examen ;
- chez les femmes : existence ou non de menstruations avant l'inclusion ; apparition/reprise ou non de menstruations spontanées après le traitement du sarcome d'Ewing (recherche d'une aménorrhée primaire ou secondaire) ; caractérisation des cycles menstruels actuels (réguliers ou non) ; recours à un traitement hormonal substitutif ; gestité ; dosages plasmatiques d'œstradiol, de FSH basale et d'hormone anti-mullérienne (AMH) et dates des dosages ; réalisation ou non d'une échographie ovarienne, date et résultat de l'examen. Les dosages de LH basale et d'inhibine B, dont le résultat peut considérablement varier selon le jour du cycle menstruel, n'ont pas pu être exploités, l'information concernant le jour du prélèvement n'étant le plus souvent pas connue.

Pour l'étude de la toxicité gonadique chez l'homme, nous avons distingué, en tenant compte des recommandations de l'IGHG [116] :

- l'atteinte de la fertilité, basée sur : une augmentation de la concentration de FSH basale chez les patients post-pubères ou en cours de puberté (≥ 20 UI/l, soit en considérant une certaine marge par rapport aux normes supérieures usuelles établies à 12 UI/l), une diminution de l'inhibine B chez les patients post-pubères ou en cours de puberté (selon les normes de référence [118–120]), l'existence d'une oligo-/azoospermie au spermogramme, et/ou le recours à la PMA (procréation médicalement assistée) ;

- l'atteinte de la fonction testiculaire endocrine (hypogonadisme), basée sur : une augmentation de la concentration de LH basale chez les patients post-pubères ou en cours de puberté (>12 UI/l, soit en considérant une certaine marge par rapport aux normes supérieures usuelles établies à 8 UI/l), et/ou une diminution de la concentration de testostérone chez les patients post-pubères ($<3,5$ ng/ml, selon les normes institutionnelles usuelles et [121]).

Pour l'étude de la toxicité gonadique chez la femme (atteinte combinée de la fonction endocrine et reproductive, cf. partie 1.3.3), nous nous sommes intéressés aux indicateurs suivants, en tenant compte des recommandations de l'IGHG et des données de la littérature [30, 31, 122] : existence d'une aménorrhée (seule l'aménorrhée primaire ayant pu être prise en compte dans nos données), prise d'un traitement hormonal substitutif, prise d'un traitement hormonal substitutif, augmentation de la concentration de FSH basale chez les patientes post-pubères ou en cours de puberté (≥ 30 UI/l, selon les normes usuelles et [123]), diminution de la concentration d'œstradiol chez les patientes post-pubères (<12 pg/ml), diminution de la concentration d'AMH chez les patientes post-pubères ou en cours de puberté ($<1,3$ ng/ml), diminution du compte de follicules antraux à l'échographie pelvienne, et/ou recours à la PMA.

En complément, à partir des informations disponibles sur l'existence d'une aménorrhée, d'une irrégularité des cycles menstruels, et de signes d'insuffisance ovarienne (prise d'un traitement hormonal substitutif, FSH augmentée, AMH diminuée, compte folliculaire réduit à l'échographie ovarienne), nous avons pu proposer une estimation de la sévérité de l'atteinte gonadique (grade 1 ou 2) selon les grades définis par la CTCAE chez les femmes (cf. **Annexe 4**, en considérant l'existence d'une irrégularité des cycles menstruels comme une toxicité de grade 1, en l'absence d'information détaillées disponible quant à la durée du trouble). Chez les hommes, la sévérité de l'atteinte gonadique selon la CTCAE se réfère aux résultats du spermogramme (grade 1 en cas d'oligospermie et grade 2 en cas d'azoospermie), qui sont rapportés dans le tableau correspondant, mais ne concernent qu'un faible nombre de patients.

Tout comme pour les toxicités cardiaque et rénale, l'information sur les critères définissant la toxicité gonadique n'étant pas complète pour l'ensemble des patients, ces variables traduisent davantage un risque minimal de toxicité sur notre série, parmi les patients post-pubères ou en cours de puberté à la dernière évaluation.

2.5 Analyse statistique

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour caractériser la population étudiée. Les différentes variables permettant d'évaluer la toxicité à long terme ont été comparées entre les patients des groupes de randomisation VAC et VAI. Les données qualitatives sont présentées sous forme d'effectifs et de pourcentages, et les variables quantitatives sous forme de moyenne et d'écart-type ou de médiane et d'étendue. Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées au moyen du test exact de Fisher pour les variables catégorielles et du test non paramétrique de Mann-Whitney ou du test de Student (en cas de distribution normale) pour les variables continues. L'étude de cette distribution a été effectuée par méthode graphique et par le test de normalité de Shapiro-Wilk. La survie sans évènement à 10 ans a été estimée à l'aide de la méthode de Kaplan-Meier. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été retenue comme seuil de significativité statistique. Les statistiques descriptives et analytiques ont été réalisées avec le logiciel RStudio®.

Pour chacune des variables relatives à la toxicité cardiaque ou rénale, seules les évaluations effectuées au-delà d'un délai de 5 ans après le diagnostic ont été prises en compte dans l'analyse statistique principale. L'existence de données manquantes chez plusieurs patients, pour lesquels des évaluations antérieures avaient pourtant été réalisées, a motivé la réalisation d'une étude complémentaire de la toxicité « à moyen terme », c'est-à-dire incluant les données datant de moins de 5 ans après le diagnostic. En cas d'évaluations multiples, seule l'évaluation la plus récente a été prise en compte. En complément, pour affiner l'analyse sur le plan qualitatif, une étude longitudinale de l'évolution des données dans le temps a dans ce cas été effectuée. Le délai d'apparition d'une toxicité était défini comme le temps écoulé entre la date de diagnostic et la première date d'enregistrement d'une mesure anormale. Pour la toxicité gonadique, du fait d'un faible nombre de données disponibles, l'analyse a pris en compte l'ensemble des données, tous délais post-diagnostic confondus.

2.6 Considérations éthiques

Les patients ont été sélectionnés au sein de la cohorte de l'essai international Euro-EWING99-R1, qui a été approuvé par les comités d'éthique appropriés, conformément à la législation en vigueur dans chaque pays. Les parents des enfants et les patients adultes ont donné leur consentement éclairé écrit à l'inclusion dans l'essai. Toutes les investigations cliniques ont été menées conformément aux principes énoncés dans la Déclaration d'Helsinki. Aucune autre intervention que celles s'intégrant dans le suivi usuel du patient n'a été effectuée dans le cadre de cette étude. Les données recueillies ont été anonymisées avant analyse.

Partie 3 : Résultats de l'étude

3.1 Caractéristiques des patients

Parmi les 267 patients français inclus dans l'essai Euro-EWING99-R1, 57 patients (21%) ont présenté un évènement (progression tumorale, rechute ou second cancer) et 6 patients (2%) ont été perdus de vue dans les 5 ans après le diagnostic. Parmi les 204 patients vivants sans évènement 5 ans après le diagnostic, 32 patients (16%) ont été exclus du fait de l'absence d'évaluation des complications à long terme. Au total, 172 patients vivants sans évènement 5 ans après le diagnostic de sarcome d'Ewing (sex-ratio M/F = 1.3, âge médian au diagnostic = 14 ans [1-43 ans], 91% âgés de moins de 25 ans au diagnostic), recrutés dans 32 centres de cancérologie métropolitains entre 1999 et 2008, ont été inclus dans cette analyse : 84 patients randomisés dans le groupe VAC et 88 dans le groupe VAI. La **figure 4** représente le diagramme de flux synthétisant le processus de sélection des patients.

Figure 4 : Diagramme de flux de l'étude

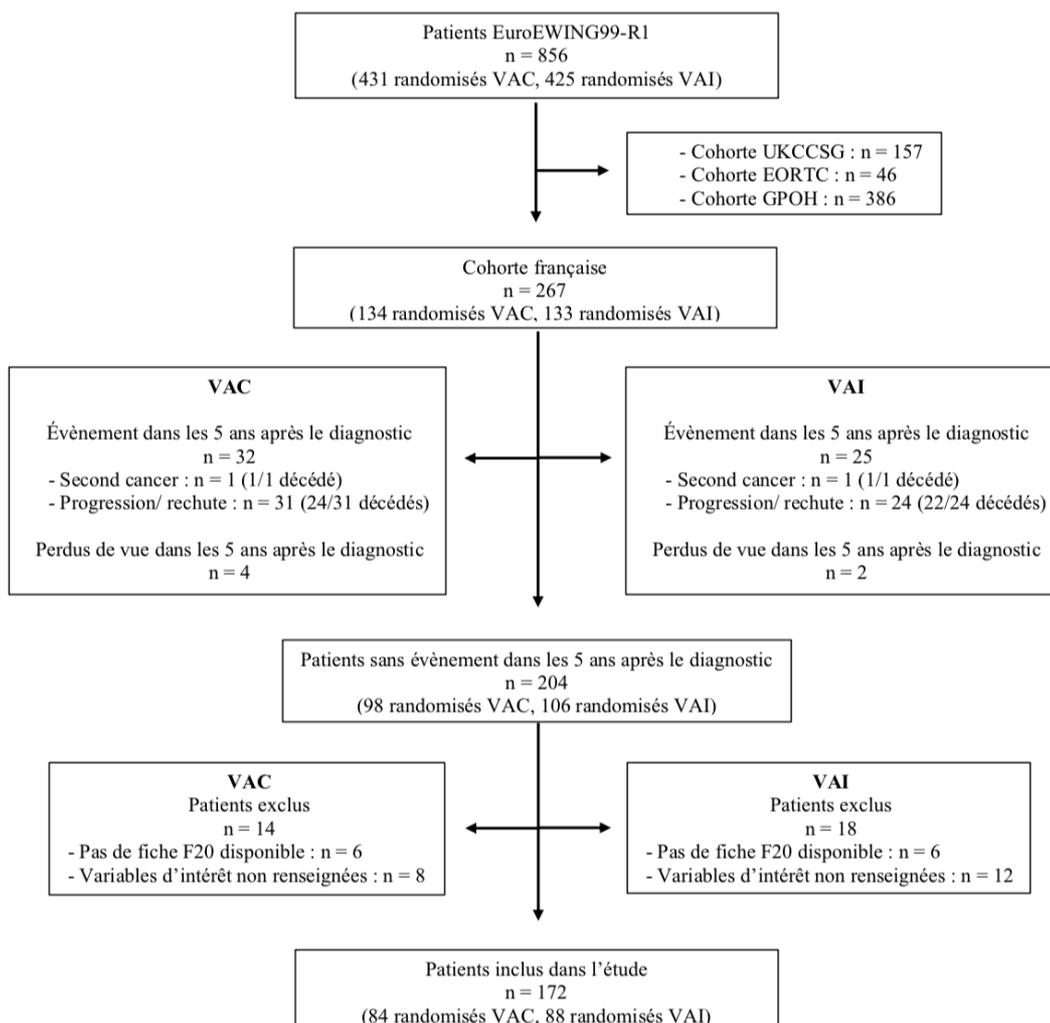


Tableau 3 : Caractéristiques des patients

		Total (n = 204)	Inclus (n = 172)	Exclus (n = 32)	P
Sexe					
homme		110 (53,9)	96 (55,8)	14 (43,8)	0,29
femme		94 (46,1)	76 (44,2)	18 (56,2)	
Âge au diagnostic, ans	moy ± σ méd (min-max)	14,7 ± 8,2 14,0 (1,2-43,4)	14,5 ± 8,0 14,0 (1,2-43,4)	15,8 ± 9,5 13,0 (2,3-43,4)	0,81
< 25 ans		183 (89,7)	156 (90,7)	27 (84,4)	0,34
≥ 25 ans		21 (10,3)	16 (9,3)	5 (15,6)	
Durée de suivi, ans	moy ± σ méd (min-max)	10,5 ± 2,7 10,4 (5,1-17,0)	11,0 ± 2,6 10,7 (5,2-17,0)	8,2 ± 2,4 7,6 (5,1-14,2)	< 0,01
Âge aux dernières nouvelles, ans	moy ± σ méd (min-max)	25,2 ± 8,4 23,6 (8,6-60,4)	25,5 ± 8,3 24,0 (8,6-60,4)	23,9 ± 9,1 22,4 (11,4-51,2)	0,15
Localisation tumorale					
tête et cou		17 (8,3)	16 (9,3)	1 (3,1)	0,79
étage thoracique		42 (20,6)	36 (20,9)	6 (18,8)	
étage abdominal et pelvien		48 (23,5)	39 (22,7)	9 (28,1)	
membre inférieur		71 (34,8)	60 (34,9)	11 (34,4)	
membre supérieur		26 (12,7)	21 (12,2)	5 (15,6)	
Tissu tumoral					
lésion osseuse ± parties molles		173 (84,8)	145 (84,3)	28 (87,5)	0,79
parties molles uniquement		31 (15,2)	27 (15,7)	4 (12,5)	
Type de traitement local					
chirurgie uniquement		132 (64,7)	114 (66,3)	18 (56,2)	0,23
radiothérapie uniquement		7 (3,4)	7 (4,1)	0 (0)	
chirurgie + radiothérapie		65 (31,9)	51 (29,7)	14 (43,8)	
Doses cumulées de chimiothérapie					
vincristine, mg/m ²		17,7 ± 3,0	17,6 ± 3,0	18,2 ± 3,2	0,22
ifosfamide, g/m ²		79,2 ± 19,9	78,8 ± 19,8	81,2 ± 20,9	0,22
doxorubicine, mg/m ²		353,8 ± 17,9	352,8 ± 18,5	359,1 ± 13,2	0,02
etoposide, g/m ²		2,5 ± 0,4	2,5 ± 0,4	2,7 ± 0,2	0,02
actinomycine D, mg/m ²		10,7 ± 1,7	10,6 ± 1,8	10,9 ± 1,4	0,60
cyclophosphamide, g/m ²		4,9 ± 4,9	4,9 ± 4,9	4,7 ± 4,9	0,81
Évènement					
rechute		6 (2,9)	5 (2,9)	1 (3,1)	1
second cancer		5 (2,5)	5 (2,9)	0 (0)	1
décès		2 (1,0)	1 (0,6)	1 (3,1)	0,29
Évènement dans les 10 ans					
rechute		5 (2,5)	4 (2,3)	1 (3,1)	0,58
second cancer		5 (2,5)	5 (2,9)	0 (0)	1
décès		2 (1,0)	1 (0,6)	1 (3,1)	0,29
Survie sans évènement à 10 ans, ans		94,2 (90,7-97,8)	94,1 (90,4-97,9)	96,6 (90,1-100)	0,96

Variables catégorielles exprimées en n/total (%), variables quantitatives en moyenne ± écart-type ou médiane (minimum - maximum), et survie en survie estimée (intervalle de confiance à 95%)

Les caractéristiques cliniques de la population d'analyse sont présentées dans le **tableau 3**. Elles sont comparables à celles des 32 patients vivants à 5 ans mais exclus faute de données disponibles de suivi à long terme, et semblables à celles de l'ensemble des patients inclus dans l'analyse de non infériorité [97]. Les doses cumulées de chimiothérapie ont été renseignées en fonction du bras de randomisation dans le **tableau 4**.

Dans plus de la moitié des cas, la tumeur était localisée au membre inférieur (35%) ou au niveau abdomino-pelvien (23%, avec atteinte du bassin chez 23 patients soit 13%). A l'étage thoracique (21% des patients), il s'agissait d'une localisation costale dans 17 cas (10%). L'atteinte du rachis

concernait 15 patients (9%), dont 1 au niveau cervical, 7 au niveau dorsal et 7 au niveau lombaire. Dans 16% des cas il s'agissait d'une atteinte des parties molles exclusivement. 66% des patients ont bénéficié d'un traitement local exclusivement chirurgical, et 4% d'une radiothérapie seule, les 30% restants ayant reçu de la radiothérapie en complément d'une chirurgie. Les doses cumulées de chimiothérapie sont légèrement inférieures aux doses protocolaires renseignées dans le **tableau 2**, du fait des adaptations de posologie effectuées au cours des cures en lien avec les éventuelles toxicités aiguës.

Tableau 4 : Doses cumulées de chimiothérapie selon le bras de randomisation

	Inclus (n = 172)	VAC (n = 84)	VAI (n = 88)	P
Vincristine, mg/m ²	17,6 ± 3,0	17,6 ± 3,1	17,5 ± 3,0	0,77
Ifosfamide, g/m ²	78,8 ± 19,8	59,4 ± 2,0	97,1 ± 7,9	< 0,01
Doxorubicine, mg/m ²	352,8 ± 18,5	354,7 ± 13,8	351,0 ± 22,0	0,77
Etoposide, g/m ²	2,5 ± 0,4	2,5 ± 0,4	2,5 ± 0,4	0,36
Actinomycine D, mg/m ²	10,6 ± 1,8	10,4 ± 2,0	10,8 ± 1,6	0,19
Cyclophosphamide, g/m ²	4,9 ± 4,9	9,7 ± 1,5	0,3 ± 1,3	< 0,01

Variables exprimées en moyenne ± écart-type

3.2 Survie sans évènement

Avec un suivi médian de 10 ans (5-17) et un âge médian aux dernières nouvelles de 24 ans (8-60), la survie sans évènement à 10 ans était estimée à 94% (IC95% 90-98), identique dans les groupes VAC et VAI (93% vs 95%, p=0,63, **tableau 5**). Cinq récurrences (délai depuis le diagnostic compris entre 5 ans et 13 ans, dont 4 avant 9 ans), 5 seconds cancers (délai depuis le diagnostic compris entre 6 et 9 ans) et 1 décès (à 10 ans du diagnostic, après une récurrence survenue à 8 ans de délai) ont été enregistrés. Les risques de récurrence et de second cancer étaient comparables entre les deux groupes VAC et VAI (respectivement 3/84 vs 2/88, p=0,68, et 2/84 vs 3/88, p=1), avec un délai médian de survenue de l'évènement de 6,2 ans (5,8 à 8,6 ans) vs 10,4 ans (6,9 à 13,8 ans) pour les récurrences et de 7,3 ans (6,0 à 8,7 ans) vs 8,0 (6,6 à 9,1 ans) pour les seconds cancers. Le seul décès constaté a concerné un patient du groupe VAC.

Tableau 5 : Analyse comparative de la survie sans évènement à 10 ans

	Inclus (n = 172)	VAC (n = 84)	VAI (n = 88)	P
Évènement				
récurrence	5 (2,9)	3 (3,6)	2 (2,3)	0,68
second cancer	5 (2,9)	2 (2,4)	3 (3,4)	1
décès	1 (0,6)	1 (1,2)	0 (0)	0,49
Survie sans évènement à 10 ans	94,1 (90,4-97,9)	93,2 (87,5-99,2)	94,9 (90,1-99,9)	0,63

Variables catégorielles exprimées en n (%) et survie en survie estimée (intervalle de confiance à 95%)

3.3 Toxicité cardiaque

Parmi les 172 patients analysés, 111 (65%) ont eu au moins une échographie cardiaque (avec évaluation de la FEVG et/ou de la FR) à plus de 5 ans du diagnostic (avec un recul de 5 à 15 ans, **tableau 6**). Les valeurs de FEVG et de FR étaient comparables entre les 2 groupes thérapeutiques (FEVG moyenne = 65-66% et FR moyenne = 36-38%). Un patient traité par VAC présentait une réduction de la FEVG à 25% 9 ans après le diagnostic (pas d'évaluation antérieure disponible), traitée par diurétique, bêta-bloquant et inhibiteur de l'enzyme de conversion. Une réduction de la FR était constatée chez 5 autres patients : 3 dans le groupe VAC et 2 dans le groupe VAI, avec un délai diagnostique médian de 5,1 ans et 9,7 ans, respectivement (dont un patient avec réduction de FR apparue dès 2 ans après le diagnostic). Aucun de ces 5 patients n'a reçu de traitement à visée cardiologique. En outre, 2 patients (1 VAC, 1 VAI) ont été traités précocement pour une atteinte cardiaque : le premier par bêtabloquant seul débuté au cours du protocole de chimiothérapie et poursuivi au long cours devant une discrète hypokinésie ventriculaire gauche, et le second par bêtabloquants, IEC et anti-arythmiques débutés à 3,7 ans du diagnostic (avec un antécédent de cardiopathie congénitale opérée). Au total, une toxicité cardiaque a été observée au-delà de 5 ans post-diagnostic chez 8/111 patients (7%), sans différence significative entre les groupes VAC (n=5) et VAI (n=3). Des altérations transitoires de la fonction myocardique avec baisse isolée de la FR (à 28-29%) et récupération spontanée au décours sans traitement ont été observées chez 9/111 autres patients (8%, 3 dans le groupe VAC et 6 dans le groupe VAI), avec un délai de 1 à 6 ans après le diagnostic (dont 7 dans les 3 ans suivant le diagnostic).

