



HAL
open science

Plainte cognitive et facteurs psychologiques associés chez les patientes après un cancer du sein

Clémence Boscher

► **To cite this version:**

Clémence Boscher. Plainte cognitive et facteurs psychologiques associés chez les patientes après un cancer du sein. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03188283

HAL Id: dumas-03188283

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03188283>

Submitted on 1 Apr 2021

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.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2019/2020

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : lundi 19 octobre 2020

par

Mme BOSCHER Clémence

Née le 10 mai 1991 à Saint-Lô (50)

TITRE DE LA THÈSE :

**Plainte cognitive et facteurs psychologiques
associés chez les patientes après un cancer du sein**

Présidente : Madame le Professeur JOLY-LOBBEDEZ Florence

Membres : Monsieur le Professeur BALOSSO Jacques
Monsieur le Professeur MARTINAUD Olivier
Madame le Docteur LEVY Christelle

Directrice de thèse : Pr JOLY-LOBBEDEZ Florence

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M. AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M. ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M. AOUBA Achille	Médecine interne
M. BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M. BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M. BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M. BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M. BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M. BROUARD Jacques	Pédiatrie
M. BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M. DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M. DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M. DEFER Gilles	Neurologie
M. DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M. DENISE Pierre	Physiologie
Mme DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M. DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M. DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie

M. ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M. FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie et réanimation
M. GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie et réanimation
M. GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M. HAMON Martial	Cardiologie
Mme HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M. HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M. HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M. JOUBERT Michael	Endocrinologie
M. LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M. LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M. LUBRANO Jean	Chirurgie viscérale et digestive
M. MAHE Marc-André	Cancérologie
M. MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M. MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M. MARTINAUD Olivier	Neurologie
M. MAUREL Jean	Chirurgie générale
M. MILLIEZ Paul	Cardiologie
M. MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M. MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M. NORMAND Hervé	Physiologie
M. PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M. QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
Mme RAT Anne-Christine	Rhumatologie
M. RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M. REPESSE Yohann	Hématologie
M. REZNIK Yves	Endocrinologie

M. ROD Julien	Chirurgie infantile
M. ROUPIE Eric	Médecine d'urgence
Mme THARIAT Juliette	Radiothérapie
M. TILLOU Xavier	Urologie
M. TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M. TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M. VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M. VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M. DE LA SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
M. GUILLAUME Cyril	Médecine palliative
M. LE BAS François	Médecine Générale
M. SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme LELEU Solveig	Anglais
--------------------------	---------

PROFESSEURS EMERITES

M. HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
Mme KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M. LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M. LEPORRIER Michel	Hématologie
M. VIADER Fausto	Neurologie

Année Universitaire 2019/2020**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M. BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M. BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M. COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M. CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M. DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme DUPONT Claire	Pédiatrie
M. ÉTARD Olivier	Physiologie
M. GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M. GRUCHY Nicolas	Génétique
M. GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M. HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M. ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M. JUSTET Aurélien	Pneumologie
Mme KRIEGER Sophie	Pharmacie
M. LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M. MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M. SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M. TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M. VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme ABBATE-LERAY Pascale

M. COUETTE Pierre-André

Mme NOEL DE JAEGHER Sophie

M. PITHON Anni

M. SAINMONT Nicolas

Mme SCHONBRODT Laure

Médecine générale

Médecine générale

Médecine générale

Médecine générale

Médecine générale

Médecine générale

MAITRES DE CONFERENCES EMERITES

Mme DEBRUYNE Danièle

Mme DERLON-BOREL Annie

Mme LEPORRIER Nathalie

Pharmacologie fondamentale

Hématologie

Génétique

REMERCIEMENTS

Je souhaite tout d'abord remercier le **Pr Joly** pour m'avoir proposé ce sujet et m'avoir encadrée pendant ce travail mais également tout au long de mon internat d'oncologie médicale. Merci au **Pr Balosso, Pr Martinaud et Dr Lévy** qui ont très gentiment accepté de juger ce travail et d'être présents pour ma soutenance. Je souhaite également exprimer ma gratitude à **Marie Lange** et **Idlir Licaj** qui ont su m'accompagner tout au long de la rédaction de cette thèse avec beaucoup de bienveillance. Merci également à tous les co-auteurs de notre publication.

Merci aux **personnels médicaux et para-médicaux** des différents stages où j'ai réalisé mon internat: les services d'hospitalisations conventionnelles, la radiothérapie, l'hôpital de jour ou de semaine, la recherche clinique, la radiologie et l'oncogénétique du centre François Baclesse, mais aussi l'IHBN de Caen, le centre hospitalier de Cherbourg ou de Bayeux, ils m'ont permis, tous à leur façon de faire de moi le médecin que je suis en train de devenir.

Merci à tous mes **co-internes** qui ont croisé mon chemin, particulièrement Hubert et Jennifer, mes deux acolytes qui ont dû me supporter le plus longtemps. Tout ça n'aurait pas été pareil non plus sans mes compagnons de route pour mes études médicales : Marie-Anne, Pauline, Marie, Emilie, Gwendoline...

Merci également à **Lucie**, ma plus « vieille » amie pour tous les bons moments passés ensemble depuis le lycée, et à **Pierre** (parce que tu l'as réclamé, te voilà dans mes remerciements) ! Cette amitié m'est très précieuse.

Je dédie cette thèse à mes parents, **Maman, Papa**, vous qui avez cru en moi depuis le début, vous qui m'avez appris à marcher, à tomber et à me relever, vous qui êtes toujours là quel que soient les étapes à franchir dans ma vie. J'y serais arrivée (même sans la mention très bien) ! Merci également à mes deux sœurs, **Lise et Margot** pour les moments d'enfance partagés!

Et enfin, le dernier merci ira pour **toi**, mon mari, mon amour, mon meilleur ami... Merci d'avoir recopié tous ces chiffres, merci d'avoir relu mon travail sans rien y comprendre, merci de ta patience, de ton soutien... Merci de partager toutes ces aventures passées, en cours et à venir avec moi. Merci de faire partie de ma vie tout simplement !

ABBREVIATIONS

FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue
FACT-Cog	Functional Assessment of Cancer Therapy-COGNitive function
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2
IC95%	Intervalle de confiance à 95%
IES-R	Impact of Event Scale - Revised
IMC	Indice de masse corporelle
OR	Odds ratio (risque relatif)
Oth	Comments from Others
PCA	Perceived Cognitive Abilities
PCI	Perceived Cognitive Impairment
QoL	Quality of Life

TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1 : Classification TNM des cancers du sein de l'Union internationale contre le cancer UICC et l'American Joint Committee on Cancer AJCC, 7^{ème} édition

Tableau 2 : Tests neuropsychologiques habituellement utilisés en consultation mémoire en oncologie adulte

Tableau 3: Données descriptives des scores des différents questionnaires

Tableau 4: Caractéristiques démographiques, cliniques et mode de vie des participantes en fonction de la plainte cognitive actuelle

Tableau 5: Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95% de la plainte cognitive en fonction des caractéristiques cliniques démographiques et de mode de vie de l'analyse multivariable basée sur 3 modèles: (1) chimiothérapie, (2) chimiothérapie + IES-R (*Impact of Event Scale-Revised*), (3) hormonothérapie

Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein selon la classe d'âge en France en 2018

Figure 2: Facteurs de risque des troubles cognitifs en oncologie

Figure 3 : Répercussion des troubles cognitifs en oncologie

Figure 4 : Logo du réseau en ligne « Les Seintinelles »

Figure 5 : Plainte cognitive en fonction des traitements anti-cancéreux

Figure 6 : Plainte cognitive en fonction des symptômes psychologiques (anxiété, dépression, fatigue et stress post-traumatique)

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
A. GENERALITES SUR LE CANCER DU SEIN	1
<i>Epidémiologie</i>	1
<i>Prise en charge diagnostique</i>	2
<i>Prise en charge thérapeutique</i>	4
B. GENERALITES SUR LES TROUBLES COGNITIFS EN ONCOLOGIE	5
<i>Facteurs de risque des troubles cognitifs</i>	5
<i>Evaluation des troubles cognitifs</i>	6
<i>Retentissement des troubles cognitifs</i>	8
<i>Prise en charge des troubles cognitifs</i>	9
MATERIEL ET METHODES	11
A. PROCEDURE.....	11
B. PARTICIPANTS	12
C. ÉVALUATION	13
D. ANALYSE STATISTIQUE	14
RESULTATS	16
A. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION GLOBALE	16
B. QUESTIONNAIRES ET FACTEURS ASSOCIEES	16
C. PLAINTES COGNITIVES ACTUELLES.....	18
<i>Analyse univariée</i>	18
<i>Analyse multivariable</i>	20
DISCUSSION	22
CONCLUSION	25
BIBLIOGRAPHIE	26
ANNEXES	30
ANNEXE N° 1 : QUESTIONNAIRE FACT-COG EN FRANÇAIS.....	30
ANNEXE N° 2 : QUESTIONNAIRE HADS EN FRANÇAIS	32
ANNEXE N° 3 : QUESTIONNAIRE FACIT-F EN FRANÇAIS	33
ANNEXE N° 4 : QUESTIONNAIRE IES-R EN FRANÇAIS	33
ANNEXE N° 5 : ASSOCIATION ENTRE LES 4 SCORES DE FACT-COG ET LES CARACTERISTIQUES CLINIQUES, DEMOGRAPHIQUES, DE MODE DE VIE ET PSYCHOLOGIQUES DES PARTICIPANTES	34
MANUSCRIT POUR SOUMISSION A LA REVUE "CANCERS"	36

INTRODUCTION

A. Généralités sur le cancer du sein

Epidémiologie

Le cancer du sein est le cancer **le plus fréquent** chez la femme. On estime à 58 459 le nombre de nouveaux cas de cancer du sein chez la femme en France en 2018. Avec 12 146 décès estimés en 2018, le cancer du sein est également au premier rang des décès par cancer chez la femme. Les âges médians au diagnostic et au décès en 2018 sont respectivement de 63 et 74 ans [1].