Tableau 6 : Analyse comparative de la toxicité cardiaque à la dernière évaluation, avec un délai d'au moins 5 ans après le diagnostic

	Inclus (n = 172)	VAC (n = 84)	VAI (n = 88)	P
FEVG, %	65 ± 8	66 ± 9	65 ± 6	0,16
Délai d'évaluation de la FEVG, ans	7,9 (5,0-15,1)	7,9 (5,1-13,2)	8,9 (5,0-15,1)	0,34
FEVG diminuée	1/107 (0,9)	1/50 (2,0)	0/57 (0)	0,47
Délai de survenue de la diminution de la FEVG, ans	9,3	9,3	-	
FR, %	37 ± 5	38 ± 6	36 ± 4	0,13
Délai d'évaluation de la FR, ans	7,8 (5,1-14,9)	7,8 (5,1-12,0)	7,7 (5,1-14,9)	0,24
FR diminuée	5/78 (6,4)	3/39 (7,7)	2/39 (5,1)	1
Délai de survenue de la diminution de la FR, ans	6,8 (1,9-12,5)	5,1 (1,9-7,9)	9,7 (6,8-12,5)	
Traitement d'une insuffisance cardiaque	3/155 (1,9)	2/74 (2,7)	1/81 (1,2)	0,61
Délai d'initiation du traitement, ans	0,3 - 3,8 - 9,3	3,8 - 9,3	0,3	
Toxicité cardiaque	8/172 (4,7)	5/84 (6,0)	3/88 (3,4)	0,49
Délai de survenue de la toxicité cardiaque, ans	6,0 (0,3-12,5)	5,1 (1,9-9,3)	6,8 (0,3-12,5)	

Variables catégorielles exprimées en n/total (%) et variables quantitatives en moyenne ± écart-type ou médiane (minimum - maximum)

FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche; FR: fraction de raccourcissement

Toxicité cardiaque: FEVG <50% et/ou FR <30% et/ou traitement d'une insuffisance cardiaque

Parmi les 61 patients sans évaluation échocardiographique à plus de 5 ans de délai après le diagnostic, 30 avaient eu une évaluation avec résultats chiffrés dans les 5 ans post-diagnostic (**tableau 7**). Deux patients (traités par VAI) présentaient une FEVG diminuée à 26% et 36% dès 2 ans après le diagnostic. L'un des deux patients présentait toujours une FEVG altérée (à 28%) sur un contrôle échographique effectué 2 ans plus tard, l'autre patient n'ayant pas de nouvelle évaluation échographique renseignée. En outre, deux patients (traités par VAI) présentaient une FR limite à 29% avec FEVG normale après un délai de 2 à 4 ans post-diagnostic, sans échographie ultérieure renseignée. Enfin, une baisse isolée transitoire de la FR (29%) a été observée chez un

patient (traité par VAC) près de 2 ans après le diagnostic, avec récupération spontanée au décours sans traitement (FR à 33% au contrôle effectué 1 an plus tard).

Au total, 144/172 patients (84%) ont eu une évaluation de la fonction myocardique par échographie cardiaque après leur traitement, dont 141 avec des données chiffrées renseignées. Une altération des paramètres échocardiographiques (FEVG et/ou FR), y compris une perturbation transitoire et résolutive, a été enregistrée chez 20 patients (8 traités par VAC et 12 traités par VAI), dont 10 altérations précoces (dans les 6 ans post-diagnostic) et transitoires avec récupération spontanée au décours (sans traitement). Au moins 7% des patients inclus (6% dans le groupe VAC et 8% dans le groupe VAI) étaient concernés par une toxicité cardiaque, tous délais post-traitement confondus, sans différence significative entre les groupes de randomisation. L'incidence cumulée à 10 ans de la toxicité cardiaque a été estimée à 6,8% (IC95% 2,8-10,6) au total, et à 6,9% (IC95% 0,7-12,7) et 6,8% (IC95% 1,4-12,0) dans les groupes VAC et VAI respectivement, sans différence significative (p=0,64) (**figure 5**).

Tableau 7 : Analyse comparative de la toxicité cardiaque à la dernière évaluation, quel que soit le délai après traitement

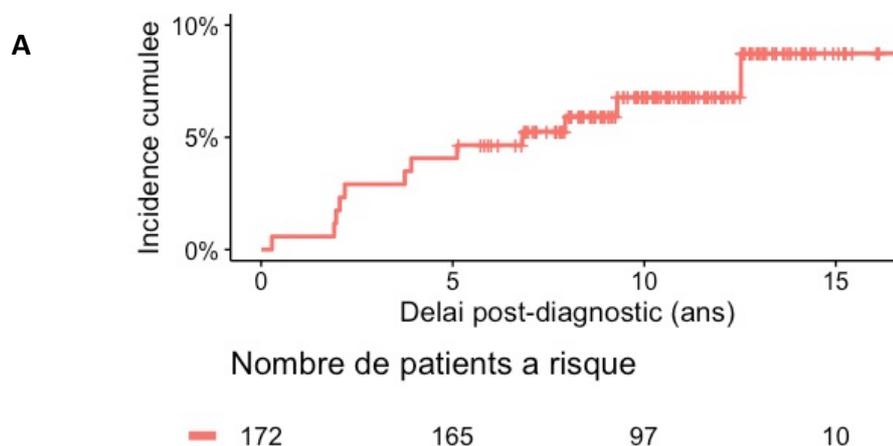
	Inclus (n = 172)	VAC (n = 84)	VAI (n = 88)	P
FEVG, %	65 ± 9	66 ± 9	63 ± 8	0,06
Délai d'évaluation de la FEVG, ans	7,1 (0,9-15,1)	7,4 (0,9-13,2)	6,9 (2,0-15,1)	0,28
FEVG diminuée	3/133 (2,3)	1/60 (1,7)	2/73 (2,7)	1
Délai de survenue de la diminution de la FEVG, ans	2,1 - 2,2 - 9,3	9,3	2,1 - 2,2	
FR, %	36 ± 5	37 ± 6	35 ± 4	0,10
Délai d'évaluation de la FR, ans	6,7 (0,9-14,9)	7,1 (0,9-12,0)	6,5 (1,0-14,9)	0,66
FR diminuée	7/110 (6,4)	3/50 (6,0)	4/60 (6,7)	1
Délai de survenue de la diminution de la FR, ans	5,1 (1,9-12,5)	1,9 - 5,1 - 7,9	5,4 (2,0-12,5)	
Traitement d'une insuffisance cardiaque	3/155 (1,9)	2/74 (2,7)	1/81 (1,2)	0,61
Délai d'initiation du traitement, ans	0,3 - 3,8 - 9,3	3,8 - 9,3	0,3	
Toxicité cardiaque	12/172 (7,0)	5/84 (6,0)	7/88 (8,0)	0,77
Délai de survenue de la toxicité cardiaque, ans	3,8 (0,3-12,5)	5,1 (1,9-9,3)	2,2 (0,3-12,5)	
Anomalie échographique y compris transitoire	20/141 (14,2)	8/65 (12,3)	12/76 (15,8)	0,63

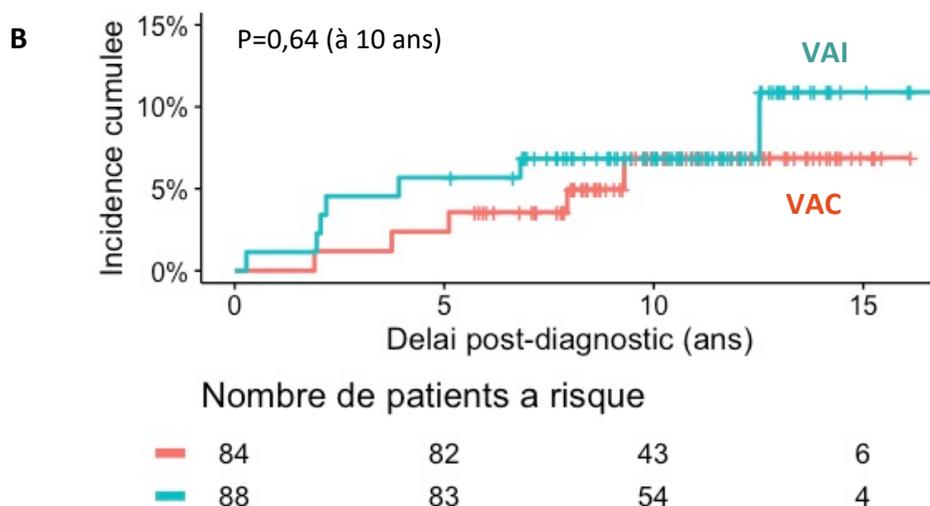
Variables catégorielles exprimées en n/total (%) et variables quantitatives en moyenne ± écart-type ou médiane (minimum - maximum)

FEVG: fraction d'éjection du ventricule gauche; FR: fraction de raccourcissement

Toxicité cardiaque: FEVG <50% et/ou FR <30% et/ou traitement d'une insuffisance cardiaque

Figure 5 : Incidence cumulée de la toxicité cardiaque, pour tous les patients inclus (A) et par groupe de randomisation (B)





3.4 Toxicité rénale

Une toxicité rénale à long terme (ayant un délai de survenue variable mais persistante au-delà de 5 ans après le diagnostic) a été observée chez 62/172 patients (36%), avec une proportion significativement plus importante dans le groupe VAI (47%) que dans le groupe VAC (25%, $p < 0,01$). L'atteinte rénale était de grade 1 dans 85% des cas et de grade 2 dans 15% des cas, et pouvait apparaître très précocement, dès le traitement de consolidation. Elle justifiait d'un traitement spécifique pour 10 patients (7%, 1 patient dans le groupe VAC vs 9 patients dans le groupe VAI, $p = 0,02$). Les caractéristiques des toxicités rénales à long terme sont détaillées dans le **tableau 8**.

En considérant les toxicités rénales précoces (survenues dans les 5 ans après le diagnostic) mais non documentées au-delà de 5 ans du fait de l'absence d'évaluation disponible, la prévalence des atteintes rénales atteignait 44% (76/172 patients), avec une sévérité de grade 1 dans 85% des cas et de grade 2 dans 15% des cas. La prévalence était significativement plus importante dans le groupe VAI (57%) que dans le groupe VAC (31%, $p < 0,01$). Les caractéristiques de l'ensemble des toxicités rénales sont détaillées dans le **tableau 9**.

L'incidence cumulée à 10 ans de la toxicité rénale a été estimée à 42,9% (IC95% 34,4-50,2) au total, et à 31,7% (IC95% 20,0-41,7) dans le groupe VAC et 52,7% (IC95% 40,6-62,3) dans le groupe VAI ($p < 0,01$, **figure 6**).

Tableau 8 : Analyse comparative de la toxicité rénale à la dernière évaluation, avec un délai d'au moins 5 ans après le diagnostic

	Inclus (n = 172)	VAC (n = 84)	VAI (n = 88)	P
Fonction tubulaire				
TRP, %	86 ± 7	88 ± 7	84 ± 7	0,01
Délai d'évaluation du TRP, ans	9,1 (5,0-15,3)	9,1 (5,1-15,3)	9,0 (5,0-14,9)	0,54
TRP diminué	11/73 (15,1)	2/29 (6,9)	9/44 (20,5)	0,18
Délai de survenue de la diminution du TRP, ans	6,8 (2,0-12,7)	5,5 (3,5-7,5)	6,8 (2,0-12,7)	0,53
Béta2-microglobulinurie significative	16/22 (72,7)	8/12 (66,7)	8/10 (80,0)	0,65
Délai d'évaluation de la bêta2-microglobulinurie, ans	7,8 (5,2-11,8)	7,8 (5,8-11,6)	8,1 (5,2-11,8)	0,62
Glycosurie significative	26/53 (49,1)	9/26 (34,6)	17/27 (63,0)	0,07
Délai d'évaluation de la glycosurie, ans	9,2 (5,3-15,3)	8,8 (5,6-15,3)	9,8 (5,3-14,9)	0,65
Toxicité tubulaire	27/172 (15,7)	11/84 (13,1)	16/88 (18,2)	0,41
Délai de survenue de la toxicité tubulaire, ans	7,3 (2,0-12,7)	7,6 (3,5-10,0)	7,1 (2,0-12,7)	0,94
Fonction glomérulaire				
DFG estimé, ml/min/1.73m ²	104 ± 27	110 ± 25	99 ± 28	0,02
Délai d'évaluation du DFG, ans	8,9 (5,0-15,3)	8,6 (5,1-15,3)	9,1 (5,0-14,9)	0,87
DFG estimé (patients adultes (1)), ml/min/1.73m ²	96 ± 24	105 ± 22	88 ± 23	< 0,01
Délai d'évaluation du DFG (patients adultes (1)), ans	9,2 (5,0-15,3)	8,9 (5,1-15,3)	9,8 (5,0-14,8)	0,68
Toxicité glomérulaire	38/130 (29,2)	11/59 (18,6)	27/71 (38,0)	0,02
- faible (60-89 ml/min/1.73m ²)	30/130 (23,1)	9/59 (15,3)	21/71 (29,6)	0,06
- modérée (30-59 ml/min/1.73m ²)	8/130 (6,2)	2/59 (3,4)	6/71 (8,5)	0,29
Délai de survenue de la toxicité glomérulaire, ans	5,6 (1,8-14,8)	4,3 (1,8-10,5)	5,8 (1,8-14,8)	0,24
Protéinurie	14/65 (21,5)	4/30 (13,3)	10/35 (28,6)	0,24
Délai d'évaluation de la protéinurie, ans	9,5 (5,0-15,3)	9,5 (5,6-15,3)	9,2 (5,0-14,9)	0,84
Traitement d'une atteinte rénale	10/142 (7,0)	1/67 (1,5)	9/75 (12,0)	0,02
Délai d'initiation du traitement, ans (2)		9,3	4,7 - 8,0 - 13,0	
Toxicité rénale	62/172 (36,0)	21/84 (25,0)	41/88 (46,6)	< 0,01
Délai de survenue de la toxicité rénale, ans	6,3 (0,9-14,8)	6,9 (1,8-10,9)	6,0 (0,9-14,8)	0,79
Atteinte rénale de grade 1 (3)	50/172 (29,1)	16/84 (19,0)	34/88 (38,6)	< 0,01
Atteinte rénale de grade 2 (3)	9/172 (5,2)	2/84 (2,4)	7/88 (8,0)	0,17

Variables catégorielles exprimées en n/total (%) et variables quantitatives en moyenne ± écart-type ou médiane (minimum - maximum)

TRP: taux de réabsorption du phosphore; DFG: débit de filtration glomérulaire

Toxicité tubulaire: TRP <80% et/ou bêta2-microglobulinurie significative; Toxicité glomérulaire: DFG <90 ml/min/1.73m²;

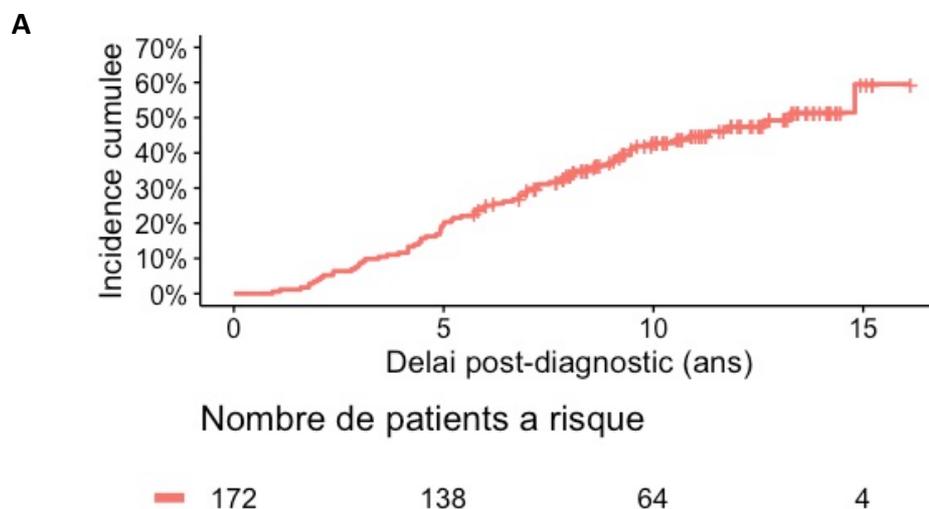
Toxicité rénale: toxicité glomérulaire et/ou toxicité tubulaire et/ou traitement d'une atteinte rénale

(1) n = 97 inclus, 48 VAC, 49 VAI

(2) Données manquantes

(3) Selon les critères de la CTCAE (cf. Annexe 4)

Figure 6 : Incidence cumulée de la toxicité rénale, pour tous les patients inclus (A) et par groupe de randomisation (B)



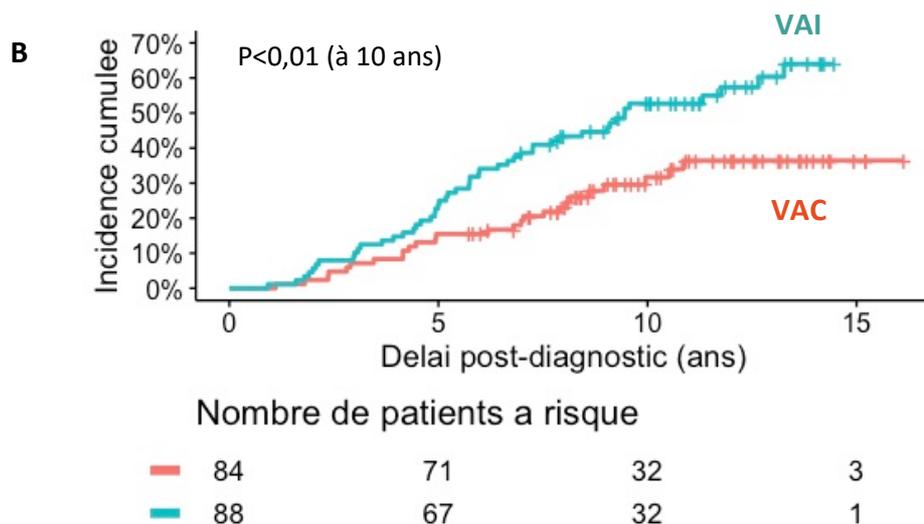


Tableau 9 : Analyse comparative de la toxicité rénale à la dernière évaluation, quel que soit le délai après traitement

	Inclus (n = 172)	VAC (n = 84)	VAI (n = 88)	P
Fonction tubulaire				
TRP, %	85 ± 8	87 ± 7	84 ± 8	0,03
Délai d'évaluation du TRP, ans	7,2 (1,1-15,3)	7,6 (1,1-15,3)	6,9 (1,1-14,9)	0,54
TRP diminué	19/102 (18,6)	4/44 (9,1)	15/58 (25,9)	0,04
Délai de survenue de la diminution du TRP, ans	4,6 (0,9-12,7)	4,0 (2,4-7,5)	4,8 (0,9-12,7)	0,44
Diminution du TRP y compris transitoire	26/102 (25,5)	6/44 (13,6)	20/58 (34,5)	0,02
Béta2-microglobulinurie significative	23/33 (69,7)	10/15 (66,7)	13/18 (72,2)	1
Délai d'évaluation de la bêta2-microglobulinurie, ans	7,0 (1,1-11,8)	7,1 (1,1-11,6)	5,9 (1,6-11,8)	0,49
Glycosurie significative	29/68 (42,7)	9/31 (29,0)	20/37 (54,1)	0,05
Délai d'évaluation de la glycosurie, ans	8,4 (0,8-15,3)	8,6 (1,1-15,3)	8,1 (0,8-14,9)	0,64
Toxicité tubulaire	40/172 (23,3)	14/84 (16,7)	26/88 (29,5)	0,05
Délai de survenue de la toxicité tubulaire, ans	6,7 (0,9-12,7)	7,0 (1,1-10,0)	5,2 (0,9-12,7)	0,55
Fonction glomérulaire				
DFG estimé, ml/min/1.73m ²	108 ± 29	112 ± 25	104 ± 31	0,04
Délai d'évaluation du DFG, ans	7,7 (0,8-15,3)	7,6 (2,0-15,3)	7,9 (0,8-14,9)	0,34
DFG estimé (patients adultes (1)), ml/min/1.73m ²	97 ± 24	105 ± 35	90 ± 24	<0,01
Délai d'évaluation du DFG (patients adultes (1)), ans	8,7 (2,2-15,3)	8,5 (3,5-15,3)	9,2 (2,2-14,8)	0,44
Toxicité glomérulaire	41/159 (25,8)	13/76 (17,1)	28/83 (33,7)	0,02
- faible (60-89 ml/min/1.73m ²)	33/159 (20,8)	11/76 (14,5)	22/83 (26,5)	0,08
- modérée (30-59 ml/min/1.73m ²)	8/159 (5,0)	2/76 (2,6)	6/83 (7,2)	0,28
Délai de survenue de la toxicité glomérulaire, ans	5,2 (1,8-14,8)	4,3 (1,8-10,5)	5,7 (1,8-14,8)	0,21
Toxicité glomérulaire y compris transitoire	47/159 (29,6)	16/76 (21,1)	31/83 (37,4)	0,04
Protéinurie	17/78 (21,8)	5/35 (14,3)	12/43 (27,9)	0,18
Délai d'évaluation de la protéinurie, ans	8,9 (2,8-15,3)	9,2 (2,8-15,3)	8,1 (3,1-14,9)	0,69
Traitement d'une atteinte rénale	10/142 (7,0)	1/67 (1,5)	9/75 (12,0)	0,02
Délai d'initiation du traitement, ans (2)		9,3	4,7 - 8,0 - 13,0	
Toxicité rénale	76/172 (44,2)	26/84 (31,0)	50/88 (56,8)	<0,01
Délai de survenue de la toxicité rénale, ans	5,3 (0,9-14,8)	5,0 (1,1-10,9)	5,4 (0,9-14,8)	0,69
Atteinte rénale de grade 1 (3)	57/172 (33,1)	19/84 (22,6)	38/88 (43,2)	<0,01
Atteinte rénale de grade 2 (3)	10/172 (5,8)	2/84 (2,4)	8/88 (9,1)	0,10