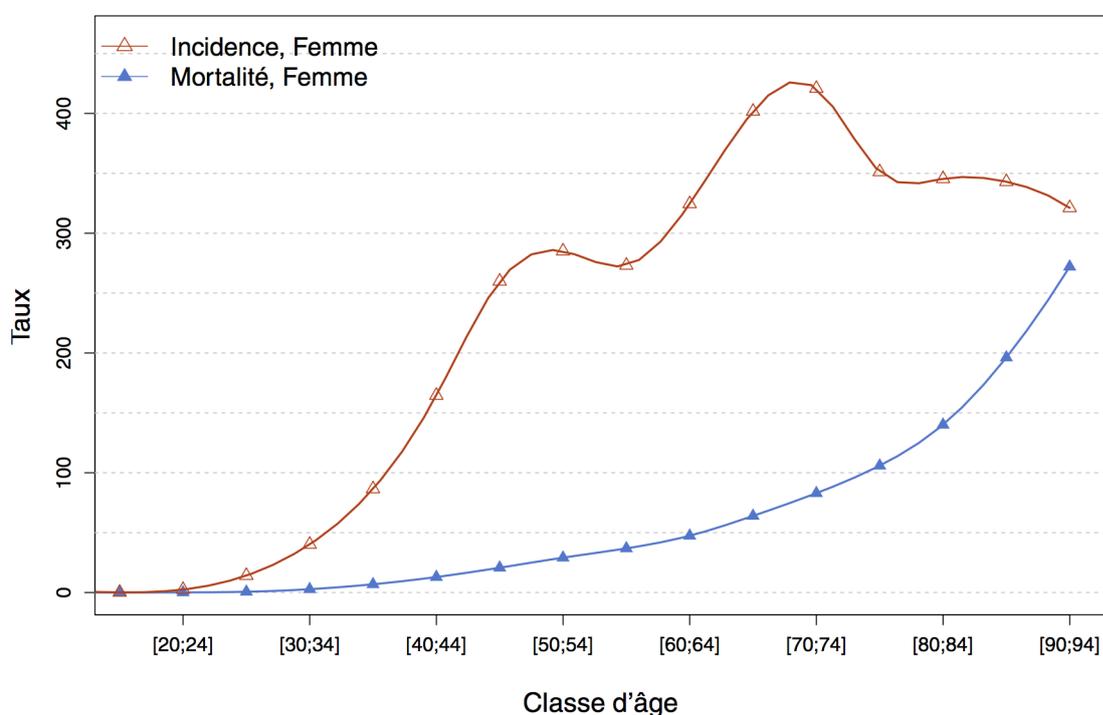


Figure 1 : Taux d'incidence et de mortalité du cancer du sein selon la classe d'âge en France en 2018 [1]

L'étiologie du cancer du sein est multifactorielle. Les **facteurs de risque** sont :

- Les facteurs hormonaux (exposition aux œstrogènes) ;
- Les facteurs environnementaux : tabac, alcool (15% des cas), surpoids/obésité (8% des cas), sédentarité ;
- Les facteurs iatrogènes : exposition à des radiations ionisantes ;
- Les facteurs génétiques (5 à 10% des cas).

Le cancer du sein est un cancer de bon pronostic avec une survie à 5 ans de 88 %. Le pronostic est amélioré d'autant plus que le diagnostic est précoce.

Prise en charge diagnostique

Un **dépistage organisé** est mis en place pour le cancer du sein à l'échelle nationale dans la population générale. Il est recommandé la réalisation d'une mammographie bilatérale tous les deux ans à partir de 50 ans et jusqu'à 75 ans. Celle-ci est réalisée en double incidence radiographique et en double lecture radiologique. Le taux de participation reste encore trop faible à 50%.

Les modalités de découverte d'un cancer du sein sont :

- L'apparition d'une symptomatologie mammaire : nodule intra-mammaire palpable, modification de la peau ou du mamelon, modification de taille ou de forme du sein, adénopathie axillaire ;
- Une anomalie radiologique découverte lors du dépistage organisé ;
- Un symptôme clinique secondaire à l'atteinte métastatique.

Un **bilan diagnostique** est alors organisé et va comporter une mammographie bilatérale et une échographie mammaire ciblée. Le bilan d'extension dépendra du stade de la maladie. Le dosage des marqueurs tumoraux n'a pas sa place dans le bilan initial.

Le diagnostic définitif sera anatomopathologique. Le prélèvement peut être réalisé sous guidage échographique (biopsie percutanée), sous mammotome (biopsie stéréotaxique) ou par voie chirurgicale.

Les **types histologiques** sont les suivants :

- Carcinome canalaire infiltrant (le plus fréquent) ;
- Carcinome lobulaire infiltrant ;
- Autres formes plus rares : carcinomes médullaires, tubuleux, mucineux ou papillaires...

Le stade du cancer dépend de 3 critères (selon la classification TNM de l'Union internationale contre le cancer UICC et l'American Joint Committee on Cancer AJCC, 7^{ème} édition) :

- La taille et l'infiltration de la tumeur (stade T) ;
- L'atteinte des ganglions lymphatiques (stade N) ;
- Et l'atteinte métastatique à distance (stade M).

Stade T	
Tx	La tumeur ne peut être évaluée.
T0	La tumeur primitive n'est pas palpable. Tis : carcinome in situ
T1	Tumeur ≤ 2cm dans sa plus grande dimension.
T2	2cm < tumeur ≤ 5cm dans sa plus grande dimension.
T3	Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension.
T4	Tumeur, quelle que soit sa taille avec extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b), soit aux deux (c) ou cancer inflammatoire (d).
Stade N	
Nx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué.
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique.
N1mi	Micro-métastases > 0,2mm et ≤ 2mm.
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires (a) ou envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (b) ou les deux (c).
N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires (a) ou envahissement de ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire (b).
N3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (a) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (b) ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux (c).
Stade M	
M0	Pas de métastase
M1	Présence de métastase à distance (y compris, adénopathie sus-claviculaire)

Table 1 : Classification TNM des cancers du sein de l'Union internationale contre le cancer UICC et l'American Joint Committee on Cancer AJCC, 7^{ème} édition

Les cancers du sein sont ensuite divisés selon leur profil moléculaire. L'étude des récepteurs hormonaux et de HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) est donc indispensable pour caractériser le cancer.

Prise en charge thérapeutique

Les **modalités thérapeutiques** vont dépendre des caractéristiques suivantes :

- Du terrain : âge, état général et comorbidités du patient ;
- Du type de cancer : taille, grade, caractère uni- ou multifocal, statut des récepteurs hormonaux et de HER2 ;
- Du stade du cancer au moment du diagnostic : maladie localisée ou métastatique.

Le traitement sera validé en réunion de concertation pluridisciplinaire (**RCP**) afin de valider un plan personnalisé de soins (**PPS**).

Il repose sur :

- La chirurgie (idéalement conservatrice) ;
- La chimiothérapie ;
- L'hormonothérapie ;
- La radiothérapie ;
- Et/ou les thérapies ciblées (notamment les traitements anti-HER2).

Les stratégies de prise en charge thérapeutique sont volontairement non détaillées ici.

B. Généralités sur les troubles cognitifs en oncologie

Avec les avancées thérapeutiques en oncologie de ces dernières années, les survies s'allongent. Les patients après traitement pour un cancer sont donc de plus en plus nombreux et vivent de plus en plus longtemps. En parallèle, on observe une augmentation de la plainte cognitive alors que la qualité de vie de ces patients et notamment celle de « l'après-cancer » devient une des priorités en oncologie.

Depuis les années 1990, de nombreux travaux ont étudié ces troubles cognitifs afin de mieux comprendre leurs mécanismes et ainsi permettre une prise en charge adaptée.

Facteurs de risque des troubles cognitifs

Les mécanismes de survenue de ces troubles cognitifs sont encore mal connus mais ils sont reconnus comme **multifactoriels** par de nombreuses études [2] :

- Le cancer en lui-même (localisation neurologique, réaction inflammatoire secondaire) ;
- Les traitements liés au cancer (chirurgie, chimiothérapie, thérapie ciblée et/ou hormonothérapie) ;
- Le terrain sous-jacent du patient (âge, comorbidités, profil génétique).

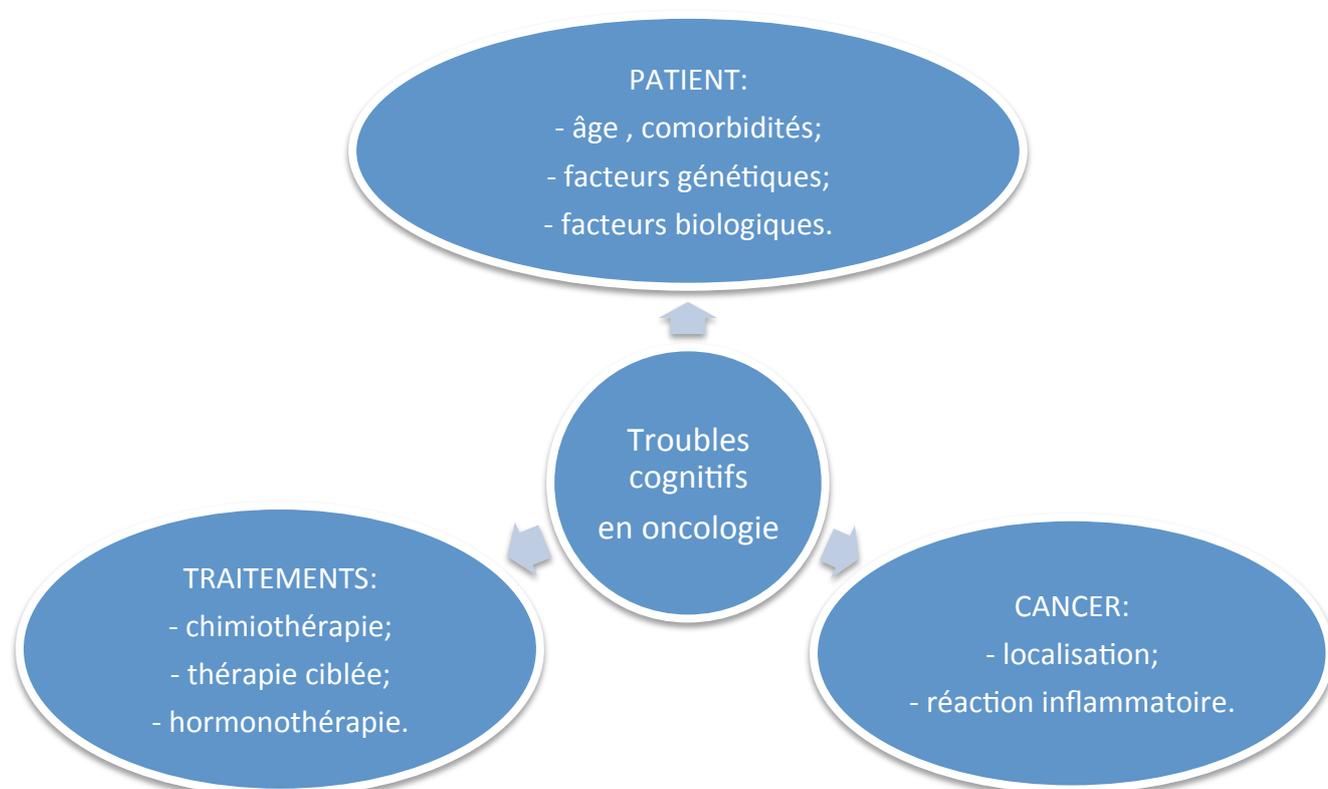


Figure 2 : Facteurs de risque des troubles cognitifs en oncologie

Il est maintenant bien reconnu que la **chimiothérapie** peut induire des troubles cognitifs. Ce phénomène est appelé « chemobrain » ou « chemofog ». Les évaluations longitudinales permettent d'évaluer la relation de cause à effet entre les traitements et les altérations des fonctions cognitives [3,4].

Cependant la chimiothérapie, même s'il s'agit du facteur le plus étudié, n'est pas le seul traitement à entraîner des troubles cognitifs. En effet, l'**hormonothérapie** pourrait également en être responsable [5]. Il n'existe pas de consensus à ce propos et l'effet semble dépendre de la molécule utilisée.

De nombreuses études montrent également une association entre les troubles cognitifs subjectifs et des **facteurs psychologiques** tels que l'anxiété et/ou la dépression pendant ou au décours des traitements anti-cancéreux [4,6].