Variables catégorielles exprimées en n/total (%) et variables quantitatives en moyenne ± écart-type ou médiane (minimum - maximum)

TRP: taux de réabsorption du phosphore; DFG: débit de filtration glomérulaire

Toxicité tubulaire: TRP <80% et/ou bêta2-microglobulinurie significative; Toxicité glomérulaire: DFG <90 ml/min/1.73m²;

Toxicité rénale: toxicité glomérulaire et/ou toxicité tubulaire et/ou traitement d'une atteinte rénale

(1) n = 110 inclus, 56 VAC, 54 VAI

(2) Données manquantes

(3) Selon les critères de la CTCAE (cf. Annexe 4)

3.4.1 Toxicité tubulaire

Une évaluation de la fonction tubulaire (tous critères confondus) a été réalisée entre 5 et 15 ans après le diagnostic chez 81/172 patients (47%), par mesure du TRP chez 73 patients (42%), recherche de β 2-microglobulinurie chez 22 patients (13%) et recherche de glycosurie chez 53 patients (31%). Une altération de la fonction tubulaire à long terme a été observée chez 37/81 patients (46%) : 11/73 (15%) avaient une baisse du TRP, 16/22 (73%) une β 2-microglobulinurie positive et 26/53 (49%) une glycosurie positive. Au moins 16% des patients inclus étaient concernés par une toxicité tubulaire à long terme telle que définie dans la partie 2.4.2. Le TRP était significativement inférieur dans le groupe VAI, comparativement au groupe VAC (84% vs 88%, $p=0,01$, **figure 7**), à 9 ans de médiane de suivi dans les deux groupes. Les risque de réduction du TRP, de survenue d'une β 2-microglobulinurie ou d'une glycosurie étaient en revanche comparables entre les groupes (bien que les proportions calculées étaient supérieures dans le groupe VAI pour tous ces paramètres).

La médiane du délai diagnostique de la baisse du TRP était de 6,8 ans (comparable dans les deux groupes) avec dans 3 cas une ou plusieurs évaluations antérieures post-thérapeutiques normales. Des altérations transitoires et spontanément résolutive du TRP ont été observées chez 5 patients : dans 4 cas il s'agissait d'une baisse précoce du TRP constatée entre 1 an et 5 ans après le diagnostic, avec une normalisation spontanée du taux apparaissant après un délai de 2 ans à 12 ans post-diagnostic.

Parmi les 11 patients avec baisse du TRP aux dernières nouvelles, 1 seul avait eu une recherche de β 2-microglobulinurie, qui était positive et 4 patients avaient eu une recherche de glycosurie, positive dans 2 cas. En outre 5/11 présentaient une diminution du DFG à plus de 5 ans du diagnostic, 3 patients avaient une protéinurie significative (sur 6 évalués), et 2 patients étaient traités pour une atteinte rénale. Parmi les 16 patients qui avaient une recherche de β 2-microglobulinurie positive, le TRP était diminué chez 1 seul patient et 14 avaient une glycosurie positive. Par ailleurs, 5 patients présentaient une baisse du DFG, et 4 patients une protéinurie significative (avec 2 patients sans donnée de protéinurie). Parmi les 26 patients qui avaient une recherche de glycosurie positive (49% des patients évalués), seulement 2 patients avaient un TRP diminué et 14 avaient une β 2-microglobulinurie positive (11 patients sans donnée de β 2-microglobulinurie). Par ailleurs, 7 patients présentaient une baisse du DFG, et 7 patients une protéinurie significative (avec 4 patients sans donnée de protéinurie).

Parmi les 99 patients sans évaluation du TRP à plus de 5 ans de délai après le diagnostic, 29 avaient été évalués auparavant, dont 8 patients (2 VAC et 6 VAI) présentaient une diminution du TRP. En outre, une baisse transitoire et spontanément résolutive du TRP a été observée chez 2 patients évalués exclusivement dans cet intervalle de 5 années post-diagnostic. Au total, 26% des patients ont présenté une baisse du TRP au cours de leur suivi après traitement, y compris transitoire et résolutive, avec une atteinte significativement plus fréquente dans le groupe VAI (35%) que dans le groupe VAC (14%, $p=0,02$). L'incidence cumulée à 10 ans de la toxicité tubulaire persistante ou sous traitement a été estimée à 24,9% (IC95% 17,6-31,5) au total, et à 19,3% (IC95% 9,4-28,1) dans le groupe VAC et 30,0% (IC95% 19,3-39,3) dans le groupe VAI ($p=0,08$, **figure 8**).

Figure 7 : TRP selon le groupe de randomisation (représentation graphique sous forme de box plot)

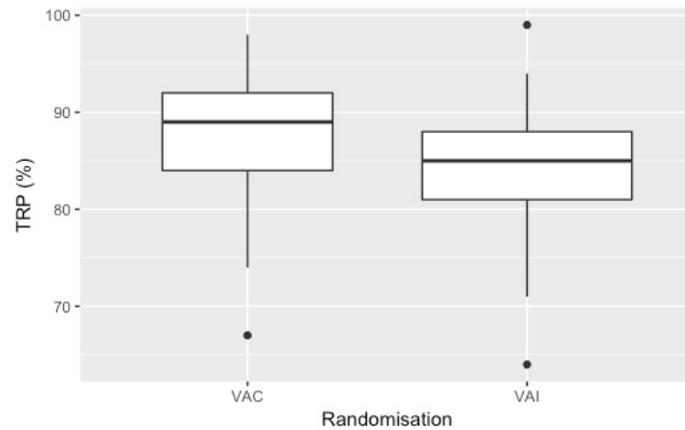
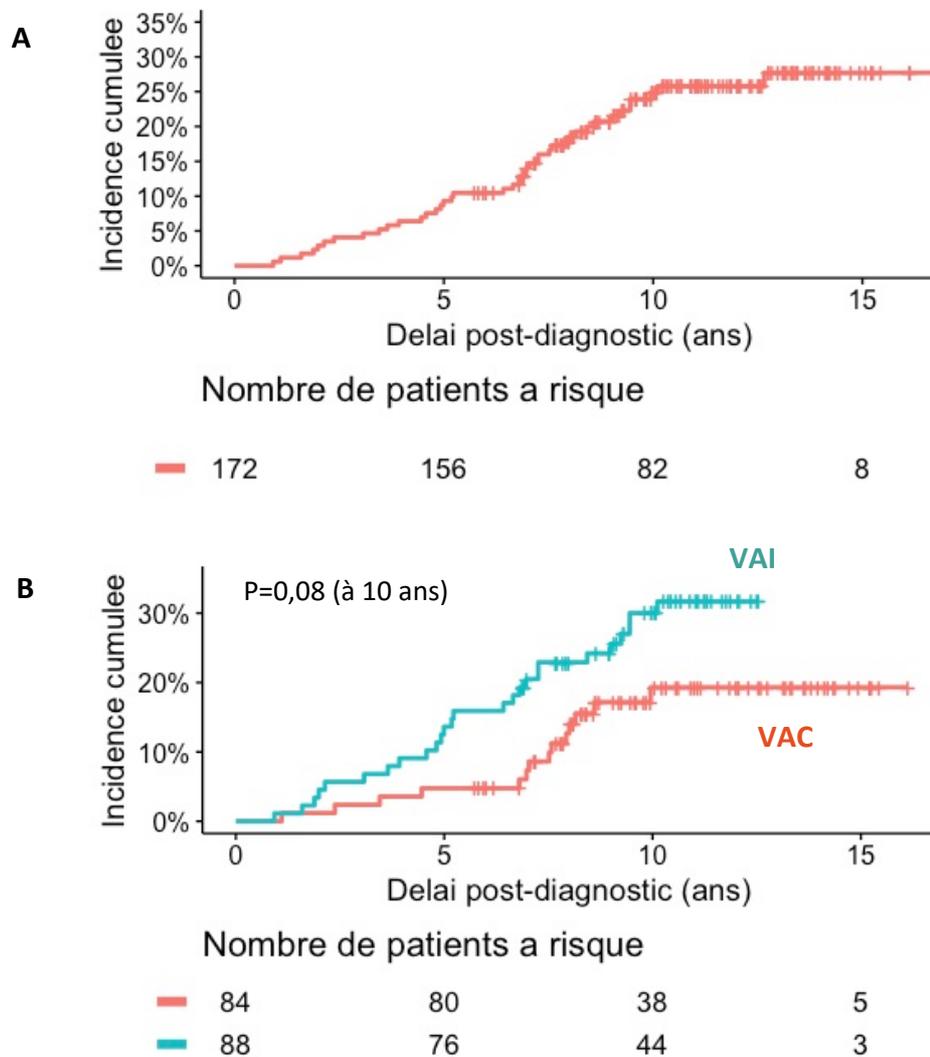


Figure 8 : Incidence cumulée de la toxicité tubulaire persistante ou traitée, pour tous les patients inclus (A) et par groupe de randomisation (B)



3.4.2 Toxicité glomérulaire

130 patients (76%) ont eu au moins une évaluation de la fonction rénale par dosage de la créatinine plasmatique entre 5 et 15 ans après le diagnostic. Une dysfonction glomérulaire à long terme (DFG diminué plus de 5 ans après le diagnostic) a été observée chez 38/130 patients (29%), dont 79% étaient de sévérité légère (60-89 ml/min/1,73m²) et 21% de sévérité modérée (30-59 ml/min/1,73m²). Les atteintes glomérulaires étaient significativement plus fréquentes dans le groupe VAI, avec, à la dernière évaluation renseignée (délai semblable entre les deux groupes), un DFG statistiquement inférieur (99 ml/min/1,73m² dans le groupe VAI vs 110 dans le groupe VAC, p=0,02, **figure 9**), et une proportion plus élevée de patients ayant un DFG diminué (38% vs 19%, p=0,02). Le DFG minimum constaté était de 35 ml/min/1,73m² et concernait 1 patient de chaque groupe. La baisse du DFG pouvait être très précoce, dès 2 ans après le diagnostic, avec un délai de survenue comparable entre les deux groupes VAI (5,8 ans) et VAC (4,3 ans, p=0,24, **figure 10**). Néanmoins pour 22/38 patients (58%), la baisse du DFG était survenue tardivement au-delà de 5 ans après le diagnostic (délai médian 7,9 ans [5,0-14,8 ans]) alors que les contrôles antérieurs post-thérapeutiques (lorsqu'ils étaient renseignés) étaient normaux. Par ailleurs, 8 patients avaient une protéinurie significative sur les 15 évalués (53%), 5 avaient un TRP diminué sur les 15 évalués (33%), 5 avaient une β 2-microglobulinurie significative sur les 5 évalués (100%), 7 avaient une glycosurie significative sur les 9 évalués (78%), avec au total au moins 9 patients (24%) qui présentaient une toxicité tubulaire. 6 patients étaient par ailleurs sous traitement néphroprotecteur.

Parmi les 92/130 patients ayant un DFG normal à la dernière évaluation, 6 patients (3 dans le groupe VAC et 3 dans le groupe VAI) avaient eu une diminution transitoire du DFG (entre 74 et 89 ml/min/1,73m²) dans un délai de 3 à 7 ans après le diagnostic, spontanément résolutive dans tous les cas sauf un qui recevait un traitement néphroprotecteur aux dernières nouvelles.

Parmi les 42 patients sans estimation du DFG plus de 5 ans après le diagnostic, 29 avaient eu au moins un dosage de créatininémie auparavant. Trois d'entre eux (2 VAC et 1 VAI) présentaient une atteinte de la fonction rénale.

Figure 9 : DFG estimé selon le groupe de randomisation (représentation graphique sous forme de box plot)

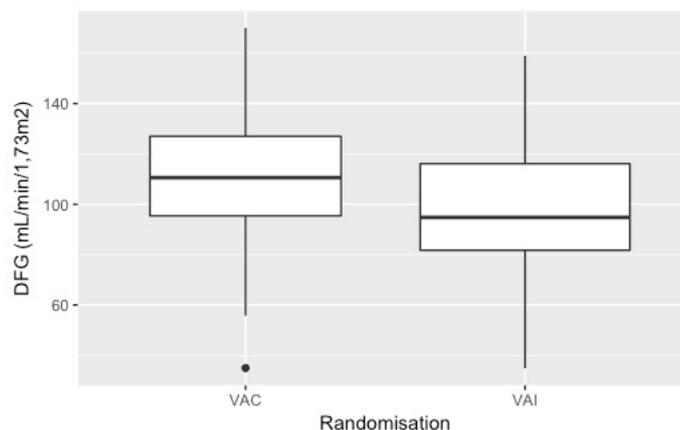


Figure 10 : Délai de survenue de l'atteinte glomérulaire selon le groupe de randomisation (représentation graphique sous forme de box plot)

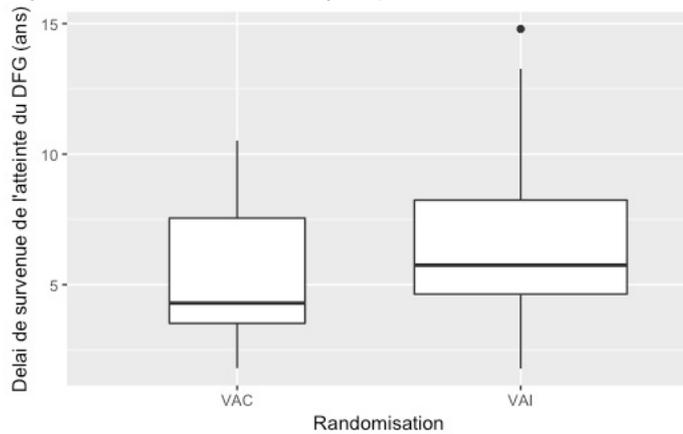
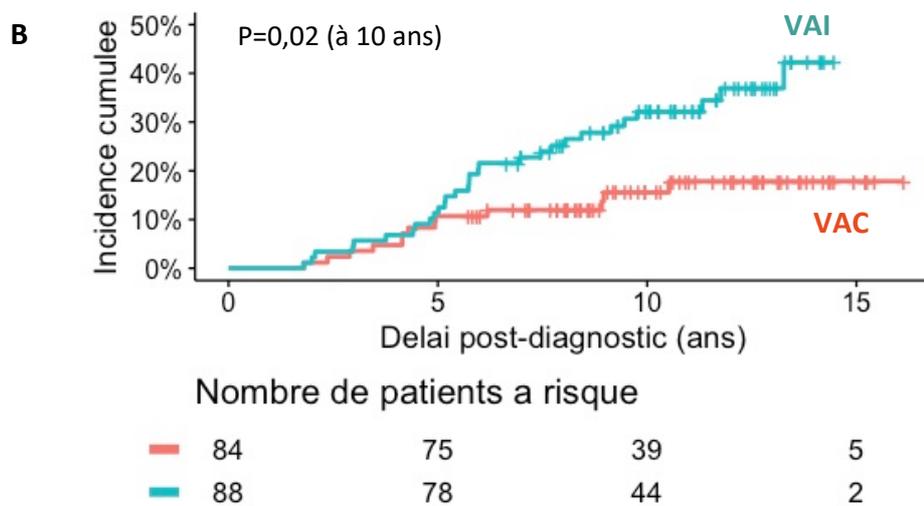
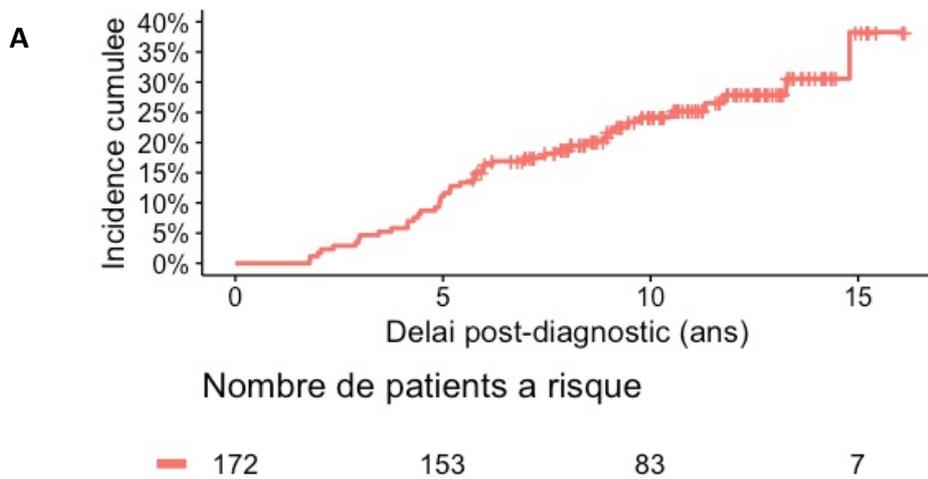


Figure 11 : Incidence cumulée de la toxicité glomérulaire persistante ou traitée, pour tous les patients inclus (A) et par groupe de randomisation (B)



Au total, 47/159 patients évalués (30%) ont présenté une toxicité glomérulaire à un moment donné au cours de leur suivi après traitement, y compris une perturbation transitoire et

résolutive, avec un sur-risque constaté dans le groupe VAI (31/83, 37%) par rapport au groupe VAC (16/76, 21%, $p=0,04$). L'incidence cumulée à 10 ans de la toxicité glomérulaire persistante ou sous traitement a été estimée à 24,3% (IC95% 17,2-30,7) au total, et à 15,6% (IC95% 6,9-23,4) dans le groupe VAC et 32,1% (IC95% 21,2-41,5) dans le groupe VAI ($p=0,02$, **figure 11**).

3.4.3 Protéinurie

65/172 patients (38%) ont eu une recherche de protéinurie entre 5 et 15 ans après le diagnostic. Parmi ceux-ci, 14 patients (22%) présentaient une protéinurie significative, mais toujours inférieure à 1 g/24h, dont 4 étaient sous traitement néphroprotecteur. 8 patients (57%) avaient de plus un DFG diminué (4 patients une atteinte de stade 1 et 4 patients de stade 2) et au moins 7 patients (50%) une toxicité tubulaire conjointe.

Parmi les 107 patients sans donnée de protéinurie renseignée à plus de 5 ans de délai après le diagnostic, un résultat de protéinurie était disponible pour 13 patients avant 5 ans, dont 3 patients (1 VAC, 2 VAI) présentaient une protéinurie significative. Tous délais confondus, celle-ci était de fréquence équivalente entre les groupes.

3.4.4 Prise en compte de l'effet lié à la radiothérapie

L'effet confondant éventuel lié une irradiation de la région rétropéritonéale peut être considéré comme négligeable, puisque parmi les 7 patients concernés par une radiothérapie à risque, seuls 2 patients du groupe VAI ont présenté une toxicité rénale (glomérulaire et tubulaire), une glycosurie isolée ayant par ailleurs été observée chez un troisième patient (groupe VAC).

3.5 Toxicité gonadique

3.5.1 Chez les hommes

19/66 patients post-pubères ou en cours de puberté (29%) présentaient au moins un critère de toxicité gonadique à la dernière évaluation, sans différence notable entre les groupes VAC et VAI (18% vs 37%, $p=0,11$).

3.5.1.1 Caractéristiques pubertaires

La répartition du statut pubertaire au diagnostic était bien équilibrée entre les différents stades (environ 1/3 de patients prépubères, en cours de puberté et post-pubères) et comparable entre les groupes. En fin de suivi, 67 patients (70%) avaient eu une évaluation de leur statut pubertaire, à un âge médian de 22 ans, parmi lesquels moins de 10% n'avaient pas encore achevé leur puberté. Seul 1 patient était encore pré-pubère à la dernière évaluation et a donc été exclu de l'analyse, en plus des patients sans évaluation.

Tableau 10 : Caractéristiques pubertaires des patients et analyse comparative de la toxicité gonadique chez les hommes

	Inclus (n = 96)	VAC (n = 46)	VAI (n = 50)	P
Puberté				
Statut pubertaire au diagnostic				
prépubère	34/96 (35,4)	17/46 (37,0)	17/50 (34,0)	0,67
puberté en cours	29/96 (30,2)	12/46 (26,1)	17/50 (34,0)	
post-pubère	32/96 (33,3)	17/46 (37,0)	15/50 (30,0)	
fin de puberté ou post-pubère (indéterminé)	1/96 (1,0)	0/46 (0)	1/50 (2,0)	
Statut pubertaire à la dernière évaluation				
prépubère	1/67 (1,5)	1/29 (3,5)	0/38 (0)	0,88
puberté en cours	3/67 (4,5)	1/29 (3,5)	2/38 (5,3)	
post-pubère	61/67 (91,1)	26/29 (89,7)	35/38 (92,1)	
fin de puberté ou post-pubère (indéterminé)	2/67 (3,0)	1/29 (3,5)	1/38 (2,6)	
Réalisation du bilan hormonal le plus récent (1)				
plus de 5 ans après le diagnostic	31/66 (47,0)	13/28 (46,4)	18/38 (47,4)	1
sinon, moins de 5 ans après le diagnostic	11/35 (31,4)	5/15 (33,3)	6/20 (30,0)	1
Réalisation d'un spermogramme (1)				
plus de 5 ans après le diagnostic	8/66 (12,1)	3/28 (10,7)	5/38 (13,2)	1
sinon, moins de 5 ans après le diagnostic	6/58 (10,4)	4/25 (16,0)	2/33 (6,1)	0,39
Fertilité				
FSH augmentée (1)	8/40 (20,0)	2/18 (11,1)	6/22 (27,3)	0,26
Inhibine B diminuée (1)	5/10 (50,0)	2/4 (50,0)	3/6 (50,0)	1
Spermogramme anormal	8/14 (57,1)	3/7 (42,9)	5/7 (71,4)	0,59
oligospermie	4/14 (28,6)	1/7 (14,3)	3/7 (42,9)	0,49
azoospermie	3/14 (21,4)	2/7 (28,6)	1/7 (14,3)	
autre anomalie	1/14 (7,1)	0/3 (0)	1/7 (14,3)	
Recours à la PMA (2)	2/51 (3,9)	0/21 (0)	2/30 (6,7)	0,51
Nombre d'enfants nés vivants (2)	7	4	3	
	0,1 ± 0,5	0,2 ± 0,6	0,1 ± 0,4	0,73
Atteinte de la fertilité (1)	18/66 (27,3)	5/28 (17,9)	13/38 (34,2)	0,17
Fonction testiculaire endocrine				
LH augmentée (1)	1/40 (2,5)	0/18 (0)	1/22 (4,6)	1
Testostérone diminuée (3)	3/38 (7,9)	0/16 (0)	3/22 (13,6)	0,25
Atteinte de la fonction testiculaire endocrine (1)	4/66 (6,1)	0/28 (0)	4/38 (10,5)	0,13
Toxicité gonadique (1)	19/66 (28,8)	5/28 (17,9)	14/38 (36,8)	0,11

Variables catégorielles exprimées en n/total (%) et variables quantitatives en moyenne ± écart-type

FSH: d'hormone folliculo-stimulante; PMA: procréation médicalement assistée; LH: hormone lutéinisante

Atteinte de la fertilité: FSH ≥ 20 UI/l et/ou inhibine B inférieure à la norme pour l'âge et/ou azoospermie/ oligospermie et/ou recours à la PMA;

Atteinte de la fonction testiculaire endocrine: LH > 12 UI/l et/ou testostérone < 3,5 ng/ml; Toxicité gonadique: atteinte de la fertilité et/ou atteinte de la fonction testiculaire endocrine

(1) Parmi les 66 patients post-pubères ou en cours de puberté à la dernière évaluation

(2) Parmi les 54 patients âgés de plus de 18 ans à l'évaluation

(3) Parmi les 61 patients post-pubères à la dernière évaluation

3.5.1.2 Fertilité et fonction testiculaire endocrine

Parmi les 66 hommes post-pubères ou en cours de puberté en fin de suivi, 42 patients (64%) ont effectué au moins un bilan biologique hormonal, dont 31 (47%) à un délai de plus de 5 ans après le diagnostic. La réalisation d'au moins un dosage de FSH, LH, testostérone et inhibine B concernait 40, 40, 38 et 10 patients, respectivement. 14 hommes (21%) ont effectué un spermogramme au cours de leur suivi.

Une atteinte de la fertilité (définie par une anomalie biologique à la dernière évaluation, une oligo-/azoospermie ou un recours à la PMA) était retrouvée chez au moins 27% des patients post-pubères ou en cours de puberté, sans qu'une différence significative ne soit constatée entre les

groupes VAC et VAI (de même que pour chacune des variables analysées individuellement). Dans la majorité des cas, il s'agissait de résultats observés à une seule occasion et non contrôlés sur un deuxième prélèvement. Seuls 8 patients ont en effet effectué au moins deux dosages hormonaux, parmi lesquels un seul résultat discordant a été retrouvé (FSH transitoirement augmentée), et une seule anomalie a pu être confirmée (FSH augmentée à plusieurs reprises). Aucun spermogramme n'a par ailleurs été reconstruit.

Une atteinte de la fonction testiculaire endocrine (LH augmentée ou testostérone basse) était retrouvée chez 4 patients soit au moins 6% des hommes post-pubères ou en cours de puberté, dont 3 présentaient également une atteinte de la fertilité (inhibine B diminuée et prise d'un traitement hormonal substitutif, FSH augmentée associée à une azoospermie, et augmentation isolée de la FSH). Bien que cette atteinte n'ait concerné que des patients du groupe VAI, la différence constatée entre les groupes thérapeutiques n'était pas statistiquement significative ($p=0,13$).

Une atteinte de la fonction testiculaire endocrine (LH augmentée ou testostérone basse) concernait au moins 4 patients (6%) parmi les 66 hommes post-pubères ou en cours de puberté, dont 3 présentaient également une atteinte de la fertilité (inhibine B diminuée et prise d'un traitement hormonal substitutif, FSH augmentée associée à une azoospermie, et augmentation isolée de la FSH). Bien que cette atteinte n'ait concerné que des patients du groupe VAI, la différence constatée entre les groupes thérapeutiques n'avait pas de signification statistique ($p=0,13$).

3.5.2 Chez les femmes

Au moins un critère de toxicité gonadique était présent à la dernière évaluation chez 18/66 patientes post-pubères ou en cours de puberté (27%), sans différence significative entre les groupes VAC et VAI (de même que pour chacune des variables analysées individuellement). Une atteinte gonadique de grade 1 ou 2, telle que définie par la CTCAE, était retrouvée chez 6 (9%) et 17 (26%) patientes, respectivement, sans différence significative entre les groupes VAC et VAI ($p=0,20$ et $0,26$). Dans la plupart des cas, les variables considérées résultaient d'une évaluation unique, sans contrôle effectué lors d'un deuxième examen. 16 patientes ont effectué plusieurs prélèvements sanguins, parmi lesquels un résultat discordant a été observé 4 fois (FSH transitoirement augmentée 2 fois, et œstradiol bas puis normal 2 fois), et une anomalie confirmée 2 fois (FSH augmentée à plusieurs reprises). Aucune échographie ovarienne n'a par ailleurs été répétée.

3.5.2.1 Caractéristiques pubertaires

La répartition du statut pubertaire au diagnostic était globalement équilibrée entre les patientes prépubères ou en début de puberté (pubères mais non réglées), et celles en fin de puberté (régées) ou post-pubères, et était comme pour les hommes comparable entre les groupes. En fin de suivi, 70 patientes (92%) avaient eu une évaluation de leur statut pubertaire, à un âge médian de 22 ans, parmi lesquelles moins de 6% n'avaient pas encore achevé leur puberté. 4 patientes étaient encore pré-pubères à la dernière évaluation et ont donc été exclues de l'analyse, en plus des patientes sans évaluation.

Tableau 11 : Caractéristiques pubertaires des patientes et analyse comparative de la toxicité gonadique chez les femmes

	Inclus (n = 76)	VAC (n = 38)	VAI (n = 38)	P
Puberté				
Statut pubertaire au diagnostic				
prépubère	31/75 (41,3)	14/38 (36,8)	17/37 (46,0)	0,67
puberté en cours	18/75 (24,0)	9/38 (23,7)	9/37 (24,3)	
post-pubère	26/75 (34,7)	15/38 (39,5)	11/37 (29,7)	
puberté en cours avec menstruations	11/15 (73,3)	5/7 (71,4)	6/8 (75,0)	1
Statut pubertaire à la dernière évaluation				
prépubère	4/70 (5,7)	1/34 (2,9)	3/36 (8,3)	0,35
puberté en cours	7/70 (10,0)	2/34 (5,9)	5/36 (13,9)	
post-pubère	58/70 (82,9)	30/34 (88,2)	28/36 (77,8)	
fin de puberté ou post-pubère (indéterminé)	1/70 (1,4)	1/34 (2,9)	0/36 (0)	
Réalisation du bilan hormonal le plus récent (1)				
plus de 5 ans après le diagnostic	26/66 (39,4)	11/33 (33,3)	15/33 (45,5)	0,45
sinon, moins de 5 ans après le diagnostic	15/40 (37,5)	10/22 (45,5)	5/18 (27,8)	0,33
Réalisation d'une échographie ovarienne (1)				
plus de 5 ans après le diagnostic	7/66 (10,6)	3/33 (9,1)	4/33 (12,1)	1
sinon, moins de 5 ans après le diagnostic	1/59 (1,7)	0/30 (0)	1/29 (3,5)	0,49
Fonction ovarienne				
Survenue des menstruations au décours du traitement (2)				
spontanée	22/27 (81,5)	10/13 (76,9)	12/14 (85,7)	0,49
sous traitement hormonal (aménorrhée primaire certaine)	2/27 (7,4)	2/13 (15,4)	0/14 (0)	
pas de menstruations à la dernière évaluation	3/27 (11,1)	1/13 (7,7)	2/14 (14,3)	
Caractérisation des cycles menstruels (3)				
réguliers	40/47 (85,1)	20/25 (80,0)	20/22 (90,9)	0,42
irréguliers	7/47 (14,9)	5/25 (20,0)	2/22 (9,1)	
Traitement hormonal substitutif (1)	8/56 (14,3)	5/28 (17,9)	3/28 (10,7)	0,71
FSH augmentée (1)	6/40 (15,0)	5/20 (25,0)	1/20 (5,0)	0,18
Oestradiol diminué (3)	2/34 (5,9)	2/15 (13,3)	0/19 (0)	0,19
AMH diminuée (1)	5/9 (55,6)	2/3 (66,7)	3/6 (50,0)	1
Compte folliculaire diminué à l'échographie ovarienne	2/8 (25,0)	1/3 (33,3)	1/5 (20,0)	1
Survenue d'au moins une grossesse spontanée (4)	13/36 (36,1)	6/18 (33,3)	7/18 (38,9)	1
Recours à la PMA (4)	1/43 (2,3)	0/21 (0)	1/22 (4,6)	1
Nombre d'enfants nés vivants (4)	15	7	8	
	0,3 ± 0,6	0,3 ± 0,7	0,3 ± 0,6	0,45
Toxicité gonadique (1)	18/66 (27,3)	12/33 (36,4)	6/33 (18,2)	0,17
Atteinte gonadique de grade 1 (5)	6/66 (9,1)	5/33 (15,2)	1/33 (3,0)	0,20
Atteinte gonadique de grade 2 (5)	17/66 (25,8)	11/33 (33,3)	6/33 (18,2)	0,26

Variables catégorielles exprimées en n/total (%) et variables quantitatives en moyenne ± écart-type

FSH: d'hormone folliculo-stimulante; AMH: hormone anti-mullérienne; PMA: procréation médicalement assistée

Toxicité gonadique: l'aménorrhée primaire et/ou traitement hormonal substitutif et/ou FSH ≥ 30 UI/l et/ou AMH < 1,3 ng/ml et/ou compte folliculaire diminué à l'échographie ovarienne et/ou recours à la PMA

(1) Parmi les 66 patientes post-pubères ou en cours de puberté à la dernière évaluation

(2) Parmi les 29 femmes décrites comme non menstruées au diagnostic et post-pubères ou en cours de puberté à la dernière évaluation

(3) Parmi les 58 patientes post-pubères à la dernière évaluation

(4) Parmi les 47 patientes âgées de plus de 18 ans à l'évaluation

(5) Selon les critères de la CTCAE (cf. Annexe 4)

3.5.2.2 Fonction ovarienne et fertilité

Parmi les 66 femmes post-pubères ou en cours de puberté en fin de suivi, 41 patientes (62%) ont effectué au moins un bilan biologique hormonal, dont 26 (39%) à un délai de plus de 5 ans après le diagnostic. La réalisation d'au moins un dosage de FSH, œstradiol et AMH concernait 40, 34 et 9 patientes, respectivement. Seules 8 femmes (12%) ont eu une évaluation du compte folliculaire par échographie ovarienne au cours de leur suivi. La présence d'une aménorrhée ou d'une

irrégularité des cycles a été recherchée à l'interrogatoire et renseignée dans la fiche de suivi chez 27 (41%) et 47 (71%) patientes, respectivement.

3.5.3 Prise en compte de l'effet lié à la radiothérapie

15 patients (8 dans le groupe VAC, 7 dans le groupe VAI) avaient été traités par radiothérapie au niveau pelvien. Parmi ceux-ci, 4 patients (3 VAC, 1 VAI) n'étaient pas pris en compte dans notre analyse car prépubères à la dernière évaluation ou sans évaluation de leur fonction gonadique. Les 11 patients restants comprenaient :

- 4 hommes du groupe VAI, dont 2 présentaient un signe d'atteinte gonadique : FSH augmentée ou spermogramme pathologique. Les 2 autres hommes ne présentaient pas de signe de complication à l'interrogatoire mais sans réalisation de bilan hormonal ou de spermogramme.
- 7 femmes (5 VAC, 2 VAI), dont 6 présentaient un ou plusieurs signes d'atteinte gonadique : FSH élevée (n=4, groupe VAC), AMH basse (n=2, 1 VAC et 1 VAI), prise d'un traitement hormonal substitutif (n=3, groupe VAC). La septième femme (groupe VAI) ne présentait pas de signe de complication à l'interrogatoire mais sans évaluation biologique hormonale ou échographique.

12 patients (3 VAC, 9 VAI) avaient été traités par radiothérapie de la région encéphalique. Parmi ceux-ci, 5 patients (1 VAC, 4 VAI) n'étaient pas pris en compte dans notre analyse car prépubères à la dernière évaluation ou sans évaluation de leur fonction gonadique. Les 7 patients restants comprenaient :

- 4 hommes (1 VAC, 3 VAI), dont 1 (groupe VAI) présentait un hypogonadisme sous traitement hormonal substitutif, avec des dosages de testostérone et d'inhibine B diminués. 2 patients avaient une évaluation clinico-biologique normale et le dernier patient ne présentait aucun signe de complication à l'interrogatoire mais sans évaluation paraclinique.
- 3 femmes (1 VAC, 2 VAI), dont 2 (groupe VAI) présentaient une toxicité gonadique : l'une un déficit gonadotrope associé à une insuffisance ovarienne, bien documentés dans le dossier médical et se caractérisant par des dosages hormonaux effondrés, une AMH basse, et un recours à de la PMA (grossesse obtenue par FIV avec don d'ovocyte), l'autre patiente un dosage de FSH anormalement élevé. Aucun signe de complication gonadique n'était retrouvé à l'interrogatoire chez la troisième patiente, sans évaluation paraclinique.

Un hypogonadisme, probablement d'origine gonadotrope, a donc été observé chez 2 patients parmi les 7 qui avaient reçu une irradiation de la région hypothalamo-hypophysaire et dont la fonction gonadique a été évaluée.

Étant donné le faible nombre de patients concernés, l'éventuel biais de confusion lié une irradiation de la région pelvienne ou encéphalique (possible toxicité gonadique directe ou indirecte par atteinte de l'axe gonadotrope) peut être considéré comme négligeable.

3.6 Toxicité pulmonaire

6 patients sur les 155 (4%) pour lesquels les items relatifs à la fonction respiratoire étaient renseignés ont eu une EFR à plus de 5 ans du diagnostic (3 dans chaque groupe de randomisation). Parmi ceux-ci, 4 avaient un résultat pathologique (2 dans chaque groupe), avec une diminution de la compliance pulmonaire et/ou de la diffusion du CO, et une dyspnée d'effort

pour l'un d'entre eux. Dans 3 cas sur 4, la tumeur était localisée au niveau thoracique, traitée par chirurgie avec pour un patient de la radiothérapie en complément. Le quatrième cas concernait une tumeur du membre inférieur traitée par chirurgie puis chimiothérapie de type VAI.

7 patients supplémentaires (5 VAC, 2 VAI) avaient eu une évaluation de leur fonction respiratoire dans les 5 ans qui ont suivi leur diagnostic, parmi lesquels 2 présentaient un résultat anormal, sans symptomatologie (1 patient dans chaque groupe, tumeur localisée au niveau du thorax et traitée par chirurgie et radiothérapie dans les 2 cas).

Au total, des informations relatives à l'évaluation de la fonction respiratoire en cours de suivi étaient disponibles pour seulement 9 patients parmi les 36 (25%) ayant été traités pour une tumeur de localisation thoracique (dont seulement 6 patients parmi les 18 ayant eu une irradiation de la région thoracique).

3.7 Autres complications à long terme

La dernière question du questionnaire F20, ouverte (cf **Annexe 2**), concernait les autres complications éventuellement mises en évidence en cours de suivi, et avait été renseignée chez 128 patients (74%) (59 (70%) dans le groupe VAC et 69 (78%) dans le groupe VAI). Parmi ceux-ci, 60 patients (47%) étaient concernés par une autre complication, sans différence entre les groupes (26/59 (44%) dans le groupe VAC contre 34/69 (49%) dans le groupe VAI, $p=0,60$).

3.7.1 Complications musculo-squelettiques et orthopédiques

47 patients (37%) étaient concernés par une complication musculo-squelettique ou orthopédique, sans différence entre les groupes (20/59 (34%) dans le groupe VAC contre 27/69 (39%) dans le groupe VAI, $p=0,58$). Les complications suivantes ont été mentionnées dans les questionnaires : pseudarthrose, fractures pathologiques, reprises chirurgicales, amputation, déformations de membre, inégalité de longueur des membres inférieurs, amyotrophie, troubles de la statique rachidienne notamment scoliose thoracogénique post-chirurgicale, impotence fonctionnelle (boiterie, limitation et raideur articulaire), douleurs chroniques, souvent d'allure neuropathique ou en lien avec une prothèse, syndrome algodystrophique, syndrome du membre fantôme, ulcérations, escarres et abcès cutanés à répétition au niveau d'un moignon ou au contact du matériel orthopédique.

3.7.2 Complications psychologiques

5 patients (4%) étaient concernés par une fragilité psychologique (syndrome anxio-dépressif, addictions) secondaire au traitement du cancer, sans différence entre les groupes (1/59 (2%) dans le groupe VAC contre 4/69 (6%) dans le groupe VAI, $p=0,37$).

De plus, 7 patients mentionnaient une difficulté à gérer les séquelles esthétiques induites par les traitements (alopécie, amputation ou déformation).

3.7.3 Autres complications

Les autres complications signalées dans les questionnaires étaient, par ordre d'importance :

- neurologiques (n=10) : déficit musculaire (en particulier du sciatique poplité externe et des releveurs du pied), neuropathie sensitivo-motrice du membre supérieur, paresthésies, mouvements anormaux involontaires d'un membre, troubles sphinctériens (vessie neurologique avec nécessité d'auto-sondages, incontinence), dysfonction érectile ;
- alopecie considérée comme invalidante (n=5) ;
- endocriniennes (n=3) : hypothyroïdie substituée, nodules thyroïdiens, déficit en hormone de croissance ;
- infectieuses (n=2) : cellulites faciales à répétition, infections urinaires à répétition sur vessie neurologique ;
- ophtalmologiques (n=2) : cataracte débutante homolatérale post-radique, irritation conjonctivale chronique ;
- asymétrie thoracique post-radiothérapie (n=1).