Evaluation des troubles cognitifs

Les troubles cognitifs en oncologie sont multiples et hétérogènes. Il peut s'agir de troubles de la mémoire, de troubles de la concentration, de troubles exécutifs ou de troubles spatio-temporels. De nombreux outils de mesure sont donc utilisables pour les évaluer. Mais il n'existe malheureusement pas à ce jour de définition consensuelle d'un trouble cognitif ou d'évaluation standardisée.

L'évaluation neuropsychologique peut être proposée à toute personne exprimant une inquiétude sur ses fonctions cognitives en lien avec le diagnostic de cancer et/ou aux traitements liés à ce cancer. Cette évaluation se doit d'être adaptée à l'âge et au niveau d'étude de chaque patient.

Un bilan neuropsychologique complet dure environ 1 heure et demi à 2 heures et comporte trois étapes [7] :

- L'entretien préalable afin d'évaluer le motif de la consultation, le contexte de survenue des troubles cognitifs et la répercussion de ces troubles ;
- L'évaluation neuropsychologique afin d'objectiver les troubles et leur sévérité (les différents tests classiquement proposés sont synthétisés dans le tableau 2) ;
- La synthèse au patient et la proposition de prise en charge adaptée.

Fonctionnement cognitif global	MoCA
Niveau pré morbide présumé	Subtest matrice ou vocabulaire ou informations (WAIS-IV) ou fNART
Mémoire épisodique	HVLT* ou CVLT (patients < 65 ans) RL/RI-16 (patients > 65 ans)
Attention/ vitesse de traitement	Test de D2 ou Codes (WAIS-IV), TMT partie A
Fonctions exécutives	TMT partie B* Fluences verbales « P et Animaux » * Stroop
Mémoire de travail	Mémoire de chiffres envers Séquence lettre-chiffre

* tests neuropsychologiques recommandés par le groupe de réflexion *International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF)*

Tableau 2 : Tests neuropsychologiques habituellement utilisés en consultation mémoire en oncologie adulte [7]

(Abréviations = CVLT: California Verbal Learning Test; fNART: version française du National Adult Reading Test; HVLT: Hopkins Verbal Learning Test; MoCa: Montreal Cognitive Assessment; TMT: Trail Making Test; PCRS: Patient Competency Rating Scale.)

Cependant, plainte cognitive ne veut pas dire troubles cognitifs avérés et objectifs. En effet, dans l'étude de Ganz *et al.*, 23% des participants présentaient une plainte mnésique tandis que 19% présentaient une plainte au niveau du fonctionnement exécutif [8]. Il existe donc une variable émotionnelle à prendre en compte. Chapman *et al.* décrit une vulnérabilité émotionnelle [9]. Les facteurs psychologiques tels que l'anxiété ou la dépression peuvent être plus contributifs à l'expression d'une plainte cognitive que le déficit avéré lors d'une épreuve neuropsychologique.

Les plaintes subjectives sont les plus fréquentes et ne sont pas forcément corrélées aux résultats des tests neuropsychologiques objectifs. De plus, l'accès à une évaluation neuropsychologique complète n'est pas toujours facile en consultation. Il est donc important de pouvoir s'appuyer sur des auto-évaluations.

De nombreux outils se sont développés afin d'évaluer la plainte cognitive du patient. Le Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Scale (FACT-Cog) est un auto-questionnaire utilisé pour évaluer la plainte cognitive durant les sept derniers jours écoulés [10]. Initialement développé en anglais, celui-ci a été validé en oncologie dans sa version française [11]. Il comporte 37 items permettant d'évaluer la mémoire, l'attention, la concentration, le langage et les capacités à parler. Plus le score est faible, plus la plainte

cognitive est importante. Le patient doit indiquer combien de fois une situation évocatrice de trouble cognitif s'est produite au cours des 7 derniers jours.

Il se divise en quatre sous-échelles :

- PCI : perceived cognitive impairment (ou déficiences cognitives perçues) ;
- PCA : perceived cognitive abilities (ou capacités cognitives perçues) ;
- Oth : comments of others (ou commentaires des autres) ;
- QoL : impact on quality of life (ou impact sur la qualité de vie).

Des publications ont décrit les données normatives de la population générale permettant de fixer un seuil de plainte significative en prenant en compte l'âge du patient.

Ce questionnaire a été établi à partir d'entretiens avec des cliniciens experts et des groupes de discussion de patients en oncologie.

Il est présenté en annexe n°1.

Retentissement des troubles cognitifs

Les troubles cognitifs peuvent être responsables d'un impact négatif sur la qualité de vie des patients anciennement traités pour un cancer du sein, à distance de toute prise en charge [12–14]. Les difficultés cognitives peuvent être responsables d'un retard au retour à une activité professionnelle, avec un allongement des temps de congés maladies [15], et ainsi engendrer une diminution de la confiance en soi au travail ou en milieu social [16–18]. Cette conséquence peut également engendrer des difficultés financières pour les patients mais également des difficultés sociales avec une perte du contact. Ainsi, il est donc important de pouvoir mettre en place des stratégies d'adaptation professionnelle et sociale. Rappelons que le retour à l'emploi est une des priorités de l'après-cancer.

De plus en plus de patients reçoivent désormais des traitements par voie orale de façon prolongée. Par exemple, dans le cancer du sein dit « hormono-sensible », l'hormonothérapie est généralement prescrite pour 5 ans. Les troubles cognitifs pourraient être liés à des difficultés d'observance, responsables d'arrêt de traitement et donc d'une diminution du bénéfice thérapeutique [19,20]. En effet, des études montrent un lien entre l'observance et la cognition (la mémoire prospective, le fonctionnement exécutif, la mémoire de travail et l'attention), en particulier chez les sujets âgés [21,22]. L'évaluation cognitive est donc importante pour favoriser l'observance aux traitements, et notamment à l'hormonothérapie.



Figure 3 : Répercussion des troubles cognitifs en oncologie

Prise en charge des troubles cognitifs

La prise en charge des troubles cognitifs est compliquée par l'absence de prise en charge diagnostique. Malgré tout, la demande des patients est très importante à ce propos.

Des programmes de rééducation cognitive idéalement à domicile ont donc été développés, initialement dans le cadre d'essais thérapeutiques. Il semble exister des améliorations d'un point de vue subjectif sans modification significative sur le plan objectif (résultats des tests neuropsychologiques) après intervention [23–26].

Les exercices cognitifs proposés sont le plus souvent adaptatifs, afin de compenser une perte par de nouvelles aptitudes. L'amélioration des fonctions exécutives et de la mémoire permet ainsi un ressenti moins négatif de la perte cognitive [27,28].

Lorsque la composante psychologique est au premier plan de la plainte cognitive, une prise en charge adaptée peut comporter un soutien psychologique voire une consultation médicale pour prescription de psychotropes.

L'activité physique semble également jouer un rôle favorable en améliorant les fonctions exécutives et la concentration [29].

Malgré tout, l'évaluation tout comme les programmes de rééducation semblent difficiles d'accès de façon systématique. Il est donc important de pouvoir prévenir ces troubles cognitifs avant toute prise en charge spécifique.

Notre étude a donc pour objectif d'évaluer la relation entre la plainte cognitive chez des patientes ayant été traitées pour un cancer du sein et les facteurs psychologiques pouvant être pris en charge à visée prophylactique.

A. Procédure

La procédure de la présente enquête en ligne a été décrite dans une publication précédente [30]. Afin d'interroger un grand nombre de personnes, les participants ont été recrutés par le biais du réseau national des patients atteints de cancer, appelé plate-forme "Seintinelles", d'octobre 2016 à octobre 2017.

L'association de recherche collaborative « Seintinelles » est une association loi 1901 soutenue et financée par l'Institut National du Cancer (INCA) et la fondation ARC, ainsi que le groupe Chantelle dans le but d'accélérer la recherche sur le cancer par l'intermédiaire d'une plateforme informatique dédiée, favorisant la participation à de multiples programmes de recherche.



Figure 4 : Logo du réseau en ligne « Les Seintinelles »

L'article précédent se focalisait sur une expérience de trouble cognitif associé au cancer mesurée par une seule question fermée : "Avez-vous (eu) des problèmes de mémoire, de concentration, de recherche de mots ou d'autres difficultés cognitives pendant ou après les traitements du cancer ?" [30]. Les résultats incluaient les plaintes cognitives ressenties (actuelles au moment de l'étude ou expérience passée). La présente étude s'est concentrée sur l'analyse des plaintes cognitives actuelles et significatives au moment de la participation à l'enquête en utilisant un questionnaire d'auto-évaluation validé, le FACT-Cog basé sur les sept derniers jours écoulés [11].

B. Participants

Les **critères d'inclusion** étaient les suivants :

- Être âgé de plus de 18 ans ;
- Avoir un antécédent personnel de cancer ;
- Avoir terminé les traitements anti-cancéreux (la participation était possible si l'hormonothérapie était encore en cours) ;
- Absence d'antécédent neurologique évolutif (sclérose en plaque, pathologie neuro-dégénérative...) ;
- Absence de pathologie psychiatrique évolutive (par exemple, hospitalisation pour motif psychiatrique, troubles bipolaires, schizophrénie, troubles de la personnalité...).

Les **critères d'exclusion** étaient les suivants :

- Tumeur ou métastase cérébrales ;
- Usage de drogue ;
- Consommation abusive d'alcool.

Comme elles constituaient la grande majorité des participants et afin d'homogénéiser la population de l'étude, nous n'avons inclus dans le présent document que les patientes traitées pour un cancer du sein (n=1393, 87%).

Tous les participants ont donné leur consentement sur le site web de l'enquête et l'étude a été approuvée par le Comité consultatif français sur le traitement des informations de recherche et l'Agence de protection des données. Cette étude observationnelle monocentrique rentrait dans le cadre d'une demande d'autorisation pour le traitement de données à caractère personnel.

C. Évaluation

Les **données recueillies** ont été collectées par le moyen de questionnaires en ligne. Elles comprenaient :

- Des variables démographiques (âge, niveau d'éducation, situation familiale et professionnelle, indice de masse corporelle (IMC), antécédents de maladie neurologique) ;
- Des caractéristiques liées au mode de vie (troubles du sommeil, activité physique, fréquence d'utilisation de traitement psychotrope) ;
- Des caractéristiques liées au cancer (statut métastatique, traitements anticancéreux utilisés, temps écoulé depuis la fin du traitement curatif exception faite de l'hormonothérapie) ;
- Les connaissances préexistantes sur les problèmes cognitifs associés à la chimiothérapie ont également été évaluées à l'aide d'une question fermée.

Les participants ont ensuite répondu à **quatre auto-questionnaires** :

- Le FACT-Cog est un auto-questionnaire évaluant la plainte cognitive, précédemment présentée (cf. introduction) ;
- Le Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) est une échelle d'auto-évaluation à 14 items [31]. Elle est validée en français pour les patients atteints de cancer [32]. Elle inclut 7 items sur l'anxiété au cours des 7 derniers jours (« HADS-anxiety ») et 7 sur la dépression au cours des 7 derniers jours (« HADS-depression »). Des symptômes d'anxiété significatifs sont définis par un score égal ou supérieur à 11 et des symptômes de dépression significatifs sont définis par un score égal ou supérieur à 11.
- L'Impact of Event Scale - Revised (IES-R) est une mesure d'auto-évaluation des symptômes de stress post-traumatique en 22 points. Les symptômes liés au cancer ont été évalués au cours des 7 derniers jours [33]. Ils étaient considérés comme significatifs si le score était égal ou supérieur à 33 [34].
- Le Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) est une mesure en 13 points qui demande aux répondants d'évaluer les symptômes de fatigue au cours des 7 derniers jours [35]. Des scores élevés reflètent une faible fatigue. Une fatigue significative est définie par un score inférieur à 37 [36].