Partie 4 : Discussion

4.1 Toxicité cardiaque

D'après nos résultats, l'atteinte de la fonction cardiaque se traduit le plus souvent par une diminution faible (au minimum 26%) et isolée de la FR, probablement asymptomatique car non traitée, équivalent ainsi à un grade 1 de la classification CTCAE. La baisse de la FR pourrait représenter un marqueur précoce de dysfonction cardiaque chez les patients suivis au long cours après un cancer dans l'enfance, tandis que l'apparition d'une atteinte persistante de la FEVG (qui ne concerne qu'un seul patient dans notre évaluation à long terme) serait plus tardive et évocatrice d'une dysfonction myocardique déjà avancée [124].

Seuls 7% des patients de notre cohorte, traités pour un sarcome d'Ewing localisé de risque standard, présentaient une atteinte échocardiographique ou suivaient un traitement pour une insuffisance cardiaque, sans différence entre les groupes de randomisation VAC et VAI. Cette proportion relativement faible de patients atteints peut être liée à la durée de suivi limitée de ces derniers (durée médiane de 8 ans), sachant que les complications chroniques cardiaques sont habituellement considérées comme tardives [103], avec une augmentation de l'incidence plus de 10 ans après le diagnostic, en particulier lorsque les doses cumulées d'anthracyclines sont faibles [125, 126]. Dans notre étude, le délai d'apparition de la toxicité cardiaque paraît cependant très variable, entre 0,3 et 12,5 ans après le diagnostic. La comparaison avec les incidences des atteintes cardiaques après traitement par anthracyclines dans l'enfance renseignées dans la littérature est difficile du fait de l'hétérogénéité des études publiées, relative aux patients (types de cancer et traitements administrés en particulier doses d'anthracyclines et irradiation cardiaque), à la durée de suivi, aux critères de jugement (signes cliniques d'insuffisance cardiaque, anomalies échographiques isolées, toxicité globale basée sur des critères composites), aux modalités de recueil des données (consultations de suivi, recueil déclaratif ou non par questionnaires), et au format des données d'analyse. L'étude de Mulrooney et al. présente ainsi des données de toxicité cardiaque à long terme en distinguant un groupe de patients ayant été atteints d'un sarcome des tissus mous, mais il s'agit d'une étude cas-témoins dont les résultats apparaissent sous forme de hazard ratio [24]. En considérant l'ensemble des patients de leur étude, regroupant différents types de cancers (en sachant que seulement 20% d'entre eux ont été traités avec des doses d'anthracycline de plus de 250 mg/m² mais que plus de 70% d'entre eux ont eu une irradiation de la région cardiaque), et caractérisés par un âge moyen de 6 ans au diagnostic et une médiane de suivi de 13 ans, une insuffisance cardiaque congestive (selon une méthode déclarative par questionnaire) était retrouvée dans 1,7% des cas, contre 0,2% chez les patients témoins. Dans une étude s'intéressant à la toxicité cardiaque au décours d'une rémission de leucémie aiguë myéloïde (soit une population plus à risque que la nôtre), les incidences cumulées de toxicité cardiaque (définie par une atteinte congestive clinique, une FEVG <55%, ou une FR <28%) et de traitement d'une insuffisance cardiaque étaient de 16% et 5% respectivement, à 10 ans du diagnostic [127], donc bien plus élevées que dans notre population. Concernant l'analyse plus détaillée des paramètres échographiques, l'étude de

Armstrong et Ross retrouvait une diminution de la FEVG (<50%) chez 6% des survivants, avec un recul médian de 23 ans après le diagnostic [40].

Bien que l'insuffisance cardiaque secondaire à un traitement par anthracyclines soit classiquement décrite comme progressivement évolutive et irréversible [36, 41, 128], il est intéressant de constater que 10 patients de notre étude ont expérimenté une atteinte transitoire de la fonction myocardique (diminution isolée de la FR), avec une amélioration spontanée de ce paramètre échocardiographique. Celle-ci n'était cependant mise en évidence que dans les premières années de suivi (moins de 5 ans après la fin du traitement), pouvant davantage s'apparenter à une toxicité subaiguë résolutive.

Nous mettons par ailleurs en évidence que, malgré l'inclusion des patients dans un protocole de recherche comprenant des modalités détaillées de suivi à long terme, 16% des patients n'ont pas eu d'échographie cardiaque de suivi post-traitement, et 35% n'en ont pas eu au-delà de 5 ans après le diagnostic. Les différentes recommandations nationales et internationales s'accordent pourtant sur la nécessité d'intégrer cet examen dans le suivi des patients ayant reçu plus de 250 mg/m² d'anthracyclines, et d'effectuer des contrôles réguliers à long terme [37].

4.2 Toxicité rénale

Nos résultats témoignent du risque important d'atteinte rénale à long terme chez les patients traités pour un sarcome d'Ewing localisé de risque standard, puisque au moins 36% des patients sont concernés avec un recul de moins de 15 ans après le diagnostic. Cette toxicité, bien qu'en général peu sévère, peut apparaître très précocement et doit donc faire l'objet d'une attention particulière, d'autant qu'il est aujourd'hui bien établi qu'une atteinte même légère de la fonction rénale entraîne une surmortalité cardiovasculaire et globale [129].

Nous constatons de plus un sur-risque significatif dans le groupe traité selon le protocole VAI, essentiellement marqué par une toxicité glomérulaire plus importante chez ces patients. La différence d'atteinte tubulaire est moins significative, se traduisant par un TRP significativement plus faible, mais sans risque plus élevé d'avoir un TRP inférieur à la norme à long-terme. Ces deux types de toxicité semblent apparaître de manière indépendante, avec une atteinte tubulaire moins fréquente (mais également moins fréquemment renseignée donc pouvant être sous-estimée) et globalement plus tardive que l'atteinte glomérulaire, les délais de survenue de la toxicité étant cependant très variables d'un individu à l'autre. Cette donnée semble plutôt inhabituelle puisque certains auteurs ont jusqu'ici suggéré que les dommages tubulaires liés à l'ifosfamide pouvaient entraîner secondairement et progressivement une atteinte de la fonction rénale se traduisant par une réduction du DFG [48, 56]. La toxicité tubulaire aiguë puis chronique engendrerait en effet une atteinte tubulo-interstitielle fibrosante qui induirait une maladie rénale chronique [56]. L'importante variabilité inter-individuelle de l'impact rénal de l'exposition à l'ifosfamide a en revanche déjà été décrite [29], ainsi que la potentielle précocité de l'atteinte glomérulaire après exposition à l'ifosfamide [45]. De même que pour la toxicité cardiaque, la comparaison avec les incidences des atteintes rénales secondaires à l'utilisation d'alkylants dans l'enfance renseignées dans la littérature est difficile du fait de l'hétérogénéité des études publiées. La toxicité chronique glomérulaire et tubulaire est ainsi rapportée chez 20 à 50% et 20 à 25% des patients traités par ifosfamide dans l'enfance, respectivement [29]. Dans l'étude de Knijnenburg et al., tous cancers pédiatriques confondus mais en ne considérant que les patients qui avaient reçu de l'ifosfamide à la dose cumulée médiane de 30 g/m², 15% des survivants à plus de 5 ans présentaient un DFG <90 ml/min/1,73m², après un délai médian de 12 ans [27].

Une augmentation du risque de réduction du DFG était également observée en cas de traitement par cyclophosphamide à la dose cumulée médiane de 3 g/m², sans sur-risque d'atteinte des marqueurs de tubulopathie (phosphorémie et magnésémie). Avec une dose cumulée médiane d'ifosfamide plus importante (de 54 g/m²), après un suivi de 10 ans, Oberlin et al. ont observé une diminution du DFG chez 21,5% des patients (21% de grade 1 et 0,5% de grade 2) [28]. Une diminution du seuil rénal du phosphate était décrite chez 24% des patients, une β 2-microglobulinurie et une glycosurie dans 34% et 37% des cas respectivement. Enfin 12% des patients avaient une protéinurie positive. Ces valeurs sont assez similaires à celles retrouvées dans le groupe VAC de notre étude, pour lequel la dose cumulée d'ifosfamide était d'ailleurs très proche (59 g/m²). Avec une dose cumulée plus importante (de 106 g/m², donc proche de celle du groupe VAI de notre étude), Skinner et al. observaient un DFG réduit chez 26% des patients après 10 ans de suivi portant sur 25 patients [44], contre 38% dans notre étude. Concernant la toxicité tubulaire, la fréquence de survenue d'une β 2-microglobulinurie chez les patients présentant un TRP abaissé laisse suggérer que ce dosage urinaire puisse représenter un indicateur précoce de tubulopathie (de même que la glycosurie, mais de manière moins spécifique). A contrario, il n'existe pas de marqueur précoce de ce type permettant de dépister la toxicité glomérulaire avant la mise en évidence d'une diminution du DFG, synonyme d'une réduction néphronique déjà importante.

Plusieurs valeurs de TRP et de DFG étant disponibles au cours du suivi pour plusieurs patients, une étude qualitative de leur évolution temporelle a pu mettre en évidence une possible baisse transitoire (parfois prolongée) et spontanément résolutive de ces variables. Cette tendance est déjà largement décrite pour ce qui concerne l'atteinte tubulaire, avec une éventuelle amélioration voire une récupération très progressive, jusqu'à plusieurs années après la fin de la chimiothérapie [29, 48, 50, 51], pouvant même parfois concerner l'ensemble des patients à 10 ans de recul [44]. Van Gool et al. et Caron et al. ont également observé une possible réversibilité (dans 50% des cas) en cas d'atteinte tubulaire sévère de type syndrome de Fanconi, qui était par ailleurs d'apparition très précoce [130, 131]. Une récupération similaire de l'atteinte glomérulaire n'avait jusqu'à présent pas été observée et semble pourtant possible d'après nos résultats. Celle-ci montre en effet classiquement une détérioration progressive au cours du temps, avec un délai post-diagnostic qui augmente le risque d'atteinte du DFG [27, 28, 44, 45]. Une augmentation du risque de lésions tubulaires proximales avec la durée de suivi après traitement par ifosfamide a également été décrite [28]. Cette tendance n'a pas pu être mise en évidence sur les quelques données longitudinales dont nous disposons, qui ne permettaient pas d'effectuer une réelle analyse temporelle. Il conviendrait pour cela d'effectuer un recueil systématique et répété de certains paramètres d'intérêt, à des intervalles de temps prédéfinis, ainsi que de disposer de données longitudinales dans une population témoin.

La différence d'effet néphrotoxique entre le cyclophosphamide et son isomère l'ifosfamide, déjà bien décrite et retrouvée dans cette étude, pourrait s'expliquer par les spécificités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ces deux drogues [132]. Pour certains auteurs, la toxicité liée à l'ifosfamide serait causée par l'un de ses métabolites, toxique et produit en quantités importantes dans le rein [29]. Une étude utilisant des cellules tubulaires proximales murines et humaines a mis en évidence une absorption rénale spécifique des métabolites de l'ifosfamide et suggéré que celle-ci puisse être en cause dans sa toxicité tubulaire [133]. Beaucoup d'incertitudes demeurent aujourd'hui quant aux mécanismes moléculaires impliqués dans les dommages cellulaires.

Enfin, pour l'ensemble des paramètres étudiés, nous mettons à nouveau en évidence un suivi largement insuffisant des patients, qui se traduit par un nombre important de données

manquantes dans notre étude. Ainsi, chez 17% des patients inclus, aucune donnée d'évaluation rénale à long terme n'a été rapportée. Une grande variabilité concernant les modalités de suivi à long terme de l'atteinte rénale selon les centres a également été observée, probablement du fait de l'absence de données probantes et consensuelles quant aux tests de surveillance à privilégier. Ce constat illustre l'importance de concevoir des protocoles de surveillance validés conjointement, en particulier dans le cadre de programmes de recherche.

4.3 Toxicité gonadique

Nos résultats, malgré les limites inhérentes au faible nombre de données disponibles pour la plupart des variables étudiées, témoignent de l'importance de l'atteinte de la fonction gonadique au décours du traitement d'un sarcome d'Ewing localisé de risque standard, puisque plus d'un quart des hommes (atteinte de la fertilité) et des femmes (atteinte de la fonction reproductive ou endocrine) sont concernés.

La fertilité, qui peut être définie comme la capacité à obtenir une grossesse chez un couple dans un délai défini, reste difficile à évaluer autrement que par des indicateurs indirects. Cette définition est de plus dépendante de nombreux facteurs individuels extrinsèques (par exemple d'éventuelles comorbidités, l'âge du patient, sa vie de couple ou son désir d'être parent, en particulier dans le cas des cancers pédiatriques pour lesquels les patients sont souvent jeunes aux évaluations). On peut par exemple supposer qu'une proportion relativement faible de patients de notre cohorte avaient un projet parental à la date des dernières nouvelles (âge médian de 26 ans parmi les patients de plus de 18 ans pris en compte dans l'analyse). Pour ces raisons, l'étude de la gestité, du nombre d'enfants nés vivants et du recours à la PMA reste peu informative, sous-estimant le risque d'infertilité, et ne donne par ailleurs pas d'indication sur le délai de conception.

Chez l'homme, l'étude de la fertilité dans notre étude s'appuie sur le critère direct du recours à la PMA, complété par les données du spermogramme (mais avec peu de données disponibles) et des marqueurs biologiques indirects (FSH et inhibine B), dont l'intérêt est démontré par plusieurs études. Des taux plasmatiques élevés de FSH sont en faveur d'une atteinte des cellules de Sertoli, et donc de la spermatogénèse [116]. Dans une étude de Kenney et al., tous les patients avec une augmentation de la concentration basale de FSH présentaient également une oligo- ou azoospermie [67]. L'inhibine B est également décrite comme un marqueur fiable de la fonction sertolienne après chimiothérapie pour un cancer [134]. Ces deux paramètres ont une valeur diagnostique satisfaisante pour la détection d'une azoospermie, avec une bonne sensibilité [116, 135–137]. L'analyse de la qualité du sperme est considérée comme la modalité de surveillance de référence pour l'évaluation de la spermatogénèse après un traitement anti-cancéreux [116], mais sa place dans le suivi reste mal définie et sa réalisation est donc très aléatoire, avec de plus une mauvaise acceptabilité de l'examen par les patients. Étant donnée la fréquence de l'atteinte de la spermatogénèse, la réalisation d'un spermogramme devrait être proposée de manière systématique et régulière lors du suivi. Des informations sur son intérêt devraient être fournies, en particulier en cas d'élévation de la FSH ou de baisse de l'inhibine B, chez les hommes ayant un désir de paternité. La moitié des spermogrammes réalisés montraient une oligo- ou azoospermie, une proportion élevée qui peut être biaisée par l'absence de confirmation de l'anomalie sur un 2^{ème} prélèvement à 3 mois d'intervalle (tel que recommandé), et par le faible nombre de patients concernés, chez qui une atteinte de la fertilité pouvait avoir été suspectée auparavant et avoir pu motiver la réalisation de l'examen. Des chiffres similaires ont néanmoins déjà été décrits. Dans

une étude portant sur 214 survivants hommes traités par cyclophosphamide, 59 (28%) et 53 (25%) patients présentaient une oligo- ou azoospermie, respectivement [73]. Parmi 17 hommes traités pour un sarcome, Kenney et al. retrouvaient une oligo- ou azoospermie dans 29% et 59% des cas, respectivement [67]. Les deux seuls patients qui avaient un spermogramme normal étaient ceux ayant reçu la plus faible dose cumulée de cyclophosphamide, de moins de 7,5 g/m². Bien que peu de données aient été publiées sur la prévalence de l'azoospermie dans la population générale, les estimations disponibles montrent des chiffres bien inférieurs, par exemple entre 1,6% et 2,5% sur une cohorte d'hommes danois âgés de 20 à 35 ans [135]. D'autres anomalies du spermogramme (asthénospermie, anomalies morphologiques) pouvaient être associées. Leur contribution potentielle à une baisse de la fertilité chez les survivants d'un cancer dans l'enfance a déjà été évoquée [73].

Chez la femme, le dosage d'AMH, qui peut être réalisé à tout moment du cycle, est mieux corrélé au compte de follicules antraux que les dosages d'œstradiol et de FSH au 3^e jour du cycle, et sa sensibilité est décrite comme supérieure aux dosages d'œstradiol, de FSH et d'inhibine B pour dépister une diminution de la réserve ovarienne après traitement gonadotoxique [138, 139], y compris chez les patientes prépubères [140, 141], bien que des réserves soient émises quant à son utilisation avant l'âge de 25 ans [117] ou en l'absence de suspicion d'infertilité clinique. La survenue de grossesses spontanées a en effet été décrite de façon non exceptionnelle chez des femmes survivantes de cancer dans l'enfance ayant des taux d'AMH effondrés [79]. L'évaluation de la réserve ovarienne ne devra par ailleurs pas être faite trop précocement après la fin du traitement, tenant compte d'une possible reprise spontanée de la fonction ovarienne à distance. L'étude de Raciborska et al., portant sur 27 femmes évaluées 5,7 ans après un diagnostic de sarcome d'Ewing, à un âge médian de 16 ans, retrouvait une insuffisance ovarienne prématurée chez 17% des patientes du groupe de risque standard et n'ayant pas reçu d'irradiation pelvienne [123], soit une valeur similaire au résultat de la toxicité ovarienne dans notre série (20%) après exclusion des 7 patientes ayant eu de la radiothérapie au niveau pelvien. Tous groupes pronostiques confondus, 37% des patientes présentaient des signes cliniques de ménopause précoce, et 63% et 26% avaient des dosages anormaux de FSH et d'œstradiol, respectivement. Une aménorrhée secondaire a été observée chez 10 des 16 patientes qui étaient post-pubères au diagnostic. 10 patientes ont présenté une insuffisance ovarienne transitoire.

L'absence de différence significative de toxicité entre les groupes de randomisation suggère que la toxicité de l'ifosfamide doit être prise en compte au même titre que celle du cyclophosphamide, plus connue et mieux décrite dans la littérature. L'étude de Garolla et al. rapportait une concentration moyenne en spermatozoïdes de 0,4 million/ml parmi 8 patients ayant reçu une dose cumulée de cyclophosphamide de 12 à 19 g/m² (avec une azoospermie ou une oligospermie sévère chez tous les patients), contre 47 million/ml parmi 25 patients ayant reçu une dose cumulée d'ifosfamide de 21 à 85 g/m² ($p < 0,01$), ainsi qu'une valeur moyenne de FSH supérieure dans le premier groupe, suggérant une toxicité moindre de l'ifosfamide sur la spermatogénèse [68]. La même conclusion était apportée par les résultats de Ridola et al., qui retrouvaient une FSH anormale chez 28/59 patients (48%) après un traitement par cyclophosphamide (à la dose cumulée de 8,3 g/m²) contre 6/100 (6%) en cas de traitement par ifosfamide (à la dose cumulée de 54 g/m²) [81]. Williams et al. ont observé une atteinte de la fertilité chez 2/3 des hommes et une FSH augmentée chez près d'1/3 des hommes ayant reçu une dose cumulée de plus de 60 g/m² d'ifosfamide, tandis qu'aucune toxicité n'était observée à une moindre dose [82]. Une atteinte de la spermatogénèse après un traitement par ifosfamide à des doses cumulées inférieures (médiane de 42 g/m²) a cependant aussi été décrite : dans

l'étude de Longhi et al., 14/16 patients présentaient une azoospermie, 1 patient une oligospermie, et seul 1 patient avait un spermogramme sans anomalie [84].

Quelques cas d'hypogonadisme chez l'homme (y compris sans irradiation cérébrale) ont été observés. Ce type d'atteinte est peu décrit dans la littérature [30, 67, 81, 142], et la place des dosages de LH et de testostérone dans le suivi à long terme des hommes mal définie et variable selon les recommandations. Bien que rare, la recherche d'une atteinte de la fonction testiculaire endocrine semble pertinente, étant donné son retentissement potentiel.

4.4 Complications musculo-squelettiques et orthopédiques

Notre étude met en évidence un risque important de complications musculo-squelettiques et orthopédiques tardives, qui concerne plus d'un tiers de notre cohorte. Il est établi qu'elles ont un impact négatif sur l'état de santé global des personnes concernées [143], d'où l'intérêt de les dépister et les prendre en charge précocement. Plusieurs études ont déjà mentionné l'importance de ces complications et du handicap induit [16, 144], bien que la plupart des patients ayant été traités pour un sarcome d'Ewing font état d'excellents résultats, tant sur le plan fonctionnel qu'en terme de qualité de vie. La survie globale des prothèses articulaires utilisées dans le traitement de ce type de tumeurs est estimée à 75% à 10 ans, et à 52% à 20 ans [145], tandis que les résultats à long terme des reconstructions par allogreffe semblent un peu moins satisfaisants [146]. Les connaissances actuelles quant au devenir à long terme de ces patients sont encore très limitées [147], d'où la nécessité de poursuivre les efforts de recherche sur le sujet.