Ces quatre différents auto-questionnaires sont présentés en annexes n° 1, 2, 3 et 4.

D. Analyse statistique

Pour la présente étude, le score PCI a été choisi pour définir la plainte cognitive actuelle car il est le plus utilisé parmi les 4 sous-échelles de FACT-Cog comme résultat principal dans les études précédentes ayant étudié la plainte cognitive [37] et il est considéré comme un score distinct des autres échelles [38]. Plus précisément, les plaintes cognitives actuelles et significatives étaient définies par :

- Une réponse "Oui" à la question suivante : "Avez-vous (eu) des problèmes de mémoire, de concentration, de recherche de mots ou d'autres difficultés cognitives pendant ou après les traitements du cancer ?" ;
- Et étaient confirmés par un score PCI significatif au moment de l'enquête selon des données normatives basées sur l'âge (défini comme inférieur ou égal au 10^{ème} percentile des scores PCI observés à cet âge) [39].

Les valeurs seuils retenues du score PCI étaient donc les suivantes :

- PCI inférieur ou égal à 59 pour les patients de 18 à 49 ans ;
- PCI inférieur ou égal à 47 pour les patients de 50 à 69 ans ;
- PCI inférieur ou égal à 41 pour les patients de 70 ans ou plus.

Des statistiques descriptives ont été générées pour tous les questionnaires, dont le FACT-Cog. Les caractéristiques sociodémographiques ou liées au cancer ont été comparées entre les participantes qui avaient une plainte cognitive actuelle et celles qui n'en avaient pas. Nous avons utilisé le test standard du chi carré (le test exact de Fisher le cas échéant), l'ANOVA ou les tests de Wilcoxon-Kruskal-Wallis.

Trois modèles de régression logistique multivariable ont été exécutés pour calculer les risques relatifs ou Odds Ratio (OR) des plaintes cognitives et leurs intervalles de confiance (IC) à 95 % [40]. Dans le premier modèle, nous avons ajusté toutes les covariables incluses dans le modèle multivariable du manuscrit précédent [30] afin de comparer précisément les OR entre les deux études. La liste des covariables comprenait : l'utilisation de chimiothérapie (oui ; non), le temps écoulé depuis la fin du traitement curatif anticancéreux (≤ 1 an ; 1-3 ans ; ≥ 3 ans), le caractère métastatique (oui ; non), l'âge (21-44 ans ; 45-64 ans ; ≥ 65 ans), le statut professionnel (temps plein ou partiel ; arrêt maladie ; étudiant ou retraité ; sans emploi ; autres), le niveau d'éducation (faible ; moyen ; élevé), les troubles du sommeil signalés par les patients (jamais ; parfois ; souvent), la fréquence d'utilisation de traitements psychotropes (jamais ; < 1 /mois ; ≥ 1 /mois et < 1 /semaine ;

≥1/semaine), l'activité physique (non ou <1/semaine ; 1/semaine ; 2/semaine ; ≥3/semaine) et les connaissances préexistantes sur les problèmes cognitifs associés à la chimiothérapie.

Le deuxième modèle multivariable intégrait les symptômes de stress post-traumatique (oui ; non) selon l'IES-R. Nous avons fait le choix de nous concentrer sur le stress post-traumatique car peu d'études avaient étudié sa relation avec la plainte cognitive. Nous avons donc choisi de ne pas inclure l'anxiété, la dépression ou la fatigue dans les modèles multivariables puisque ces variables sont fortement liées entre elles, notamment avec les symptômes de stress post-traumatique.

Le troisième modèle intégrait l'hormonothérapie (jamais ; terminée ; en cours) à la place de la chimiothérapie.

Pour minimiser le risque de résultats faussement positifs, seules les associations avec une **valeur p ≤0.01** ont été considérées comme statistiquement significatives.

Les critères d'information bayésiens ont été utilisés pour comparer l'ajustement du modèle. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées en utilisant la version 15 de STATA (Stata Corp, College Station, TX).

A. Caractéristiques de la population globale

La population était constituée de 1393 patientes traitées pour un cancer du sein. L'âge médian était de 52 ans [25-84 ans]. Deux tiers des participantes après traitement pour un cancer du sein avaient un niveau d'éducation élevé et une grande majorité d'entre elles était atteinte d'un cancer localisé (tableau 4). En ce qui concerne les traitements liés au cancer, 1065 (76,5%) des participantes ont reçu une chimiothérapie, 1039 (74,6%) ont été traitées par hormonothérapie et 133 (9,6%) par thérapie ciblée. Le délai médian depuis la fin des traitements anticancéreux était de 2,58 ans [0,08-33 ans]. Concernant les facteurs psychologiques, 472 participantes (33,9%) rapportaient des symptômes significatifs d'anxiété et 131 (9,4%) des symptômes de dépression (selon le score HADS). Une fatigue significative (selon le score FACIT-F) était rapportée par 115 participantes (8,3%) et les symptômes de stress post-traumatique (selon le score IES-R) ont été rapportés par 386 d'entre elles (27,7%).

B. Questionnaires et facteurs associées

Des statistiques descriptives pour les quatre sous-échelles des scores FACT-Cog, HADS depression, HADS anxiety, IES-R, FACIT-F sont présentées dans le tableau 3.

		Médiane	Moyenne	Ecart-type
Plainte cognitive (FACT-Cog)	PCI [0-72]	50	48,1	15,6
	PCA [0-28]	15	15,6	5,6
	Oth [0-16]	16	14,4	2,6
	QoL [0-16]	8	8,8	4,7
HADS	Dépression [0-21]	5	5,4	3,5
	Anxiété [0-21]	8	8,9	4,0
Symptômes de stress post-traumatique (IES-R) [0-88]		21	23,2	16,0
Fatigue (FACIT-F) [0-52]		19	19,5	11,8

Tableau 3 : Données descriptives des scores des différents questionnaires

(Abréviations = FACT-Cog: Functional assessment of cancer therapy-cognitive function; PCI: Perceived Cognitive Impairments; PCA: Perceived Cognitive Abilities; Oth: Comments From Others; QoL: impact on Quality of Life; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IES-R: The Impact of Event Scale-Revised; FACIT-F: The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue.)

N (%)	Population générale (n=1393)	Participant·es avec plainte cognitive actuelle (n=657)	Participant·es sans plainte cognitive actuelle (n=736)	p
Âge (en années)				
21-44	322 (23,1%)	226 (34,4%)	96 (13,0%)	< 0,001
45-64	940 (67,5%)	413 (62,9%)	527 (71,6%)	
> ou = 65	131 (9,4%)	18 (2,7%)	113 (15,4%)	
Niveau d'éducation				
Faible	44 (3,2%)	17 (2,6%)	27 (3,7%)	0,284
Moyen	373 (26,8%)	168 (25,6%)	205 (27,8%)	
Élevé	976 (70,0%)	472 (71,8%)	504 (68,5%)	
Statut professionnel				
Temps complet ou partiel	787 (56,5%)	384 (58,5%)	403 (54,8%)	< 0,001
Arrêt maladie	148 (10,6%)	100 (15,2%)	48 (6,5%)	
Étudiant ou retraité	249 (17,9%)	58 (8,8%)	191 (25,9%)	
Sans emploi	64 (4,6%)	39 (5,9%)	25 (3,4%)	
Autre	145 (10,4%)	76 (11,6%)	69 (9,4%)	
Statut marital				
Célibataire	364 (26,1%)	159 (24,2%)	205 (27,9%)	0,121
En couple	1029 (73,9%)	498 (75,8%)	531 (72,1%)	
Statut métastatique				
Maladie localisée	1236 (88,7%)	575 (87,5%)	661 (89,8%)	0,177
Maladie métastatique	157 (11,3%)	82 (12,5%)	75 (10,2%)	
Temps depuis fin du traitement				
< ou = 1 an	373 (26,8%)	210 (32,0%)	163 (22,1%)	< 0,001
1-3 ans	336 (24,1%)	167 (25,4%)	169 (23,0%)	
> ou = 3 ans	684 (49,1%)	280 (42,6%)	404 (54,9%)	
IMC				
Faible	51 (3,7%)	30 (4,6%)	21 (2,9%)	0,037
Normal	802 (57,6%)	377 (57,4%)	425 (57,7%)	
Surpoids	377 (27,0%)	162 (24,6%)	215 (29,2%)	
Obésité	163 (11,7%)	88 (13,4%)	75 (10,2%)	
Fréquence des psychotropes				
Jamais	914 (65,6%)	389 (59,2%)	525 (71,3%)	< 0,001
< 1/mois	169 (12,1%)	91 (13,8%)	78 (10,6%)	
> 1/mois et < 1/semaine	77 (5,5%)	38 (5,8%)	39 (5,3%)	
> 1/semaine	233 (16,8%)	139 (21,2%)	94 (12,8%)	
Troubles du sommeil				
Jamais	95 (6,8%)	34 (5,2%)	61 (8,3%)	< 0,001
Parfois	481 (34,5%)	197 (30,0%)	284 (38,6%)	
Souvent	817 (58,7%)	426 (64,8%)	391 (53,1%)	
Activité physique				
Non ou < 1/semaine	446 (32,0%)	203 (30,9%)	243 (33,0%)	0,431
1/semaine	255 (18,3%)	116 (17,7%)	139 (18,9%)	
2/semaine	362 (26,0%)	184 (28,0%)	178 (24,2%)	
> ou = 3/semaine	330 (23,7%)	154 (23,4%)	176 (23,9%)	
Antécédent neurologique				
Non	1316 (94,5%)	625 (95,1%)	691 (93,9%)	0,311
Oui	77 (5,5%)	32 (4,9%)	45 (6,1%)	
Connaissances préalables ¹				
Non	842 (60,5%)	359 (54,6%)	483 (65,6%)	< 0,001
Oui	551 (39,5%)	298 (45,4%)	253 (34,4%)	

(En gras dans le tableau: résultats significatifs)

¹Connaissances préalables sur les problèmes cognitifs associés à la chimiothérapie

Tableau 4: Caractéristiques démographiques, cliniques et mode de vie des participant·es en fonction de la plainte cognitive actuelle

Les quatre scores FACT-Cog étaient fortement associés à l'âge, à la situation professionnelle, aux troubles du sommeil, à la fréquence d'utilisation des traitements psychotropes, à l'expérience d'un trouble cognitif associé au cancer, à la chimiothérapie, à l'anxiété, à la dépression, à la fatigue et aux symptômes de stress post-traumatique ($p < 0,001$, tableau en annexe 5).

Il n'y avait aucun lien avec l'IMC, le niveau d'éducation, le statut marital, l'activité physique, les antécédents de maladies neurologiques, les connaissances préalables sur les problèmes cognitifs associés à la chimiothérapie, le statut métastatique, la thérapie ciblée et l'hormonothérapie (tableau en annexe 5). Le PCI était le seul sous-score du FACT-Cog à être associé au délai depuis la fin des traitements anticancéreux ($p < 0,001$, tableau en annexe 5).

C. Plaintes cognitives actuelles

Analyse univariée

Quarante-sept pourcents des participantes ($n=657$) avaient des troubles cognitifs au moment de l'enquête. Par rapport aux participantes qui n'avaient pas de troubles cognitifs actuels liés au cancer, les patientes qui avaient des troubles actuels étaient plus jeunes ($p < 0,001$, tableau 4) et plus souvent en congés maladie ($p < 0,001$, tableau 4). Les troubles cognitifs actuels étaient également associés au délai depuis la fin des traitements curatifs ($p < 0,001$), à la fréquence d'utilisation des traitements psychotropes ($p < 0,001$), aux troubles du sommeil signalés par les patients eux-mêmes ($p < 0,001$) et aux connaissances préexistantes sur les problèmes cognitifs associés à la chimiothérapie ($p < 0,001$).

Les participantes présentant des troubles cognitifs actuels ont reçu plus souvent une chimiothérapie ($p < 0,001$, figure 5). Ils ont également signalé davantage de symptômes d'anxiété, de dépression, de fatigue et de stress post-traumatique par rapport à ceux ne présentant pas de troubles cognitifs actuels ($p < 0,001$, figure 6).

Cependant, le niveau d'éducation, le statut marital, le statut métastatique, l'IMC, l'activité physique et les antécédents de maladies neurologiques n'étaient pas associés aux troubles cognitifs actuels liés au cancer.

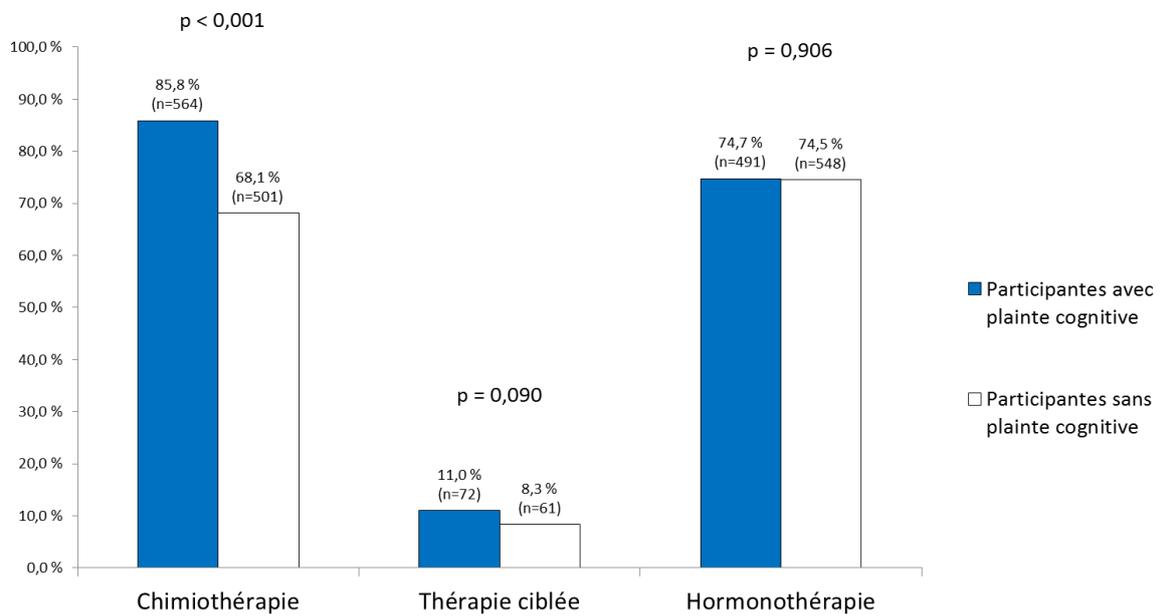


Figure 5 : Plainte cognitive en fonction des traitements anti-cancéreux

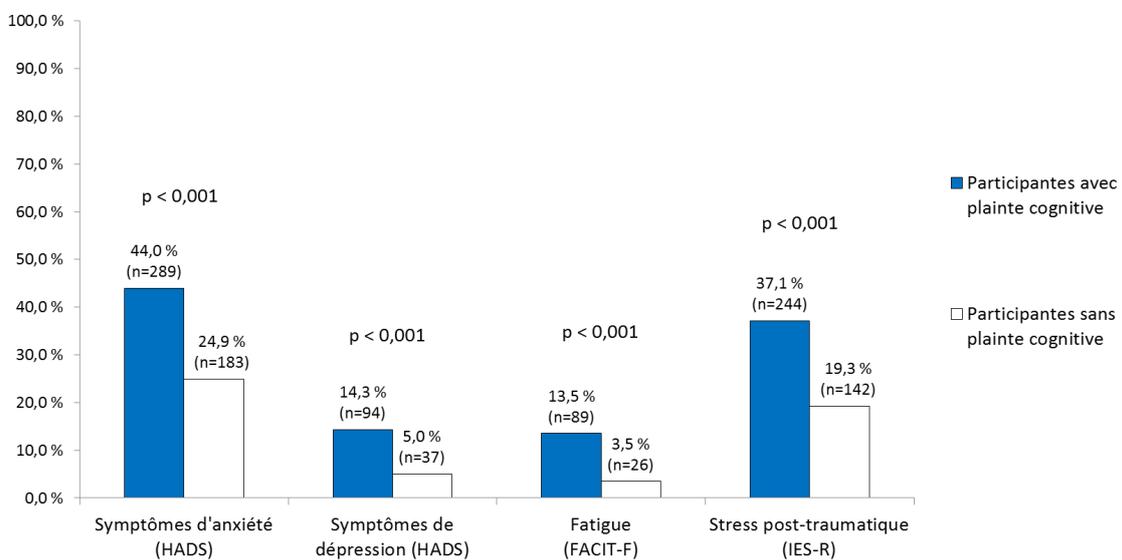


Figure 6 : Plainte cognitive en fonction des symptômes psychologiques (anxiété, dépression, fatigue et stress post-traumatique)

(Abréviations = HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IES-R: The Impact of Event Scale-Revised; FACIT-F: The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue.)

Analyse multivariable

Les analyses multivariées ont été basées sur 3 modèles : (1) chimiothérapie, (2) chimiothérapie + IES-R, (3) hormonothérapie. Quel que soit le modèle utilisé, les relations avec les différentes caractéristiques démographiques, de style de vie ou liées au cancer étaient similaires (tableau 5).

Dans le 1er modèle, les participantes ayant reçu une chimiothérapie avaient une probabilité plus élevée de plaintes cognitives par rapport à celles qui n'en avaient pas reçu ($OR_{oui\ vs.\ non} = 2,26$, $IC\ 95\% = 1,67-3,05$). Le risque de présenter des troubles cognitifs actuels étaient moindres pour les participantes plus âgées ($OR_{> 65\ vs.\ 21-44} = 0,14$, $IC\ 95\% = 0,07-0,27$). Le statut professionnel ($OR_{temps\ plein\ ou\ temps\ partiel\ vs.\ arrêt\ maladie} = 1,64$, $IC\ 95\% = 1,08-2,49$), les troubles du sommeil ($OR_{souvent\ vs.\ jamais} = 2,41$, $IC\ 95\% = 1,47-3,95$) et la fréquence des traitements psychotropes ($OR_{jamais\ vs.\ > 1/semaine} = 1,70$, $IC\ 95\% = 1,23-2,36$) étaient également associés aux plaintes cognitives actuelles. En revanche, aucune association n'a été constatée avec le délai depuis la fin des traitements curatifs, le statut métastatique, le niveau d'éducation, l'activité physique et les connaissances préalables sur les problèmes cognitifs associés à la chimiothérapie.

Dans le second modèle, les symptômes de stress post-traumatique étaient fortement associés aux troubles cognitifs actuels ($OR = 2,05$, $IC\ 95\% = 1,57-2,69$).

Une analyse multivariable utilisant les mêmes covariables mais basée sur l'utilisation de l'hormonothérapie plutôt que sur la chimiothérapie a donné des résultats très similaires (tableau 5). Par contre, aucune association n'a été constatée avec l'hormonothérapie qu'elle soit terminée ou en cours ($OR_{non\ vs.\ en\ cours} = 1,11$, $IC\ 95\% = 0,84-1,47$).

MULTIVARIABLE	1 = chimiothérapie		2 = IES- R		3 = Hormonothérapie	
Moyenne (Ecart-type)	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Chimiothérapie						
Non	1,00	Référence	1,00	Référence		
Oui	2,26	1,67-3,05	2,28	1,68-3,08		
Temps depuis fin du traitement						
< ou = 1 an	1,00	Référence	1,00	Référence	1,00	Référence
1-3 ans	0,98	0,70-1,37	1,00	0,71-1,41	1,05	0,75-1,46
> ou = 3 ans	0,79	0,59-1,08	0,83	0,61-1,12	0,89	0,66-1,22
Statut métastatique						
Maladie localisée	1,00	Référence	1,00	Référence	1,00	Référence
Maladie métastatique	1,04	0,72-1,50	1,04	0,72-1,51	1,23	0,86-1,77
Âge en années						
21-44	1,00	Référence	1,00	Référence	1,00	Référence
45-64	0,37	0,28-0,51	0,37	0,27-0,50	0,33	0,24-0,44
> ou = 65	0,14	0,07-0,27	0,15	0,07-0,30	0,11	0,05-0,21
Statut professionnel						
Temps plein ou partiel	1,00	Référence	1,00	Référence	1,00	Référence
Arrêt maladie	1,64	1,08-2,49	1,57	1,03-2,52	1,67	1,11-2,52
Etudiant, retraité	0,69	0,45-1,04	0,67	0,44-1,03	0,70	0,46-1,05
Sans emploi	1,62	0,93-2,84	1,43	0,81-2,52	1,69	0,97-2,94
Autre	1,24	0,84-1,82	1,18	0,80-1,75	1,25	0,86-1,83
Niveau d'éducation						
Faible	1,00	Référence	1,00	Référence	1,00	Référence
Moyen	1,02	0,50-2,07	1,02	0,50-2,10	1,05	0,52-2,13
Elevé	1,11	0,55-2,23	1,13	0,56-2,28	1,13	0,57-2,25
Troubles du sommeil						
Jamais	1,00	Référence	1,00	Référence	1,00	Référence
Parfois	1,51	0,91-2,49	1,41	0,85-2,33	1,51	0,92-2,49
Souvent	2,41	1,47-3,95	2,08	1,26-3,42	2,34	1,43-3,84
Fréquence des psychotropes						
Jamais	1,00	Référence	1,00	Référence	1,00	Référence
< 1/mois	1,56	1,08-2,26	1,51	1,04-2,19	1,52	1,06-2,18
> 1/mois et < 1/semaine	1,23	0,73-2,07	1,04	0,61-1,77	1,16	0,70-1,93
> 1/semaine	1,70	1,23-2,36	1,60	1,15-2,23	1,69	1,23-2,34
Activité physique						
Non ou < 1/semaine	1,00	Référence	1,00	Référence	1,00	Référence
1/semaine	0,92	0,66-1,30	0,92	0,65-1,29	0,92	0,66-1,30
2/semaine	1,30	0,95-1,76	1,28	0,94-1,74	1,31	0,96-1,77
> ou = 3/semaine	1,08	0,78-1,48	1,11	0,80-1,53	1,10	0,80-1,51
Connaissances préalables ¹						
Oui	1,00	Référence	1,00	Référence	1,00	Référence
Non	1,23	0,96-1,56	1,25	0,98-1,59	1,35	1,07-1,71
Symptômes de stress (IES-R)						
Non			1,00	Référence		
Oui			2,05	1,57-2,69		
Hormonothérapie						
Jamais					1,00	Référence
Terminée					0,96	0,67-1,39
En cours					1,11	0,84-1,47

(En gras dans le tableau: résultats significatifs)

¹Connaissances préalables sur les problèmes cognitifs associés à la chimiothérapie

Tableau 5: Odds ratios (OR) et intervalles de confiance (IC) à 95% de la plainte cognitive en fonction des caractéristiques cliniques démographiques et de mode de vie de l'analyse multivariable basée sur 3 modèles: (1) chimiothérapie, (2) chimiothérapie + IES-R (*Impact of Event Scale-Revised*), (3) hormonothérapie

DISCUSSION

Cette vaste enquête a montré qu'environ la moitié des participantes ayant été traitées pour un cancer du sein avaient des plaintes cognitives après les traitements anti-cancéreux. Ces plaintes étaient principalement liées à l'âge, à la chimiothérapie, aux troubles du sommeil et à des facteurs psychologiques, notamment aux symptômes de stress post-traumatique ou à la fréquence d'utilisation des traitements psychotropes.