4.5 Limites de l'étude

L'une des principales limites de cette étude réside dans le caractère rétrospectif du recueil des données, dont la qualité dépend directement des informations retrouvées dans les dossiers médicaux et du travail de la personne en charge du recueil. Beaucoup de compte-rendu de consultation de suivi étaient de plus très synthétiques, sans résultats chiffrés ou copie des examens complémentaires effectués, d'où un nombre conséquent de fiches F20 incomplètes. De plus, le fait que cette collecte des données ait été effectuée par plusieurs investigateurs différents peut être à l'origine d'une certaine hétérogénéité dans l'exhaustivité des données selon les centres. La réalisation d'un recueil complémentaire par un seul investigateur pour près de la moitié des patients inclus a permis de limiter ce biais de suivi.

L'absence de recommandations claires et consensuelles de suivi dans le protocole de recherche est à l'origine d'une grande hétérogénéité des modalités de suivi selon les centres et selon les médecins d'un même centre. Certains examens pourtant référencés dans les fiches F20 n'étaient ainsi pas prescrits par certains centres, et de nombreuses données cliniques ou paracliniques pouvaient ainsi être manquantes. En particulier, alors que le suivi cardiologique était globalement bien conduit, la réalisation d'examens permettant de dépister une toxicité gonadique, dont l'enjeu est pourtant majeur, était beaucoup moins systématique et les bilans souvent incomplets. Il semblerait utile, dans le cadre du suivi à plus long terme des patients de la cohorte, de prévoir une fiche de consultation de référence, faisant mention des bilans types à prescrire et des résultats à détailler et à rendre facilement accessibles dans les dossiers.

De plus, le recours à des techniques de dosages différentes selon les centres et les laboratoires pour l'évaluation des paramètres biologiques, ainsi que le caractère très opérateur-dépendant de l'évaluation échographique, peuvent avoir induit un biais de mesure, néanmoins incontournable dans le contexte d'une étude multicentrique et globale de ce type, pour laquelle une centralisation de tous les examens ne semble pas envisageable.

Parmi les 210 patients répondant aux critères d'inclusion, 38 (soit 18%) ont été perdus de vue dans les 5 ans (n=6) ou n'avaient pas de données F20 disponibles ou exploitables (n=32) et ont donc été exclus de l'analyse. Le biais dû à ces exclusions est limité par leur répartition équilibrée entre les groupes de randomisation et par la comparabilité des caractéristiques de ces patients avec celles des sujets inclus. Par ailleurs, 25 patients (soit 15% des inclus) ont une date aux dernières nouvelles antérieure à 2012 (soit plus de 5 ans avant la dernière mise à jour de la base de données), et pourraient ainsi être considérés comme perdus de vue ou du moins sans suivi approprié ou récent, après un suivi médian de 8 ans. En particulier, au-delà de 10 ans après le diagnostic, le suivi était parfois relayé vers le médecin traitant, tandis qu'en cas de déménagement du patient vers une autre région, la poursuite de celui-ci n'était pas toujours organisée ou la transmission des données mise en place. Il s'agit d'un biais habituel et inhérent au caractère prolongé des études de suivi à long terme, qui est limité par l'équilibre des effectifs entre les groupes (15 patients concernés dans le groupe VAC et 10 dans le groupe VAI), sans incidence sur la validité de nos résultats. L'absence de suivi à très long terme (médiane de suivi de 10,4 ans) ne permet pas d'analyser de manière satisfaisante les éventuels effets indésirables à temps de latence important (cancers secondaires notamment) ou ceux pour lesquels un recul suffisant est nécessaire (grossesses et naissances pour des patients ayant eu un cancer dans la petite enfance).

Du fait de l'absence de systématisation du suivi à des intervalles réguliers et prédéfinis, les délais d'évaluation des différents paramètres étudiés étaient très variables entre les patients, et la répétition des examens était très aléatoire d'un patient à un autre. L'analyse portant sur des valeurs moyennes, avec des délais d'évaluation moyens comparables entre les groupes, cela n'invalide pas nos résultats. En revanche, cela a rendu toute analyse longitudinale rigoureuse des données impossible, en particulier l'étude de l'évolution temporelle des toxicités (caractère résolutif, aggravation progressive, etc.).

Malgré la révision préliminaire de la fiche F20 effectuée à l'occasion de cette étude (cf. **Annexe 2**) et adressée aux différents centres participants, d'autres améliorations potentielles et certaines ambiguïtés sont apparues secondairement, au fur et à mesure du travail de recueil, aboutissant à une nouvelle proposition de questionnaire (cf. **Annexe 3**), qui n'a pas pu être exploitée car finalisée trop tardivement. La conduite d'un pré-recueil des données sur une sélection de patients, avant envoi du questionnaire aux centres, aurait permis d'anticiper ce problème. Cette dernière version de la fiche F20 pourra cependant servir comme base de travail pour de futures recherches sur le sujet.

Enfin, le recours à la formule CKD-EPI pour le calcul du DFG estimé peut avoir induit un biais de mesure. Aucune évaluation n'est aussi fiable qu'une mesure de la clairance (du 51Cr-EDTA, du 99mTc-DTPA, ou encore de l'inuline), qui constitue le gold standard [148], mais il s'agit de techniques lourdes et invasives, qui ne semblent pas adaptées à l'objectif de dépistage des effets indésirables d'un traitement. Toutes les formules d'estimation du DFG comportent une erreur croissante au-delà d'une valeur de 60 mL/min/1,73m² [109]. A notre connaissance, aucune étude antérieure de toxicité à long terme en cancérologie n'a utilisé la formule CKD-EPI pour le calcul du DFG estimé. Celle-ci est pourtant aujourd'hui considérée comme la méthode de référence, tant d'un point de vue populationnel en santé publique que pour la pratique clinique courante,

en comparaison avec la formule MDRD [110], bien qu'elle soit reconnue comme moins fiable chez l'enfant [149], en induisant notamment une surestimation du DFG [150], ce qui se traduirait au pire par une légère sous-estimation de la toxicité glomérulaire, de manière équivalente dans les deux groupes et n'impactant donc pas l'analyse comparative. Ce biais reste a priori limité, puisque dans l'analyse principale à plus de 5 ans de délai, seuls 14 enfants (5 dans le groupe VAC et 9 dans le groupe VAI) ont eu une estimation du DFG avant l'âge de 15 ans (19 adolescents entre 15 et 17 ans). Afin de le réduire, une analyse séparée du DFG pour les patients âgés d'au moins 18 ans à la date d'évaluation est également présentée, avec des résultats comparables. L'utilisation des deux méthodes de calcul différentes selon l'âge à l'évaluation aurait de notre point de vue introduit un biais plus important [45].

4.6 Forces de l'étude

La principale force de cette étude repose sur son design sous la forme d'un essai clinique randomisé et contrôlé, ainsi que sur son caractère multicentrique, permettant l'inclusion d'un nombre important de patients, compte-tenu de la faible prévalence de la pathologie étudiée. L'absence de suivi en aveugle du résultat de la randomisation est compensée par le recours à des variables d'évaluation objectives et quantifiables. Contrairement à de nombreuses études de suivi à long terme qui reposent sur des données déclaratives, notre recueil est basé sur des informations médicales pré-existantes et référencées dans des dossiers médicaux par des médecins spécialistes, gage de leur véracité. Enfin, la constitution d'une cohorte très complète de survivants d'un sarcome d'Ewing localisé, et son suivi sur une période prolongée, bien que perfectible, constitue une source d'information potentiellement très riche, qui pourra faire l'objet de nombreuses autres recherches.

Conclusion

Cette étude a permis de décrire la toxicité à long terme du traitement du sarcome d'Ewing de risque standard utilisé dans l'essai thérapeutique Euro-EWING99-R1. Sur le plan cardiaque, l'atteinte de la fonction myocardique reste limitée, sans différence entre les deux schémas thérapeutiques de consolidation VAC et VAI, avec un recul de 8 ans. Les complications rénales tardives représentent un enjeu tout particulier, puisqu'elles concernent plus d'un tiers de nos patients, avec une atteinte mixte tubulaire et glomérulaire, dont la sévérité reste néanmoins modérée, avec un recul de 9 ans. En outre l'atteinte gonadique et son retentissement sur la fertilité sont importants dans les deux bras de traitements et probablement sous-estimés ; ils doivent faire l'objet d'une surveillance rapprochée lors du suivi à long terme, quel que soit le schéma thérapeutique considéré. D'autres effets indésirables tardifs, essentiellement musculo-squelettiques, neurologiques ou psychologiques, ont été observés.

La mise en évidence d'un sur-risque de néphrotoxicité tardive dans le bras VAI, sans réduction du risque de gonadotoxicité, apporte des éléments nouveaux de réflexion quant à la place de l'ifosfamide dans le traitement des sarcomes d'Ewing de risque standard. Néanmoins, le choix entre ces deux régimes VAC et VAI, similaires en terme d'efficacité, nécessite de poursuivre les investigations par un suivi longitudinal à très long-terme et au moyen de protocoles harmonisés, en particulier en ce qui concerne la toxicité gonadique. La question de la qualité de vie de ces adultes et de leur insertion socio-professionnelle devrait également être explorée. Devant le poids potentiel que représentent toutes ces complications, la constatation d'un manque d'homogénéité des pratiques de surveillance met en lumière la nécessité d'améliorer la qualité de la prise en charge à long terme de ces patients et de proposer des recommandations adaptées aux risques identifiés.

Abréviations

AMH : hormone anti-mullérienne
CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events
DFG : débit de filtration glomérulaire
EORTC : European Organisation for Research and Treatment of Cancer
FEVG : fraction d'éjection du ventricule gauche
FR : fraction de raccourcissement
FSH : hormone folliculo-stimulante
GPOH: Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie
IGHG: International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group
LH : hormone lutéinisante
PMA : procréation médicalement assistée
PNET : tumeurs neuroectodermiques primitives
TRP : taux de réabsorption du phosphore
UKCCSG : UK Children's Cancer Study Group
VAC : vincristine, actinomycine, cyclophosphamide
VAI : vincristine, actinomycine, ifosfamide
VIDE : vincristine, ifosfamide, doxorubicine, étoposide

Références bibliographiques

1. Gatta G, Zigon G, Capocaccia R, et al (2009) Survival of European children and young adults with cancer diagnosed 1995-2002. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 45:992-1005.
2. Berger C, Casagrande L, Conter-Faure C, et al (2014) Les consultations de suivi à long terme après cancer dans l'enfance en France et en Europe. *Arch Pediatr* 21:75-76
3. Hudson MM, Ness KK, Gurney JG, et al (2013) Clinical ascertainment of health outcomes among adults treated for childhood cancer. *JAMA* 309:2371-2381.
4. Ginsberg JP, Goodman P, Leisenring W, et al (2010) Long-term survivors of childhood Ewing sarcoma: report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 102:1272-1283.
5. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, et al (2006) Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N Engl J Med* 355:1572-1582.
6. Geenen MM, Cardous-Ubbink MC, Kremer LCM, et al (2007) Medical assessment of adverse health outcomes in long-term survivors of childhood cancer. *JAMA* 297:2705-2715.
7. Berger C, El Fayech C, Pacquement H, et al (2015) Objectifs et organisation de la surveillance à long terme après un cancer dans l'enfance. *Bull Cancer (Paris)* 102:579-585.
8. Paulussen M, Fröhlich B, Jürgens H (2001) Ewing tumour: incidence, prognosis and treatment options. *Paediatr Drugs* 3:899-913.
9. Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB (2008) Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance Epidemiology and End Results data. *J Pediatr Hematol Oncol* 30:425-430.
10. Jürgens H, Exner U, Gadner H, et al (1988) Multidisciplinary treatment of primary Ewing's sarcoma of bone. A 6-year experience of a European Cooperative Trial. *Cancer* 61:23-32
11. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al (2003) Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 348:694-701.
12. Granowetter L, Womer R, Devidas M, et al (2009) Dose-intensified compared with standard chemotherapy for nonmetastatic Ewing sarcoma family of tumors: a Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 27:2536-2541.
13. Rodríguez-Galindo C, Liu T, Krasin MJ, et al (2007) Analysis of prognostic factors in ewing sarcoma family of tumors: review of St. Jude Children's Research Hospital studies. *Cancer* 110:375-384.
14. Dunst J, Ahrens S, Paulussen M, et al (1998) Second malignancies after treatment for Ewing's sarcoma: a report of the CESS-studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:379-384
15. Goldsby R, Burke C, Nagarajan R, et al (2008) Second solid malignancies among children, adolescents, and young adults diagnosed with malignant bone tumors after 1976: follow-up of a Children's Oncology Group cohort. *Cancer* 113:2597-2604.
16. Marina NM, Liu Q, Donaldson SS, et al (2017) Longitudinal follow-up of adult survivors of Ewing sarcoma: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 123:2551-2560.
17. Lipshultz SE, Cochran TR, Franco VI, Miller TL (2013) Treatment-related cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 10:697-710.
18. Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, et al (1997) Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 15:1544-1552.
19. van Dalen EC, van der Pal HJH, Kok WEM, et al (2006) Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 42:3191-3198.
20. Nysom K, Holm K, Lipsitz SR, et al (1998) Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 16:545-550.

21. Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al (2009) Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 27:2328–2338.
22. Schmidt D, Anderson L, Bingen K, et al (2010) Late effects in adult survivors of childhood cancer: considerations for the general practitioner. *WMJ Off Publ State Med Soc Wis* 109:98–107
23. Lipshultz SE, Alvarez JA, Scully RE (2008) Anthracycline associated cardiotoxicity in survivors of childhood cancer. *Heart Br Card Soc* 94:525–533.
24. Mulrooney DA, Yeazel MW, Kawashima T, et al (2009) Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *BMJ* 339:b4606
25. Dekkers IA, Blijdorp K, Cransberg K, et al (2013) Long-term nephrotoxicity in adult survivors of childhood cancer. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 8:922–929.
26. Jones DP, Spunt SL, Green D, et al (2008) Renal late effects in patients treated for cancer in childhood: a report from the Children’s Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 51:724–731.
27. Knijnenburg SL, Jaspers MW, van der Pal HJ, et al (2012) Renal dysfunction and elevated blood pressure in long-term childhood cancer survivors. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 7:1416–1427.
28. Oberlin O, Fawaz O, Rey A, et al (2009) Long-term evaluation of Ifosfamide-related nephrotoxicity in children. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 27:5350–5355.
29. Skinner R (2018) Late renal toxicity of treatment for childhood malignancy: risk factors, long-term outcomes, and surveillance. *Pediatr Nephrol Berl Ger* 33:215–225.
30. Kenney LB, Cohen LE, Shnorhavorian M, et al (2012) Male reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: a report from the Children’s Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 30:3408–3416.
31. Metzger ML, Meacham LR, Patterson B, et al (2013) Female reproductive health after childhood, adolescent, and young adult cancers: guidelines for the assessment and management of female reproductive complications. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 31:1239–1247.
32. Tabone M-D, Sommelet D (2006) Vivre après un cancer. *Arch Pediatr* 13:607–609
33. Guidelines « International Guideline Harmonization Group. <http://www.ighg.org/guidelines/>. Accessed 23 Feb 2019
34. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, et al (2008) Cause-specific late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst* 100:1368–1379.
35. Reulen RC, Winter DL, Frobisher C, et al (2010) Long-term Cause-Specific Mortality Among Survivors of Childhood Cancer. *JAMA* 304:172–179.
36. Armstrong GT, Kawashima T, Leisenring W, et al (2014) Aging and risk of severe, disabling, life-threatening, and fatal events in the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 32:1218–1227.
37. Armenian SH, Hudson MM, Mulder RL, et al (2015) Recommendations for cardiomyopathy surveillance for survivors of childhood cancer: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 16:e123-136.
38. Franco VI, Lipshultz SE (2015) Cardiac complications in childhood cancer survivors treated with anthracyclines. *Cardiol Young* 25 Suppl 2:107–116.
39. Fresneau B, Fayeche C, Butel T, et al (2017) Facteurs de risque et surveillance à long terme des complications cardiaques après traitement pour un cancer pendant l’enfance. *Rev Médecine Interne* 38:125–132.
40. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, et al (2015) Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment-Related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer: Results From the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol* 65:2511–2522.
41. Lipshultz SE, Adams MJ, Colan SD, et al (2013) Long-term cardiovascular toxicity in children, adolescents, and young adults who receive cancer therapy: pathophysiology, course, monitoring, management, prevention, and research directions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 128:1927–1995.

42. Haddy N, Diallo S, El-Fayech C, et al (2016) Cardiac Diseases Following Childhood Cancer Treatment: Cohort Study. *Circulation* 133:31–38. h
43. Simbre VC, Duffy SA, Dadlani GH, et al (2005) Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children. *Paediatr Drugs* 7:187–202.
44. Skinner R, Parry A, Price L, et al (2010) Glomerular toxicity persists 10 years after ifosfamide treatment in childhood and is not predictable by age or dose. *Pediatr Blood Cancer* 54:983–989.
45. Mulder RL, Knijnenburg SL, Geskus RB, et al (2013) Glomerular Function Time Trends in Long-Term Survivors of Childhood Cancer: A Longitudinal Study. *Cancer Epidemiol Prev Biomark* 22:1736–
46. Jones DP, Chesney RW (1995) Renal toxicity of cancer chemotherapeutic agents in children: ifosfamide and cisplatin. *Curr Opin Pediatr* 7:208–213
47. Keaney CM, Springate JE (2005) Cancer and the kidney. *Adolesc Med Clin* 16:121–148
48. Skinner R (2003) Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children. *Med Pediatr Oncol* 41:190–197.
49. Heney D, Lewis IJ, Bailey CC (1989) Acute ifosfamide-induced tubular toxicity. *Lancet Lond Engl* 2:103–104
50. Stöhr W, Paulides M, Bielack S, et al (2007) Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. *Pediatr Blood Cancer* 48:447–452. h
51. Loebstein R, Atanackovic G, Bishai R, et al (1999) Risk factors for long-term outcome of ifosfamide-induced nephrotoxicity in children. *J Clin Pharmacol* 39:454–461
52. Ferrari S, Pieretti F, Verri E, et al (2005) Prospective evaluation of renal function in pediatric and adult patients treated with high-dose ifosfamide, cisplatin and high-dose methotrexate. *Anticancer Drugs* 16:733–738
53. Suarez A, McDowell H, Niaudet P, et al (1991) Long-term follow-up of ifosfamide renal toxicity in children treated for malignant mesenchymal tumors: an International Society of Pediatric Oncology report. *J Clin Oncol* 9:2177–2182.
54. Skinner R, Cotterill SJ, Stevens MC (2000) Risk factors for nephrotoxicity after ifosfamide treatment in children: a UKCCSG Late Effects Group study. United Kingdom Children’s Cancer Study Group. *Br J Cancer* 82:1636–1645.
55. Rossi R, Pleyer J, Schäfers P, et al (1999) Development of ifosfamide-induced nephrotoxicity: prospective follow-up in 75 patients. *Med Pediatr Oncol* 32:177–182
56. Sudour-Bonnange H, Vanrenterghem A, Nobili F, et al (2015) Complications rénales à long terme chez les patients traités pour un cancer dans l’enfance. *Bull Cancer (Paris)* 102:627–635.
57. Mulder RL, Paulides M, Langer T, et al (2015) Cyclophosphamide versus ifosfamide for paediatric and young adult bone and soft tissue sarcoma patients. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd
58. Hudson MM (2010) Reproductive outcomes for survivors of childhood cancer. *Obstet Gynecol* 116:1171–1183.
59. Byrne J, Mulvihill JJ, Myers MH, et al (1987) Effects of treatment on fertility in long-term survivors of childhood or adolescent cancer. *N Engl J Med* 317:1315–1321.
60. Howell SJ, Shalet SM (2001) Testicular function following chemotherapy. *Hum Reprod Update* 7:363–369
61. Meistrich ML, Wilson G, Brown BW, et al (1992) Impact of cyclophosphamide on long-term reduction in sperm count in men treated with combination chemotherapy for Ewing and soft tissue sarcomas. *Cancer* 70:2703–2712
62. Kumar R, Biggart JD, McEvoy J, McGeown MG (1972) Cyclophosphamide and reproductive function. *Lancet Lond Engl* 1:1212–1214
63. Shamberger RC, Sherins RJ, Rosenberg SA (1981) The effects of postoperative adjuvant chemotherapy and radiotherapy on testicular function in men undergoing treatment for soft tissue sarcoma. *Cancer* 47:2368–2374
64. Watson AR, Rance CP, Bain J (1985) Long term effects of cyclophosphamide on testicular function. *Br Med J Clin Res Ed* 291:1457–1460.
65. Howell SJ, Shalet SM (2005) Spermatogenesis after cancer treatment: damage and recovery. *J Natl Cancer Inst Monogr* 12–17.