Nos résultats sont similaires aux études précédentes, qui indiquaient que 15 à 50 % des patients traités pour un cancer présentaient des troubles cognitifs [41,42]. La chimiothérapie était fortement associée aux troubles cognitifs, même après quelques années de traitement. Le risque de développer des troubles cognitifs est environ deux fois plus élevé chez les patients qui ont été traités par chimiothérapie. Ce phénomène est connu sous le nom de "chemo-brain". D'autres études ont confirmé nos résultats [42–47]. Dans une récente étude prospective longitudinale, les patients après traitement pour un cancer par chimiothérapie ont rapporté plus de troubles cognitifs que les témoins sains [3]. La chimiothérapie a induit des troubles cognitifs qui étaient non seulement plus fréquents mais aussi plus graves que chez les patients non traités par chimiothérapie [4]. Dans l'étude TAILORx, Wagner *et al.* ont rapporté que le déclin cognitif secondaire à la chimiothérapie semblait être précoce et aigu, mais ne s'aggravait pas avec le temps [37]. De nombreux mécanismes complexes sont impliqués, y compris des effets neurotoxiques directs induits par la chimiothérapie (qui peut traverser la barrière hémato-encéphalique), et des effets indirects causés par les niveaux de cytokines pro-inflammatoires mais aussi par certains polymorphismes génétiques [48].

Très peu d'études ont évalué l'impact des symptômes de stress post-traumatique sur la cognition des patients cancéreux. Hermelink *et al.* ont montré qu'avant tout traitement, les patientes atteintes d'un cancer du sein peuvent présenter une déficience cognitive causée par le stress post-traumatique lié au cancer [49]. Une deuxième étude de ces auteurs a révélé que le dysfonctionnement cognitif chez les patientes atteintes d'un cancer du sein était induite par le stress post-traumatique lié au cancer (n=226) [50]. Nos résultats sont conformes à ceux des études précédentes. En utilisant un questionnaire d'auto-évaluation validé, nous avons constaté que les symptômes de stress post-traumatique étaient fortement associés aux troubles cognitifs chez les participantes après traitement pour un cancer du sein. Des événements stressants comme la maladie peuvent bloquer la

neurogenèse de l'hippocampe, qui est strictement liée à la mémoire, peut-être en raison d'une altération de l'expression des récepteurs GABA-A impliqués dans le développement de l'anxiété pathologique et de divers troubles de l'humeur [51].

Les difficultés cognitives étaient plus importantes chez les participantes utilisant des traitements psychotropes. En outre, les troubles du sommeil signalés par les participantes étaient fortement associés à des troubles cognitifs. Cette conclusion est similaire aux études précédentes [6]. Les troubles du sommeil sont connus comme un facteur majeur de déclin cognitif [52] et peuvent être améliorés par des interventions médicales ou paramédicales. En effet, la plupart des approches pharmaceutiques actuelles ont tendance à n'améliorer que temporairement les symptômes sans traiter les étiologies sous-jacentes. L'exercice physique et les interventions comportementales sont de plus en plus efficaces pour gérer les symptômes chroniques et éventuellement pour traiter une cause sous-jacente [53].

Après ajustement par analyse multivariable, les connaissances préalables sur les troubles cognitifs associés à la chimiothérapie ont été associées à des plaintes cognitives dans le modèle prenant en compte l'hormonothérapie. Une information claire et fiable et une réassurance pourraient donc permettre de réduire le risque pour les patients qui s'en inquiètent, puisqu'ils se sont renseignés au préalable. Cependant, les patients devraient recevoir un type d'information appropriée afin de ne pas être inquiétés inutilement. En effet, dans une étude précédente, de simples informations sur la relation entre les problèmes cognitifs et la chimiothérapie ont pu avoir un impact négatif sur les problèmes cognitifs des patients et réduire leurs performances cognitives, notamment chez les patients ayant déjà subi une chimiothérapie [54].

Dans certaines études, les jeunes participants ont eu plus de troubles cognitifs que les patients plus âgés, peut-être parce que les patients plus âgés n'associaient pas leurs troubles cognitifs au traitement du cancer mais plutôt au vieillissement normal [30,55]. En outre, les jeunes patients sont souvent bien informés grâce aux nouveaux médias d'information tels qu'Internet. De plus, le cycle de vie et les enjeux cognitifs (secondaires à la famille ou au travail) concernent davantage les participants les plus jeunes, ainsi ils pourraient constater davantage de répercussions liées aux changements cognitifs.

L'utilisation de l'hormonothérapie a également été fortement associée aux plaintes cognitives dans l'analyse univariée. Cependant, une relation significative n'a pas été retrouvée après la correction multivariable. Le rôle d'hormonothérapie sur la fonction cognitive est toujours débattu [37]. Certaines études ont montré que l'hormonothérapie

avait des effets néfastes sur certains tests neuropsychologiques [5,56,57]. En effet, le rôle des œstrogènes dans la neuro-protection et le fonctionnement cognitif est maintenant bien connu [58]. Cependant, les effets diffèrent selon les classes médicamenteuses, qui n'ont pas été précisées par notre enquête. Par exemple, le tamoxifène a été associé à une aggravation des troubles neuropsychologiques, alors que l'exémestane ne l'était pas [59].

Dans notre étude, les participantes présentant des troubles cognitifs étaient plus souvent en congé de maladie. Le déclin cognitif est un effet secondaire qui a un impact sur la reprise du travail [12]. Les patients peuvent être en congé de maladie en raison d'une déficience cognitive, mais le fait de ne pas reprendre le travail peut également accroître les troubles cognitifs. Dans une étude récente, Von Ah *et al.* ont montré que le PCI était associé à une moindre capacité de travail [60]. Le travail signifie un retour aux activités habituelles de la vie, donc une réadaptation précoce peut aider à limiter les troubles cognitifs des patients.

Contrairement à certaines publications, l'activité physique n'a pas été associée à des troubles cognitifs dans cette étude [30,61]. Nous avons émis l'hypothèse que les participantes souffrant de troubles cognitifs étaient plus souvent en congés maladie et pouvaient donc pratiquer moins d'activité physique.

Notre étude présente certaines limites. Tout d'abord, il s'agissait d'une enquête réalisée sur Internet. Le caractère volontaire de la participation peut avoir créé un biais de participation. En effet, les patients souffrant de troubles cognitifs étaient plus susceptibles de répondre à cette enquête, ce qui a pu conduire à une surestimation du nombre de participants ayant des plaintes. Ainsi, les participantes pouvaient ne pas être représentatives de la population habituelle des patients après traitement pour un cancer. En effet, les patientes traitées pour un cancer du sein qui participent à des réseaux sociaux peuvent avoir un profil particulier (notamment sociodémographique). Ensuite, nous n'avions pas de groupe de contrôle, afin de comparer nos données à une population témoin. Enfin, nous avons exploré les plaintes cognitives des participantes à un moment précis, celui de l'enquête. Cependant, le délai entre la fin du traitement et l'enquête n'était pas le même pour toutes les participantes.

CONCLUSION

Globalement, une patiente sur deux a fait état de plaintes cognitives après traitement pour un cancer du sein. Celles-ci étaient fortement associées à la chimiothérapie mais aussi à de multiples facteurs de risque modifiables tels que le stress post-traumatique, l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil. L'identification des sujets à risque pourrait donc permettre de gérer ces facteurs afin de réduire les troubles cognitifs et/ou de mettre en place des soins appropriés, limitant ainsi les difficultés cognitives de ces patients et leur impact sur la qualité de vie.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, Grosclaude P, Colonna M, Dantony E, et al. Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Volume 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Santé publique France, 2019. 372 p n.d.
- [2] Vandebossche S, Fery P, Razavi D. Altérations cognitives et cancer du sein : une revue critique de la littérature. *Bulletin Du Cancer* 2009;96:239–48. <https://doi.org/10.1684/bdc.2008.0818>.
- [3] Janelins MC, Heckler CE, Peppone LJ, Kamen C, Mustian KM, Mohile SG, et al. Cognitive Complaints in Survivors of Breast Cancer After Chemotherapy Compared With Age-Matched Controls: An Analysis From a Nationwide, Multicenter, Prospective Longitudinal Study. *JCO* 2017;35:506–14. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.5826>.
- [4] Kim H, Jung S, Kim H, Abraham I. Systematic review of longitudinal studies on chemotherapy-associated subjective cognitive impairment in cancer patients. *Psycho-Oncology* 2020;29:617–31. <https://doi.org/10.1002/pon.5339>.
- [5] Ganz PA, Petersen L, Castellon SA, Bower JE, Silverman DHS, Cole SW, et al. Cognitive Function After the Initiation of Adjuvant Endocrine Therapy in Early-Stage Breast Cancer: An Observational Cohort Study. *JCO* 2014;32:3559–67. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.1662>.
- [6] Von Ah D, Tallman EF. Perceived Cognitive Function in Breast Cancer Survivors: Evaluating Relationships With Objective Cognitive Performance and Other Symptoms Using the Functional Assessment of Cancer Therapy—Cognitive Function Instrument. *Journal of Pain and Symptom Management* 2015;49:697–706. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2014.08.012>.
- [7] Giffard B, Lange M, Léger I. Les troubles cognitifs légers liés au cancer : comment et à quelles fins les évaluer en consultation neuropsychologique ? *Revue de neuropsychologie* 2015;7:127. <https://doi.org/10.3917/rne.072.0127>.
- [8] Ganz PA, Kwan L, Castellon SA, Oppenheim A, Bower JE, Silverman DHS, et al. Cognitive Complaints After Breast Cancer Treatments: Examining the Relationship With Neuropsychological Test Performance. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2013;105:791–801. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt073>.
- [9] Chapman B, Helmtrath S, Derakshan N. Perceived cognitive functioning and its influence on emotional vulnerability in breast cancer. *Health Psychology Open* 2019;6:205510291987166. <https://doi.org/10.1177/2055102919871661>.
- [10] Wagner, L.I. & Sweet, Jerry & Butt, Zeeshan & Lai, JS & Cella, D. Measuring patient self-reported cognitive function: Development of the Functional Assessment of Cancer Therapy—Cognitive Function Instrument. *J Support Oncol.* 7. W32-W39. 2009.
- [11] Joly F, Lange M, Rigal O, Correia H, Giffard B, Beaumont JL, et al. French version of the Functional Assessment of Cancer Therapy—Cognitive Function (FACT-Cog) version 3. *Supportive Care in Cancer* 2012;20:3297–305. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1439-2>.
- [12] Boykoff N, Moieni M, Subramanian SK. Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv* 2009;3:223. <https://doi.org/10.1007/s11764-009-0098-x>.
- [13] Le Fel J, Daireaux A, Vandebossche S, Heutte N, Rigal O, Rovira K, et al. Impact of cancer treatments on cognitive functions: the patients' view, their expectation and their interest in participating to cognitive rehabilitation workshops. *Bulletin Du Cancer* 2013;100:223–9. <https://doi.org/10.1684/bdc.2013.1710>.
- [14] Downie FP, Mar Fan HG, Houédé-Tchen N, Yi Q, Tannock IF. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: evaluation with patient interview after formal assessment: PSYCHOSOCIAL SIDE EFFECTS OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER. *Psycho-Oncology* 2006;15:921–30. <https://doi.org/10.1002/pon.1035>.