66. Green DM, Sklar CA, Boice JD, et al (2009) Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 27:2374–2381.
67. Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, et al (2001) High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer* 91:613–621
68. Garolla A, Pizzato C, Ferlin A, et al (2006) Progress in the development of childhood cancer therapy. *Reprod Toxicol Elmsford N* 22:126–132.
69. Wasilewski-Masker K, Seidel KD, Leisenring W, et al (2014) Male infertility in long-term survivors of pediatric cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Cancer Surviv Res Pract* 8:437–447.
70. Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al (2010) Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 28:332–339.
71. Mackie EJ, Radford M, Shalet SM (1996) Gonadal function following chemotherapy for childhood Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 27:74–78.
72. Pryzant RM, Meistrich ML, Wilson G, et al (1993) Long-term reduction in sperm count after chemotherapy with and without radiation therapy for non-Hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 11:239–247.
73. Green DM, Liu W, Kutteh WH, et al (2014) Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol* 15:1215–1223.
74. Johnston RJ, Wallace WHB (2009) Normal ovarian function and assessment of ovarian reserve in the survivor of childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 53:296–302.
75. Jahnukainen K, Heikkinen R, Henriksson M, et al (2011) Semen quality and fertility in adult long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Fertil Steril* 96:837–842.
76. Chemaitilly W, Mertens AC, Mitby P, et al (2006) Acute ovarian failure in the childhood cancer survivor study. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1723–1728.
77. Sklar CA, Mertens AC, Mitby P, et al (2006) Premature menopause in survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 98:890–896.
78. Magelssen H, Melve KK, Skjaerven R, Fosså SD (2008) Parenthood probability and pregnancy outcome in patients with a cancer diagnosis during adolescence and young adulthood. *Hum Reprod Oxf Engl* 23:178–186.
79. Barton SE, Najita JS, Ginsburg ES, et al (2013) Infertility, infertility treatment, and achievement of pregnancy in female survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *Lancet Oncol* 14:873–881.
80. Green DM, Kawashima T, Stovall M, et al (2009) Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 27:2677–2685.
81. Ridola V, Fawaz O, Aubier F, et al (2009) Testicular function of survivors of childhood cancer: a comparative study between ifosfamide- and cyclophosphamide-based regimens. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 45:814–818.
82. Williams D, Crofton PM, Levitt G (2008) Does ifosfamide affect gonadal function? *Pediatr Blood Cancer* 50:347–351.
83. Ridola V, Defachelles AS, Schmitt C, et al (2007) Ifosfamide versus cyclophosphamide: Long term gonadal effects in 166 male survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 25:9515–9515.
84. Longhi A, Macchiagodena M, Vitali G, Bacci G (2003) Fertility in male patients treated with neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 25:292–296
85. Thomson AB, Campbell AJ, Irvine DC, et al (2002) Semen quality and spermatozoal DNA integrity in survivors of childhood cancer: a case-control study. *Lancet Lond Engl* 360:361–367
86. Guidelines - Pancare. <https://www.pancare.eu/en/guidelines/>. Accessed 23 Feb 2019

87. Kremer LCM, Mulder RL, Oeffinger KC, et al (2013) A Worldwide Collaboration To Harmonize Guidelines For The Long-Term Follow-Up Of Childhood And Young Adult Cancer Survivors: A Report From The International Late Effects Of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Pediatr Blood Cancer* 60.
88. Mulder RL, Kremer LCM, Hudson MM, et al (2013) Recommendations for breast cancer surveillance for female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer given chest radiation: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. *Lancet Oncol* 14:e621–e629.
89. Nesbit ME, Perez CA, Tefft M, et al (1981) Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: an Intergroup Study. *Natl Cancer Inst Monogr* 255–262
90. Oberlin O, Deley MC, Bui BN, et al (2001) Prognostic factors in localized Ewing's tumours and peripheral neuroectodermal tumours: the third study of the French Society of Paediatric Oncology (EW88 study). *Br J Cancer* 85:1646–1654.
91. Ruymann FB, Vietti T, Gehan E, et al (1995) Cyclophosphamide dose escalation in combination with vincristine and actinomycin-D (VAC) in gross residual sarcoma. A pilot study without hematopoietic growth factor support evaluating toxicity and response. *J Pediatr Hematol Oncol* 17:331–337
92. Carli M, Passone E, Perilongo G, Bisogno G (2003) Ifosfamide in pediatric solid tumors. *Oncology* 65 Suppl 2:99–104.
93. Bramwell VH, Mouridsen HT, Santoro A, et al (1987) Cyclophosphamide versus ifosfamide: final report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer Clin Oncol* 23:311–321
94. Craft A, Cotterill S, Malcolm A, et al (1998) Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol* 16:3628–3633.
95. Oberlin O, Habrand JL, Zucker JM, et al (1992) No benefit of ifosfamide in Ewing's sarcoma: a nonrandomized study of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 10:1407–1412.
96. Paulussen M, Craft AW, Lewis I, et al (2008) Results of the EICESS-92 Study: Two Randomized Trials of Ewing's Sarcoma Treatment—Cyclophosphamide Compared With Ifosfamide in Standard-Risk Patients and Assessment of Benefit of Etoposide Added to Standard Treatment in High-Risk Patients. *J Clin Oncol* 26:4385–4393.
97. Le Deley M-C, Paulussen M, Lewis I, et al (2014) Cyclophosphamide compared with ifosfamide in consolidation treatment of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized noninferiority Euro-EWING99-R1 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 32:2440–2448.
98. van den Berg H, Paulussen M, Le Teuff G, et al (2015) Impact of gender on efficacy and acute toxicity of alkylating agent -based chemotherapy in Ewing sarcoma: secondary analysis of the Euro-Ewing99-R1 trial. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 51:2453–2464.
99. Fresneau B, Hackshaw A, Hawkins DS, et al (2017) Investigating the heterogeneity of alkylating agents' efficacy and toxicity between sexes: A systematic review and meta-analysis of randomized trials comparing cyclophosphamide and ifosfamide (MAIAGE study). *Pediatr Blood Cancer* 64:.
100. Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, et al (1992) Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the Cardiology Committee of the Childrens Cancer Study Group. *Pediatrics* 89:942–949
101. Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, et al (2012) Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 30:2876–2884.
102. Kremer LCM, van der Pal HJH, Offringa M, et al (2002) Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 13:819–829
103. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, et al (2005) Chronic Progressive Cardiac Dysfunction Years After Doxorubicin Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 23:2629–2636.
104. Hudson MM, Rai SN, Nunez C, et al (2007) Noninvasive evaluation of late anthracycline cardiac toxicity in childhood cancer survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 25:3635–3643.

105. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al (2005) Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18:1440–1463.
106. Klimczak C (2010) *Échocardiographie clinique*, 6ème. Elsevier
107. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37:2129–2200.
108. Knijnenburg SL, Mulder RL, Schouten-Van Meeteren AY, et al (2013) Early and late renal adverse effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd
109. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al (2009) A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 150:604–612
110. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al (2012) Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med* 156:785–795.
111. Rachid Anouar M, Idmoussa A, El Jahiri Y, et al (2011) Intérêt du dosage de la bêta-2-microglobuline dans différents milieux biologiques. *Rev Francoph Lab* 2011:77–82.
112. Stieger G Prévalence et nature de la glycosurie dans une cohorte Lausannoise. 20
113. National Kidney Foundation (2002) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found* 39:S1-266
114. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al (2003) National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 139:137–147
115. *Néphrologie / Collège universitaire des enseignants de néphrologie ; ouvrage coordonné par Bruno Moulin et Marie-Noëlle Peraldi*. Accessed 5 Mar 2019
116. Skinner R, Mulder RL, Kremer LC, et al (2017) Recommendations for gonadotoxicity surveillance in male childhood, adolescent, and young adult cancer survivors: a report from the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in collaboration with the PanCareSurFup Consortium. *Lancet Oncol* 18:e75–e90.
117. van Dorp W, Mulder RL, Kremer LCM, et al (2016) Recommendations for Premature Ovarian Insufficiency Surveillance for Female Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancer: A Report From the International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group in Collaboration With the PanCareSurFup Consortium. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 34:3440–3450.
118. Andersson A-M, Juul A, Petersen JH, et al (1997) Serum Inhibin B in Healthy Pubertal and Adolescent Boys: Relation to Age, Stage of Puberty, and Follicle-Stimulating Hormone, Luteinizing Hormone, Testosterone, and Estradiol Levels. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3976–3981.
119. Raivio T, Perheentupa A, McNeilly AS, et al (1998) Biphasic increase in serum inhibin B during puberty: a longitudinal study of healthy Finnish boys. *Pediatr Res* 44:552–556.
120. Raivio T, Dunkel L (2002) Inhibins in childhood and puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16:43–52.
121. Kelsey TW, Li LQ, Mitchell RT, et al (2014) A validated age-related normative model for male total testosterone shows increasing variance but no decline after age 40 years. *PLoS One* 9:e109346.
122. Overbeek A, van den Berg MH, van Leeuwen FE, et al (2011) Chemotherapy-related late adverse effects on ovarian function in female survivors of childhood cancer and cancer in the reproductive age. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd
123. Raciborska A, Bilska K, Filipp E, et al (2015) Ovarian function in female survivors after multimodal Ewing sarcoma therapy. *Pediatr Blood Cancer* 62:341–345.
124. Ewer MS, Lenihan DJ (2008) Left ventricular ejection fraction and cardiotoxicity: is our ear really to the ground? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 26:1201–1203.

125. Orgel E, Zung L, Ji L, et al (2013) Early cardiac outcomes following contemporary treatment for childhood acute myeloid leukemia: a North American perspective. *Pediatr Blood Cancer* 60:1528–1533.
126. Leger K, Slone T, Lemler M, et al (2015) Subclinical cardiotoxicity in childhood cancer survivors exposed to very low dose anthracycline therapy. *Pediatr Blood Cancer* 62:123–127.
127. Barlogis V, Auquier P, Bertrand Y, et al (2015) Late cardiomyopathy in childhood acute myeloid leukemia survivors: a study from the L.E.A. program. *Haematologica* 100:e186-189.
128. Levitt G, Anazodo A, Burch M, Bunch K (2009) Cardiac or cardiopulmonary transplantation in childhood cancer survivors: an increasing need? *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 45:3027–3034.
129. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K, van der Velde M, et al (2010) Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet Lond Engl* 375:2073–2081.
130. Gool SV, Brock P, Wijndaele G, et al (1992) Reversible hypophosphatemic rickets following ifosfamide treatment. *Med Pediatr Oncol* 20:254–257.
131. Caron HN, Abeling N, van Gennip A, et al (1992) Hyperaminoaciduria identifies patients at risk of developing renal tubular toxicity associated with ifosfamide and platinating regimens. *Med Pediatr Oncol* 20:42–47
132. Kerbusch T, de Kraker J, Keizer HJ, et al (2001) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ifosfamide and its metabolites. *Clin Pharmacokinet* 40:41–62.
133. Ciarimboli G, Holle SK, Vollenbröcker B, et al (2011) New clues for nephrotoxicity induced by ifosfamide: preferential renal uptake via the human organic cation transporter 2. *Mol Pharm* 8:270–279.
134. van Casteren NJ, van der Linden GHM, Hakvoort-Cammel FGJ, et al (2009) Effect of childhood cancer treatment on fertility markers in adult male long-term survivors. *Pediatr Blood Cancer* 52:108–112.
135. Jensen TK, Andersson AM, Hjollund NH, et al (1997) Inhibin B as a serum marker of spermatogenesis: correlation to differences in sperm concentration and follicle-stimulating hormone levels. A study of 349 Danish men. *J Clin Endocrinol Metab* 82:4059–4063.
136. Green DM, Zhu L, Zhang N, et al (2013) Lack of specificity of plasma concentrations of inhibin B and follicle-stimulating hormone for identification of azoospermic survivors of childhood cancer: a report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 31:1324–1328.
137. Aubier F, Flamant F, Brauner R, et al (1989) Male gonadal function after chemotherapy for solid tumors in childhood. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 7:304–309.
138. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al (2014) The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Hum Reprod Update* 20:370–385.
139. van Beek RD, van den Heuvel-Eibrink MM, Laven JSE, et al (2007) Anti-Müllerian hormone is a sensitive serum marker for gonadal function in women treated for Hodgkin's lymphoma during childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3869–3874.
140. Brougham MFH, Crofton PM, Johnson EJ, et al (2012) Anti-Müllerian hormone is a marker of gonadotoxicity in pre- and postpubertal girls treated for cancer: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2059–2067.
141. Lunsford AJ, Whelan K, McCormick K, McLaren JF (2014) Anti-Müllerian hormone as a measure of reproductive function in female childhood cancer survivors. *Fertil Steril* 101:227–231.
142. Rousset-Jablonski C, Giscard d'Estaing S, Bernier V, et al (2015) Fonction gonadique et fertilité après traitement pour un cancer dans l'enfance ou l'adolescence : évaluation et prise en charge. *Bull Cancer (Paris)* 102:602–611.
143. Marina N, Hudson MM, Jones KE, et al (2013) Changes in health status among aging survivors of pediatric upper and lower extremity sarcoma: a report from the childhood cancer survivor study. *Arch Phys Med Rehabil* 94:1062–1073.
144. Stish BJ, Ahmed SK, Rose PS, et al (2015) Patient-Reported Functional and Quality of Life Outcomes in a Large Cohort of Long-Term Survivors of Ewing Sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 62:2189–2196.

145. Jeys LM, Kulkarni A, Grimer RJ, et al (2008) Endoprosthetic reconstruction for the treatment of musculoskeletal tumors of the appendicular skeleton and pelvis. *J Bone Joint Surg Am* 90:1265–1271.
146. Mankin HJ, Gebhardt MC, Jennings LC, et al (1996) Long-term results of allograft replacement in the management of bone tumors. *Clin Orthop* 86–97
147. Mary P, Bachy M, Mascard É, Gouin F (2015) Les séquelles orthopédiques après tumeurs de l'appareil locomoteur. *Bull Cancer (Paris)* 102:593–601.
148. Skinner R, Pearson AD, Coulthard MG, et al (1991) Assessment of chemotherapy-associated nephrotoxicity in children with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 28:81–92
149. Selistre L, Rabilloud M, Cochat P, et al (2016) Comparison of the Schwartz and CKD-EPI Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate in Children, Adolescents, and Adults: A Retrospective Cross-Sectional Study. *PLoS Med* 13:.
150. Mian AN, Schwartz GJ (2017) Measurement and Estimation of Glomerular Filtration Rate in Children. *Adv Chronic Kidney Dis* 24:348–356.

Annexes

GONADAL FUNCTION assessed (at least clinically): No = 0, Yes = 1 |__|

Date of gonadal function evaluation..... |__|_| |__|_| |__|_|_|_|

• **For men > 18 years:** Testicular volume (ml) |__|_|_|,|__|

• **For women:**

Was the patient post-pubertal before treatment of Ewing's tumour No = 0, Yes = 1 |__|

If not (i.e. was pre or intra-pubertal before treatment)

State now : still pre-pubertal = 1, intra-pubertal = 2, post-pubertal = 3..... |__|

Did she develop spontaneous puberty: No = 0, Yes = 1..... |__|

For those who were post-pubertal before treatment or who developed puberty later on:

Has she menstrual cycles at present ? No = 0, Yes = 1 |__|

Is the present menstrual pattern: regular =1, irregular = 2 |__|

If irregular, minimal interval |__|_|_|, maximal interval |__|_|_|

For those who have no menstruation : has she hot flashes ? No = 0, Yes = 1 |__|

• **For men & women:** Number of pregnancies since end of therapy |__|_|_|

Number of live offspring..... |__|_|_|

Number of miscarriages/abortions |__|_|_|

Number of therapeutic miscarriages/abortions |__|_|_|

Number of spontaneous miscarriages/abortions..... |__|_|_|

• **Hormonal dosages:** not performed = 0, performed = 1 |__|

if performed for all, FSH |__|_|_|,|__|_| UI / Normal range FSH . |__|_|_|,|__|_| UI

LH |__|_|_|,|__|_| UI / Normal range LH..... |__|_|_|,|__|_| UI

for women Oestradiol |__|_|_|,|__|_| pg/ml

for men..... Testosterone |__|_|_|,|__|_| ng/ml

Please note that hormonal dosages are recommended at least once:

for women in case of abnormal puberty or menstrual pattern disturbances,

and for all men of more than 18 years of age, at least 2 years after the end of treatment.

• **Semen analysis:** not done = 0, normal = 1, oligospermia = 2, azoospermia = 4, not relevant = 9 |__|

If oligospermia, please specify.....

• **Medication**

Contraceptive treatment: No = 0, Yes = 1 |__|

If Yes, please specify.....

Infertility treatment: No = 0, Yes = 1 |__|

If Yes, please specify.....

Hormonal replacement treatment (apart from infertility Tt): No = 0, Yes = 1 |__|

If Yes, please specify.....

Annexe 2 : Fiche de recueil F20 du protocole Euro-EWING99 dans sa version révisée

December 2016	EURO-EWING 99 LATE-EFFECTS FORM	_2_ _0_
---------------	--	---------

PLEASE COMPLETE ONE FORM FOR EACH PATIENT INCLUDED IN EURO-EWING99 RANDOMIZED TRIAL R1

- * AT LAST NEWS IN PARTIENTS ALIVE IN FIRST COMPLETE REMISSION**
- * OR BEFORE OCCURRENCE OF AN EVENT (RELAPSE, SECOND MALIGNANCY, DEATH)**
- * AND AFTER AT LEAST 5 YEARS AFTER DIAGNOSIS**

EURO-EWING number |_|_|_|_|_|
 Treatment centre |_|_|_|_|
 Patient's surname |_|_|_|_|

Date of evaluation |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
 Height (cm) |_|_|_|_|
 Weight (kg) |_|_|_|_|

CARDIAC FUNCTION assessed (at least clinically): No = 0, Yes = 1 |_|

- **Signs/symptoms of Cardiovascular disease:** No = 0, Yes = 1 |_|
 If yes, please specify.....
 Date of clinical evaluation |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
- **Functional investigations:** not performed = 0, echocardiography = 1, scintigraphy = 2..... |_|
 If performed Fractional shortening (LV-SF, %)..... |_|_|_|
 Ejection fraction (EF, %) |_|_|_|
 Date of evaluation |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
 (Please give the results of the last evaluation)
- **Medication:** No = 0, Yes = 1 |_|
 If yes, please specify:
 Date of treatment initiation |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
 Description of treatments:

GONADAL FUNCTION assessed (at least clinically): No = 0, Yes = 1 |__|

What was the patient's pubertal status before treatment of Ewing sarcoma? |__|

Pre-pubertal = 0, intra-pubertal = 1, post-pubertal = 2, intra- or post-pubertal not known precisely = 3

Date of clinical evaluation |__| |__| |__| |__| |__|

What was the patient's pubertal status at clinical evaluation? |__|

Pre-pubertal = 0, intra-pubertal = 1, post-pubertal = 2, intra- or post-pubertal not known precisely = 3

• **For men:**

Semen analysis not done = 0, normal = 1, oligospermia = 2, azoospermia = 3, other abnormality = 4 |__|

If other abnormality, please specify

If done, please specify date of exam |__| |__| |__| |__| |__|

PLEASE SEND A COPY OF RESULTS REPORT

• **For women:**

Was the patient menstruated before treatment of Ewing sarcoma? |__|

No = 0, Yes spontaneously = 1, Yes but with specific hormonal treatment = 2

→ If the patient was not menstruated before treatment, did she develop menstrual cycles after treatment of Ewing sarcoma? |__|

No = 0, Yes spontaneously = 1, Yes but with specific hormonal treatment = 2

→ If the patient was menstruated before treatment and/ or if she developed menstrual cycles after treatment:

How are menstrual cycles at present? |__|

No cycles (amenorrhea for > 3 months without pregnancy) = 0

Regular cycles = 1

Irregular cycles = 2

For those who have no menstruation:

Please specify the date of amenorrhea (month, year) |__| |__| |__| |__| |__|

Has she hot flashes? No = 0, Yes = 1 |__|

Medication |__|

No hormonal treatment = 0

Hormonal treatment for contraceptive use = 1

Hormonal replacement treatment = 2,

Infertility treatment (medically assisted procreation) = 3

Pelvic ultrasound exam with evaluation of ovarian follicle count |__|

Not performed = 0, normal = 1, abnormal = 2

If performed, please specify date of exam |__| |__| |__| |__| |__|

In case of abnormal results, please specify

PLEASE SEND A COPY OF RESULTS REPORT

• For men & women:

Pregnancies

Number of pregnancies since end of therapy |__|__|

Number of pregnancies with medically assisted procreation..... |__|__|

Please detail type of medical assistance for procreation

.....