- [15] Nieuwenhuijsen K, de Boer A, Spelten E, Sprangers MAG, Verbeek JHAM. The role of neuropsychological functioning in cancer survivors' return to work one year after diagnosis. *Psycho-Oncology* 2009;18:589–97. <https://doi.org/10.1002/pon.1439>.
- [16] Boykoff N, Moieni M, Subramanian SK. Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv* 2009;3:223. <https://doi.org/10.1007/s11764-009-0098-x>.
- [17] Munir F, Burrows J, Yarker J, Kalawsky K, Bains M. Women's perceptions of chemotherapy-induced cognitive side effects on work ability: a focus group study. *Journal of Clinical Nursing* 2010;19:1362–70. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2009.03006.x>.
- [18] Von Ah D, Habermann B, Carpenter JS, Schneider BL. Impact of perceived cognitive impairment in breast cancer survivors. *European Journal of Oncology Nursing* 2013;17:236–41. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2012.06.002>.
- [19] Hayes TL, Larimer N, Adami A, Kaye JA. Medication Adherence in Healthy Elders: Small Cognitive Changes Make a Big Difference. *J Aging Health* 2009;21:567–80. <https://doi.org/10.1177/0898264309332836>.
- [20] Bluethmann SM, Alfano CM, Clapp JD, Luta G, Small BJ, Hurria A, et al. Cognitive function and discontinuation of adjuvant hormonal therapy in older breast cancer survivors: CALGB 369901 (Alliance). *Breast Cancer Res Treat* 2017;165:677–86. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4353-y>.
- [21] Zogg JB, Woods SP, Saucedo JA, Wiebe JS, Simoni JM. The role of prospective memory in medication adherence: a review of an emerging literature. *J Behav Med* 2012;35:47–62. <https://doi.org/10.1007/s10865-011-9341-9>.
- [22] Ettenhofer ML, Hinkin CH, Castellon SA, Durvasula R, Ullman J, Lam M, et al. Aging, Neurocognition, and Medication Adherence in HIV Infection. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 2009;17:281–90. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31819431bd>.
- [23] Gehring K, Sitskoorn MM, Aaronson NK, Taphoorn MJ. Interventions for cognitive deficits in adults with brain tumours. *The Lancet Neurology* 2008;7:548–60. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70111-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70111-X).
- [24] Gehring K, Roukema JA, Sitskoorn MM. Review of recent studies on interventions for cognitive deficits in patients with cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2012;12:255–69. <https://doi.org/10.1586/era.11.202>.
- [25] Ferguson RJ, Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Furstenberg CT, Cole BF, et al. Cognitive-behavioral management of chemotherapy-related cognitive change. *Psycho-Oncology* 2007;16:772–7. <https://doi.org/10.1002/pon.1133>.
- [26] Kucherer S, Ferguson RJ. Cognitive behavioral therapy for cancer-related cognitive dysfunction: Current Opinion in Supportive and Palliative Care 2017;11:46–51. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000247>.
- [27] Cherrier MM, Anderson K, David D, Higano CS, Gray H, Church A, et al. A randomized trial of cognitive rehabilitation in cancer survivors. *Life Sciences* 2013;93:617–22. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.08.011>.
- [28] Kesler S, Hadi Hosseini SM, Heckler C, Janelsins M, Palesh O, Mustian K, et al. Cognitive Training for Improving Executive Function in Chemotherapy-Treated Breast Cancer Survivors. *Clinical Breast Cancer* 2013;13:299–306. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2013.02.004>.
- [29] Chan RJ, McCarthy AL, Devenish J, Sullivan KA, Chan A. Systematic review of pharmacologic and non-pharmacologic interventions to manage cognitive alterations after chemotherapy for breast cancer. *European Journal of Cancer* 2015;51:437–50. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.12.017>.
- [30] Lange M, Licaj I, Clarisse B, Humbert X, Grellard J, Tron L, et al. Cognitive complaints in cancer survivors and expectations for support: Results from a web-based survey. *Cancer Medicine* 2019;8:2654–63. <https://doi.org/10.1002/cam4.2069>.
- [31] Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67:361–70. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>.
- [32] Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, Robaye E. Screening for Adjustment Disorders and Major Depressive Disorders in Cancer In-Patients. *Br J Psychiatry* 1990;156:79–83. <https://doi.org/10.1192/bjp.156.1.79>.

- [33] Brunet A, St-Hilaire A, Jehel L, King S. Validation of a French Version of the Impact of Event Scale-Revised. *Can J Psychiatry* 2003;48:56–61. <https://doi.org/10.1177/070674370304800111>.
- [34] Creamer M, Bell R, Failla S. Psychometric properties of the Impact of Event Scale—Revised. *Behaviour Research and Therapy* 2003;41:1489–96. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2003.07.010>.
- [35] Yellen SB, Cella DF, Webster K, Blendowski C, Kaplan E. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *Journal of Pain and Symptom Management* 1997;13:63–74. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(96\)00274-6](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(96)00274-6).
- [36] Cleeland, Charles and Wang, Xin. Measuring and understanding fatigue. *ONCOLOGY* Vol 13 1999:91–7.
- [37] Wagner LI, Gray RJ, Sparano JA, Whelan TJ, Garcia SF, Yanez B, et al. Patient-Reported Cognitive Impairment Among Women With Early Breast Cancer Randomly Assigned to Endocrine Therapy Alone Versus Chemoendocrine Therapy: Results From TAILORx. *JCO* 2020;JCO.19.01866. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01866>.
- [38] Lai J-S, Wagner LI, Jacobsen PB, Cella D. Self-reported cognitive concerns and abilities: two sides of one coin?: Cognitive concerns versus cognitive abilities. *Psycho-Oncology* 2014;23:1133–41. <https://doi.org/10.1002/pon.3522>.
- [39] Lange M, Heutte N, Morel N, Eustache F, Joly F, Giffard B. Cognitive complaints in cancer: The French version of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Cognitive Function (FACT-Cog), normative data from a healthy population. *Neuropsychological Rehabilitation* 2016;26:392–409. <https://doi.org/10.1080/09602011.2015.1036890>.
- [40] Hidalgo B, Goodman M. Multivariate or Multivariable Regression? *Am J Public Health* 2013;103:39–40. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2012.300897>.
- [41] Schmidt JE, Beckjord E, Bovbjerg DH, Low CA, Posluszny DM, Lowery AE, et al. Prevalence of perceived cognitive dysfunction in survivors of a wide range of cancers: results from the 2010 LIVESTRONG survey. *J Cancer Surviv* 2016;10:302–11. <https://doi.org/10.1007/s11764-015-0476-5>.
- [42] Bray VJ, Dhillon HM, Vardy JL. Systematic review of self-reported cognitive function in cancer patients following chemotherapy treatment. *J Cancer Surviv* 2018;12:537–59. <https://doi.org/10.1007/s11764-018-0692-x>.
- [43] Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G, Mattiske JK, Wilson C. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews* 2012;38:926–34. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.05.002>.
- [44] Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: Results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer* 2004;100:2292–9. <https://doi.org/10.1002/cncr.20272>.
- [45] Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psycho-Oncology* 2009;18:134–43. <https://doi.org/10.1002/pon.1379>.
- [46] Collins B, MacKenzie J, Tasca GA, Scherling C, Smith A. Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients: a dose-response study: Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients. *Psycho-Oncology* 2013;22:1517–27. <https://doi.org/10.1002/pon.3163>.
- [47] Biglia N, Bounous VE, Malabaila A, Palmisano D, Torta DME, D'Alonzo M, et al. Objective and self-reported cognitive dysfunction in breast cancer women treated with chemotherapy: a prospective study: Chemotherapy-induced cognitive dysfunction. *European Journal of Cancer Care* 2012;21:485–92. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2011.01320.x>.
- [48] Castel H, Denouel A, Lange M, Tonon M-C, Dubois M, Joly F. Biomarkers Associated with Cognitive Impairment in Treated Cancer Patients: Potential Predisposition and Risk Factors. *Front Pharmacol* 2017;8. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00138>.
- [49] Hermelink K, Voigt V, Kaste J, Neufeld F, Wuerstlein R, Buhner M, et al. Elucidating Pretreatment Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients: The Impact of Cancer-related Post-traumatic Stress. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 2015;107:djv099–djv099. <https://doi.org/10.1093/jnci/djv099>.

- [50] Hermelink K, Bühner M, Sckopke P, Neufeld F, Kaste J, Voigt V, et al. Chemotherapy and Post-traumatic Stress in the Causation of Cognitive Dysfunction in Breast Cancer Patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2017;109. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx057>.
- [51] Earnheart JC, Schweizer C, Crestani F, Iwasato T, Itohara S, Mohler H, et al. GABAergic Control of Adult Hippocampal Neurogenesis in Relation to Behavior Indicative of Trait Anxiety and Depression States. *Journal of Neuroscience* 2007;27:3845–54. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3609-06.2007>.
- [52] Leng Y, McEvoy CT, Allen IE, Yaffe K. Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function and Risk of Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* 2017;74:1237. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2180>.
- [53] Paless O, Scheiber C, Kesler S, Mustian K, Koopman C, Schapira L. Management of side effects during and post-treatment in breast cancer survivors. *Breast J* 2018;24:167–75. <https://doi.org/10.1111/tbj.12862>.
- [54] Schagen SB, Das E, Vermeulen I. Information about chemotherapy-associated cognitive problems contributes to cognitive problems in cancer patients: Priming cognitive problems. *Psycho-Oncology* 2012;21:1132–5. <https://doi.org/10.1002/pon.2011>.
- [55] Lange M, Hardy-Léger I, Licaj I, Pistilli B, Rigal O, Le Fel J, et al. Cognitive impairment in breast cancer patients before surgery: results from a CANTO cohort subgroup. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020;cebp.0346.2020. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0346>.
- [56] Underwood EA, Jerzak KJ, Lebovic G, Rochon PA, Elser C, Pritchard KI, et al. Cognitive effects of adjuvant endocrine therapy in older women treated for early-stage breast cancer: a 1-year longitudinal study. *Support Care Cancer* 2019;27:3035–43. <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4603-5>.
- [57] Underwood EA, Rochon PA, Moineddin R, Lee PE, Wu W, Pritchard KI, et al. Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2018;168:299–310. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4627-4>.
- [58] Galea LAM, Frick KM, Hampson E, Sohrabji F, Choleris E. Why estrogens matter for behavior and brain health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2017;76:363–79. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.024>.
- [59] Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, Boogerd W, Linn SC, Gundy CM, et al. Effects of Tamoxifen and Exemestane on Cognitive Functioning of Postmenopausal Patients With Breast Cancer: Results From the Neuropsychological Side Study of the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational Trial. *JCO* 2010;28:1294–300. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3553>.
- [60] Von Ah D, Storey S, Crouch A. Relationship between self-reported cognitive function and work-related outcomes in breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2018;12:246–55. <https://doi.org/10.1007/s11764-017-0664-6>.
- [61] Myers JS, Wick JA, Klemp J. Potential factors associated with perceived cognitive impairment in breast cancer survivors. *Support Care Cancer* 2015;23:3219–28. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2708-7>.