Number of live offspring..... |__|__|

Number of miscarriages or abortions |__|__|

Number of therapeutic miscarriages or abortions..... |__|__|

Number of spontaneous miscarriages or abortions..... |__|__|

Hormonal dosages: not performed = 0, performed = 1 |__|

If performed, please detail the results:

For men and women, FSH..... |__|__|,|__| UI/L Normal range FSH.....

Date of FSH |__|__| |__|__| |__|__|__|__| Day of menstrual cycle (if women).....

LH..... |__|__|,|__| UI/L Normal range LH.....

Date of LH |__|__| |__|__| |__|__|__|__| Day of menstrual cycle (if women).....

Inhibine B..... |__|__|__|,|__| pg/mL

Date of inhibine B |__|__| |__|__| |__|__|__|__| Day of menstrual cycle (if women)....

For women, Oestradiol |__|__|,|__| pg/mL and/ or |__|__|,|__|__| nmol/L

Date of oestradiol |__|__| |__|__| |__|__|__|__| Day of menstrual cycle.....

AMH..... |__|__|,|__| ng/mL

Date of AMH |__|__| |__|__| |__|__|__|__|

For men Testosterone |__|__|,|__|__| ng/ml

Date of testosterone |__|__| |__|__| |__|__|__|__|

Please note that hormonal dosages are recommended at least once.

Annexe 3 : Fiche de recueil F20 du protocole Euro-EWING99 dans sa version révisée et améliorée (propositions d'amélioration apparaissant en vert dans le texte)

December 2016	EURO-EWING 99 LATE-EFFECTS FORM	_2_ _0_
---------------	--	---------

PLEASE COMPLETE ONE FORM FOR EACH PATIENT INCLUDED IN EURO-EWING99 RANDOMIZED TRIAL R1
*** AT LAST NEWS IN PARTIENTS ALIVE IN FIRST COMPLETE REMISSION**
*** OR BEFORE OCCURRENCE OF AN EVENT (RELAPSE, SECOND MALIGNANCY, DEATH)**
*** AND AFTER AT LEAST 5 YEARS AFTER DIAGNOSIS**

EURO-EWING number |_|_|_|_|_|

Treatment centre |_|_|_|_|

Patient's surname |_|_|_|_|

Date of last news |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Date of last Weight and Height |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

Weight (kg) |_|_|_|_|_|, |_|_|

Height (cm) |_|_|_|_|_|, |_|_|

CARDIAC FUNCTION assessed (at least clinically): No = 0, Yes = 1 |_|_|

- **Signs/symptoms of Cardiovascular disease:** No = 0, Yes = 1 |_|_|
 If yes, please specify
 Date of clinical evaluation |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
- **Functional investigations:** not performed = 0, echocardiography = 1, scintigraphy = 2 |_|_|
 If performed **Results: normal = 1 abnormal = 2** |_|_|
 Fractional shortening (LV-SF, %) |_|_|_|_|
 Ejection fraction (EF, %) |_|_|_|_|
 Date of evaluation |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
 (Please give the results of the last evaluation)

If there is incomplete data for this last evaluation, please give results of potential previous evaluations:

.....

.....

- **Medication:** No = 0, Yes = 1 |_|_|
 If yes, please specify:
 Date of treatment initiation |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
 Description of treatments:

GONADAL FUNCTION assessed (at least clinically): No = 0, Yes = 1 |__|

What was the patient's pubertal status before treatment of Ewing sarcoma? |__|

Pre-pubertal = 0, intra-pubertal = 1, post-pubertal = 2, intra- or post-pubertal not known precisely = 3

Date of clinical evaluation |__|_| |__|_| |__|_|_|_|_|

What was the patient's pubertal status at clinical evaluation?..... |__|

Pre-pubertal = 0, intra-pubertal = 1, post-pubertal = 2, intra- or post-pubertal not known precisely = 3

• **For men:**

Semen analysis not done = 0, normal = 1, oligospermia = 2, azoospermia = 3, other abnormality = 4 |__|

If other abnormality, please specify

If done, please specify date of exam..... |__|_| |__|_| |__|_|_|_|_|

PLEASE SEND A COPY OF RESULTS REPORT

Medication..... |__|

No hormonal treatment = 0

Hormonal replacement treatment = 1

• **For women:**

Was the patient menstruated before treatment of Ewing sarcoma?..... |__|

No = 0, Yes spontaneously = 1, Yes but with specific hormonal treatment = 2

→ If the patient was not menstruated before treatment, did she develop menstrual cycles after treatment of Ewing sarcoma? |__|

No = 0, Yes spontaneously = 1, Yes but with specific hormonal treatment = 2

→ If the patient was menstruated before treatment, did she redevelop menstrual cycles after treatment of Ewing sarcoma? |__|

No = 0, Yes spontaneously = 1, Yes but with specific hormonal treatment = 2

→ If the patient was menstruated before treatment and/ or if she developed menstrual cycles after treatment:

How are menstrual cycles? |__|

No cycles (amenorrhea for > 3 months without pregnancy) = 0

Regular cycles = 1

Irregular cycles = 2

Date of evaluation |__|_| |__|_| |__|_|_|_|_|

For those who have no menstruation:

Please specify the date of amenorrhea (month, year) |__|_| |__|_|_|_|_|

Has she hot flashes? No = 0, Yes = 1..... |__|

Did the patient ever tried for one year or more to become pregnant and has been unable to? |__|

No = 0, Yes = 1

Medication..... |__|

No hormonal treatment = 0

Hormonal treatment for contraceptive use = 1

Hormonal replacement treatment = 2

Infertility treatment (medically assisted procreation) = 3

Pelvic ultrasound exam with evaluation of ovarian follicle count |__|

Not performed = 0, normal = 1, abnormal = 2

If performed, please specify date of exam..... |__|_| |__|_| |__|_|_|_|

In case of abnormal results, please specify.....

PLEASE SEND A COPY OF RESULTS REPORT

• **For men & women:**

Pregnancies since end of therapy

Number of pregnancies (for women only) |__|_|

Number of pregnancies with medically assisted procreation..... |__|_|

Please detail type of medical assistance for procreation

.....
.....

Number of ectopic pregnancies (for women only)..... |__|_|

Number of miscarriages or abortions (for women only)..... |__|_|

Number of therapeutic miscarriages or abortions (for women only)..... |__|_|

Number of spontaneous miscarriages or abortions (for women only)..... |__|_|

Number of live offspring since end of therapy |__|_|

Hormonal dosages: not performed = 0, performed = 1 |__|

If performed, please detail the results:

For men and women, FSH..... |__|_|,|__|_| UI/L

Date of FSH |__|_| |__|_| |__|_|_|_| Day of menstrual cycle (if women).....

LH..... |__|_|,|__|_| UI/L

Date of LH |__|_| |__|_| |__|_|_|_| Day of menstrual cycle (if women).....

Inhibine B..... |__|_|_|,|__|_| pg/mL

Date of inhibine B |__|_| |__|_| |__|_|_|_| Day of menstrual cycle (if women).....

For women, Oestradiol |__|_|,|__|_| pg/mL and/ or |__|_|,|__|_| nmol/L

Date of oestradiol |__|_| |__|_| |__|_|_|_| Day of menstrual cycle (if women).....

AMH..... |__|_|,|__|_| ng/mL

Date of AMH |__|_| |__|_| |__|_|_|_|

For men Testosterone |__|_|,|__|_| ng/ml

Date of testosterone |__|_| |__|_| |__|_|_|_|

If the patient was pre- or inrapubertal during hormonal dosages, please specify for which dosage:

Prepubertal:.....

Inrapubertal:.....

Please note that hormonal dosages are recommended at least once.

Annexe 4 : Définition des grades de sévérité des complications liées aux traitements anti-cancéreux et mentionnées dans notre étude, selon la CTCAE

Cardiac disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Heart failure	Asymptomatic with laboratory (e.g., BNP [B-Natriuretic Peptide]) or cardiac imaging abnormalities	Symptoms with moderate activity or exertion	Symptoms at rest or with minimal activity or exertion; hospitalization; new onset of symptoms	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated (e.g., continuous IV therapy or mechanical hemodynamic support)	Death
<p>Definition: A disorder characterized by the inability of the heart to pump blood at an adequate volume to meet tissue metabolic requirements, or, the ability to do so only at an elevation in the filling pressure.</p> <p>Navigational Note: If left sided use Cardiac disorders: Left ventricular systolic dysfunction; also consider Cardiac disorders: Restrictive cardiomyopathy, Investigations: Ejection fraction decreased.</p>					
Left ventricular systolic dysfunction	-	-	Symptomatic due to drop in ejection fraction responsive to intervention	Refractory or poorly controlled heart failure due to drop in ejection fraction; intervention such as ventricular assist device, intravenous vasopressor support, or heart transplant indicated	Death
<p>Definition: A disorder characterized by failure of the left ventricle to produce adequate output.</p> <p>Navigational Note: Also consider Investigations: Ejection fraction decreased.</p>					
Restrictive cardiomyopathy	Imaging findings only	Symptomatic without signs of heart failure	Symptomatic heart failure or other cardiac symptoms, responsive to intervention; new onset of symptoms	Refractory heart failure or other poorly controlled cardiac symptoms	Death
<p>Definition: A disorder characterized by an inability of the ventricles to fill with blood because the myocardium (heart muscle) stiffens and loses its flexibility.</p> <p>Navigational Note: -</p>					
Right ventricular dysfunction	Asymptomatic with laboratory (e.g., BNP [B-Natriuretic Peptide]) or cardiac imaging abnormalities	Symptoms with moderate activity or exertion	Severe symptoms, associated with hypoxia, right heart failure; oxygen indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated (e.g., ventricular assist device); heart transplant indicated	Death
<p>Definition: A disorder characterized by impairment of right ventricular function associated with low ejection fraction and a decrease in motility of the right ventricular wall.</p> <p>Navigational Note: -</p>					
Renal and urinary disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Chronic kidney disease	eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) or CrCl (creatinine clearance) <LLN - 60 ml/min/1.73 m2 or proteinuria 2+ present; urine protein/creatinine >0.5	eGFR or CrCl 59 - 30 ml/min/1.73 m2	eGFR or CrCl 29 - 15 ml/min/1.73 m2	eGFR or CrCl <15 ml/min/1.73 m2; dialysis or renal transplant indicated	Death
<p>Definition: A disorder characterized by gradual and usually permanent loss of kidney function resulting in renal failure.</p>					
Glucosuria	Present	-	-	-	-
<p>Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate glucose in the urine.</p>					
Proteinuria	1+ proteinuria; urinary protein ≥ULN - <1.0 g/24 hrs	Adult: 2+ and 3+ proteinuria; urinary protein 1.0 - <3.5 g/24 hrs; Pediatric: Urine P/C (Protein/Creatinine) ratio 0.5 - 1.9	Adult: Urinary protein ≥3.5 g/24 hrs; 4+ proteinuria; Pediatric: Urine P/C (Protein/Creatinine) ratio >1.9	-	-
<p>Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate the presence of excessive protein in the urine. It is predominantly albumin, but also globulin.</p> <p>Navigational Note: 24-hour urine collection takes precedence over dipstick</p>					
Reproductive system and breast disorders					
CTCAE Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Amenorrhea	-	Present	-	-	-
<p>Definition: A disorder characterized by the abnormal absence of menses for at least three consecutive menstrual cycles.</p> <p>Navigational Note: -</p>					
Azoospermia	-	Absence of sperm in ejaculate	-	-	-
<p>Definition: A disorder characterized by laboratory test results that indicate complete absence of spermatozoa in the semen.</p> <p>Navigational Note: -</p>					
Dysmenorrhea	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	-	-
<p>Definition: A disorder characterized by abnormally painful abdominal cramps during menses.</p> <p>Navigational Note: -</p>					
Irregular menstruation	Intermittent/irregular menses for no more than 3 consecutive menstrual cycles	Intermittent/irregular menses for more than 3 consecutive menstrual cycles	-	-	-
<p>Definition: A disorder characterized by a change in cycle or duration of menses from baseline.</p> <p>Navigational Note: Also consider Reproductive system and breast disorders: Premature menopause, Amenorrhea.</p>					
Oligospermia	Sperm concentration > 0 to < 15 million/ml	-	-	-	-
<p>Definition: A disorder characterized by a decrease in the number of spermatozoa in the semen.</p> <p>Navigational Note: -</p>					
Premature menopause	-	Present	-	-	-
<p>Definition: A disorder characterized by premature ovarian failure. Symptoms may include hot flashes, night sweats, mood swings, and a decrease in sex drive. Laboratory findings include elevated luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH.)</p> <p>Navigational Note: -</p>					

Résumé en anglais

In the randomized trial Euro-EWING99-R1, it was shown that cyclophosphamide and ifosfamide had a similar efficacy in consolidation treatment of standard risk Ewing's tumors. Consequently, for future treatment strategy decisions, it is necessary to investigate the comparative long-term toxicity of each regimen. The objective of this study is to evaluate the long-term health status (especially cardiac, renal and gonadic toxicities) of patients included in Euro-EWING99-R1 and to compare it between cyclophosphamide and ifosfamide consolidation regimens.

Of the 267 French patients randomized in Euro-EWING99-R1, 172 patients who survived at least 5 years after cancer diagnosis and who were prospectively investigated for late effects were included in this multi-center comparative study. Allocated treatment was either 7 VAC (vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide) courses (84 patients, median total cumulative cyclophosphamide dose 9.7 g/m² and median total cumulative ifosfamide dose 59.4 g/m²) or 7 VAI (vincristine, dactinomycin, and ifosfamide) courses (88 patients, median total cumulative ifosfamide dose 97.1 g/m²). Data were collected retrospectively from the routine follow-up medical records. Cardiac evaluation consisted of echocardiography and history of cardiac failure treatment. Renal investigations included glomerular filtration rate, phosphate reabsorption rate, proteinuria, glycosuria, and history of renal dysfunction treatment. Gonadal evaluation was based on the use of hormone replacement or infertility therapy, hormonal measurements, sperm analysis results and ovarian echography findings. Combined toxicity outcomes were derived from these data.

Median age at diagnosis was 14 years (range 1 to 43). After a median follow-up of 10 years, 7% of the 111 patients with long-term echocardiographic evaluation suffered from cardiac late effects, 62/172 patients (36%) suffered from renal late effects and 27% of intra- or post-pubertal men and women suffered from fertility impairment and ovarian toxicity. 10-year cumulative incidences of persistent cardiac and renal toxicities were 6.8% (95%CI 2.8-10.6) and 42.9% (95%CI 34.4-50.2), respectively. Patients experienced more frequent long-term renal toxicity in the VAI arm than in the VAC arm (46.6% vs 25.0%, p<0.01), mainly resulting from significantly diminished glomerular filtration rate in this group (88 vs 105 ml/min/1.73m², p=0.02). 10-year cumulative incidence of persistent renal toxicity was greater in the VAI arm (52.7% vs 31.7%, p<0,01). There were no significant differences between allocation groups for all cardiac and gonadal outcomes.

Treatment-related renal and gonadal late-occurring side effects represent a major issue in 5-year survivors of standard-risk Ewing sarcoma, with a significantly higher nephrotoxicity occurrence identified in the VAI arm without reduction in gonadal toxicity. This supports the need for lifelong regular follow-up of these patients and additional studies to better characterize very long-term outcomes. The role of ifosfamide could be reconsidered in standard-risk chemotherapy protocols.

Mots clés en anglais (MeSH terms)

Sarcoma; Ewing/drug therapy; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols/adverse effects; Alkylating Agents; Cyclophosphamide/ adverse effects; Ifosfamide/ adverse effects; Doxorubicin/ adverse effects; Cardiotoxicity; Kidney/ drug effects; Fertility/ drug effects; Follow-Up Studies; Survivors; Child; Adolescent

Titre de la thèse en français

Cyclophosphamide *versus* Ifosfamide dans le traitement de consolidation du sarcome d'Ewing de risque standard : étude comparative de la toxicité à long terme dans le cadre de l'essai randomisé Euro-EWING99-R1 en France

Titre de la thèse en anglais

Cyclophosphamide- and Ifosfamide-related late toxicity after consolidation treatment in survivors of standard-risk Ewing sarcoma: results of the randomized Euro-EWING99-R1 trial in France

Résumé en français

L'essai thérapeutique randomisé de non-infériorité Euro-EWING99-R1 a montré une efficacité comparable entre le cyclophosphamide et l'ifosfamide dans le traitement de consolidation du sarcome d'Ewing localisé de risque standard, rendant l'évaluation comparative des complications tardives d'une importance décisive pour les futurs ajustements des protocoles thérapeutiques.

L'objectif de notre étude était de caractériser la toxicité à long terme des patients traités dans cet essai, en particulier sur le plan cardiaque, rénal et gonadique, et d'effectuer une analyse comparative de celle-ci entre les deux schémas thérapeutiques de consolidation.

Parmi les 267 patients de la cohorte française de l'essai Euro-EWING99-R1, 172 patients vivants sans événement 5 ans après le diagnostic, et pour lesquels des données de suivi prospectif à long terme étaient disponibles, ont été inclus dans cette étude multi-centrique comparative. Les patients étaient randomisés en deux groupes parallèles selon le type de traitement de consolidation : 7 cures VAC (vincristine, actinomycine, cyclophosphamide) correspondant au total (traitement d'induction compris) à une dose cumulée médiane de 9,7 g/m² de cyclophosphamide et de 59,4 g/m² d'ifosfamide (84 patients), ou 7 cures VAI (vincristine, actinomycine, ifosfamide) correspondant à une dose cumulée médiane de 97,1 g/m² d'ifosfamide (88 patients). Les données ont été collectées rétrospectivement, à partir des dossiers médicaux de suivi. L'évaluation cardiaque était basée sur les résultats du suivi échocardiographique et sur la présence d'un éventuel traitement à visée cardiologique. L'évaluation rénale se fondait sur l'estimation du taux de filtration glomérulaire, le taux de réabsorption du phosphore, l'existence d'une protéinurie ou d'une glycosurie significative, et la présence d'un traitement d'une dysfonction rénale. L'appréciation de l'atteinte gonadique reposait sur le recours à un traitement hormonal substitutif ou pour infertilité, les résultats des dosages hormonaux, du spermogramme et de l'échographie ovarienne. Les différentes toxicités étaient définies comme des critères composites basés sur ces données.

L'âge médian au diagnostic était de 14 ans (1 à 43 ans). Après un suivi médian de 10 ans, 7% des 111 patients ayant eu une évaluation échocardiographique à plus de 5 ans du diagnostic étaient concernés par une atteinte cardiaque tardive, 62/172 patients (36%) présentaient une complication rénale à long terme et 27% des hommes et des femmes intra- ou post-pubères présentaient des troubles de la fertilité ou une toxicité ovarienne. L'incidence cumulée à 10 ans des toxicités cardiaque et rénale ont été estimées à 6,8% (IC95% 2,8-10,6) et 42,9% (IC95% 34,4-50,2), respectivement. La toxicité rénale tardive était plus fréquente dans le groupe VAI que dans le groupe VAC (46,6% vs 25,0% p<0,01), avec un taux de filtration glomérulaire moyen abaissé dans ce groupe (88 vs 105 ml/min/1,73m², p=0,02). L'incidence cumulée à 10 ans de la toxicité rénale était supérieure dans le groupe VAI (52,7% vs 31,7%, p<0,01). Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes thérapeutiques pour toutes les variables d'intérêt relatives à la toxicité cardiaque ou gonadique.

L'importance et la fréquence des complications rénales tardives et des troubles de la fertilité à long terme chez les patients guéris d'un sarcome d'Ewing de risque standard confirment la nécessité de les suivre régulièrement et pour une durée prolongée. L'identification d'un sur-risque de néphrotoxicité en cas de traitement par VAI, sans réduction de l'atteinte de fertilité ou de la toxicité ovarienne, doit faire rediscuter la place de l'ifosfamide dans ces protocoles de chimiothérapie.

Mots clés en français

Sarcome d'Ewing ; toxicité ; alkylant ; cyclophosphamide ; ifosfamide ; anthracyclines ; suivi à long terme ; complications cardiaques ; complications rénales ; fertilité ; cancer de l'enfant ; survivant ; adolescent