Annexe n° 1 : Questionnaire Fact-Cog en français

Items	Possibilités de réponses
Déficiences cognitives perçues (PCI)	
<p>J'ai eu du mal à construire mes pensées Ma pensée a été lente J'ai eu du mal à me concentrer J'ai eu du mal à trouver mon chemin pour me rendre dans un endroit familier J'ai eu du mal à me souvenir de l'endroit où j'avais mis des choses comme mes clés ou mon portefeuille J'ai eu du mal à me souvenir d'informations nouvelles, comme des numéros de téléphone ou des instructions simples J'ai eu du mal à me rappeler du nom d'un objet alors que j'étais en train d'en parler à quelqu'un J'ai eu du mal à trouver le(s) mot(s) juste(s) pour m'exprimer J'ai utilisé un mauvais mot pour désigner un objet J'ai eu du mal à exprimer ce que je voulais dire dans mes conversations avec d'autres personnes Je suis entré(e) dans une pièce et j'ai oublié ce que j'avais l'intention d'y prendre ou d'y faire J'ai dû faire de gros efforts pour être attentif (-ive), sinon je faisais des erreurs J'ai oublié le nom de personnes peu de temps après qu'on me les ait présentées Mes réactions dans des situations de la vie de tous les jours ont été lentes J'ai dû faire plus d'efforts que d'habitude pour garder le fil de ce que je faisais Ma pensée a été plus lente que d'habitude J'ai dû faire plus d'efforts que d'habitude pour m'exprimer clairement J'ai dû avoir recours à des listes écrites plus souvent que d'habitude pour ne pas oublier des choses J'ai du mal à garder le fil de ce que je fais si on m'interrompt J'ai du mal à faire des allers retours entre différentes activités qui demandent de la réflexion</p>	<p>0 : jamais 1 : environ une fois par semaine 2 : deux à trois fois par semaine 3 : presque tous les jours 4 : plusieurs fois par jour</p>
Commentaires d'autres personnes (Oth)	
<p>Des personnes m'ont dit que je semblais avoir du mal à me souvenir d'informations Des personnes m'ont dit que je semblais avoir du mal à parler clairement Des personnes m'ont dit que je semblais avoir du mal à penser clairement Des personnes m'ont dit que je semblais avoir l'esprit confus</p>	<p>0 : jamais 1 : environ une fois par semaine 2 : deux à trois fois par semaine 3 : presque tous les jours 4 : plusieurs fois par jour</p>

Aptitudes cognitives perçues (PCA)	
<p>J'ai été capable de me concentrer</p> <p>J'ai été capable de trouver les mots que je voulais utiliser en parlant à quelqu'un</p> <p>J'ai été capable de me souvenir de choses, comme de l'endroit où j'avais laissé mes clés ou mon portefeuille</p> <p>J'ai été capable de me souvenir de faire des choses comme prendre des médicaments ou acheter ce dont j'avais besoin</p> <p>Je suis capable d'être attentif (-ive) et de garder le fil de ce que je suis en train de faire sans effort supplémentaire</p> <p>Mon esprit est aussi vif qu'il l'a toujours été</p> <p>Ma mémoire est aussi bonne qu'elle l'a toujours été</p> <p>Je suis capable de faire des allers retours entre deux activités qui demandent de la réflexion</p> <p>Je suis capable de garder le fil de ce que je suis en train de faire, même si on m'interrompt</p>	<p>0 : pas du tout</p> <p>1 : un peu</p> <p>2 : moyennement</p> <p>3 : beaucoup</p> <p>4 : énormément</p>
Impact sur la qualité de vie (QoL)	
<p>Ces problèmes m'ont contrarié(e)</p> <p>Ces problèmes ont perturbé ma capacité à travailler</p> <p>Ces problèmes ont perturbé ma capacité à faire des choses que j'aime</p> <p>Ces problèmes ont perturbé ma qualité de vie</p>	<p>0 : pas du tout</p> <p>1 : un peu</p> <p>2 : moyennement</p> <p>3 : beaucoup</p> <p>4 : énormément</p>

Annexe n° 2 : Questionnaire HADS en français

Échelle HAD : *Hospital Anxiety and Depression scale*

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

- La plupart du temps 3
- Souvent 2
- De temps en temps 1
- Jamais 0

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- Oui, tout autant 0
- Pas autant 1
- Un peu seulement 2
- Presque plus 3

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- Oui, très nettement 3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1
- Pas du tout 0

4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- Autant que par le passé 0
- Plus autant qu'avant 1
- Vraiment moins qu'avant 2
- Plus du tout 3

5. Je me fais du souci

- Très souvent 3
- Assez souvent 2
- Occasionnellement 1
- Très occasionnellement 0

6. Je suis de bonne humeur

- Jamais 3
- Rarement 2
- Assez souvent 1
- La plupart du temps 0

7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

- Oui, quoi qu'il arrive 0
- Oui, en général 1
- Rarement 2
- Jamais 3

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- Presque toujours 3
- Très souvent 2
- Parfois 1
- Jamais 0

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- Jamais 0
- Parfois 1
- Assez souvent 2
- Très souvent 3

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- Plus du tout 3
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1
- J'y prête autant d'attention que par le passé 0

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

- Oui, c'est tout à fait le cas 3
- Un peu 2
- Pas tellement 1
- Pas du tout 0

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- Autant qu'avant 0
- Un peu moins qu'avant 1
- Bien moins qu'avant 2
- Presque jamais 3

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique

- Vraiment très souvent 3
- Assez souvent 2
- Pas très souvent 1
- Jamais 0

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision

- Souvent 0
- Parfois 1
- Rarement 2
- Très rarement 3

Scores

Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total A = _____

Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total D = _____

Interprétation

Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie

- 8 à 10 : symptomatologie douteuse – 11 et plus : symptomatologie certaine.

Annexe n° 3 : Questionnaire FACIT-F en français

Items	Possibilités de réponse
Je me sens épuisé(e) Je ressens une faiblesse générale Je suis sans énergie (lessivé(e)) Je me sens fatigué(e) J'ai du mal à commencer les choses parce que je suis fatigué(e) J'ai du mal à terminer les choses parce que je suis fatigué(e) J'ai de l'énergie Je suis capable de faire ce que je fais d'habitude J'ai besoin de dormir dans la journée Je suis trop fatigué(e) pour manger J'ai besoin d'aide pour faire mes activités habituelles Je suis frustré(e) d'être trop fatigué(e) pour pouvoir faire ce que je veux Je dois limiter mes activités sociales parce que je suis fatigué(e)	0 : pas du tout 1 : un peu 2 : moyennement 3 : beaucoup 4 : énormément

Annexe n° 4 : Questionnaire IES-R en français

Items	Possibilités de réponse
Tout rappel de l'événement ravivait mes sentiments face à l'événement Je me réveillais la nuit Différentes choses m'y faisait penser Je me sentais irritable et en colère Quand j'y repensais ou qu'on me le rappelait, j'évitais de me laisser bouleverser Sans le vouloir, j'y repensais J'ai eu l'impression que l'événement n'était jamais arrivé ou n'était pas réel Je me suis tenu loin de ce qui m'y faisait penser Des images de l'événement surgissaient dans ma tête J'étais nerveux (nerveuse) et je sursautais facilement J'essayais de ne pas y penser J'étais conscient(e) d'avoir encore beaucoup d'émotions à propos de l'événement, mais je n'y ai pas fait face Mes sentiments à propos de l'événement étaient comme figés Je me sentais et je réagissais comme si j'étais encore dans l'événement J'avais du mal à m'endormir J'ai ressenti des vagues de sentiments intenses à propos de l'événement J'ai essayé de l'effacer de ma mémoire J'avais du mal à me concentrer Ce qui me rappelait l'événement me causait des réactions physiques telles que des sueurs, des difficultés à respirer, des nausées ou des palpitations J'ai rêvé à l'événement J'étais aux aguets et sur mes gardes J'ai essayé de ne pas en parler	0 : pas du tout 1 : un peu 2 : moyennement 3 : beaucoup 4 : énormément

Annexe n° 5 : Association entre les 4 scores de FACT-Cog et les caractéristiques cliniques, démographiques, de mode de vie et psychologiques des participantes

Moyenne (Ecart-type)	PCI	p	PCA	p	Oth	p	QoL	p
Âge en années								
21-44	46,3 (16,2)	<0,001	14,9 (5,7)	<0,001	14,2 (2,6)	<0,001	8,5 (4,6)	<0,001
45-64	47,8 (15,6)		15,5 (5,6)		14,3 (2,7)		8,6 (4,7)	
> or = 65	55,1 (12,1)		17,7 (5,2)		15,2 (1,9)		11,5 (4,0)	
IMC								
Faible	46,2 (15,7)	0,4902	15,1 (5,7)	0,4364	14,4 (2,3)	0,9404	8,7 (4,8)	0,2189
Normal	48,5 (15,7)		15,7 (5,6)		14,4 (2,6)		9,0 (4,7)	
Surpoids	48,1 (15,4)		15,5 (5,4)		14,4 (2,4)		8,9 (4,7)	
Obésité	46,9 (15,9)		15,1 (5,9)		14,3 (2,8)		8,1 (4,8)	
Niveau d'éducation								
Faible	50,4 (16,4)	0,3826	15,5 (6,6)	0,065	14,8 (2,5)	0,1537	9,7 (5,0)	0,3893
Moyen,	47,7 (15,2)		14,9 (5,4)		14,3 (2,7)		8,7 (4,6)	
Elevé	48,2 (15,8)		15,8 (5,6)		14,4 (2,5)		8,8 (4,8)	
Statut professionnel								
Temps plein ou partiel	48,3 (15,6)	<0,001	15,8 (5,7)	<0,001	14,4 (2,4)	<0,001	8,8 (4,6)	<0,001
Arrêt maladie	42,1 (15,8)		13,5 (4,8)		13,6 (3,2)		7,3 (4,4)	
Etudiant, retraité	53,1 (13,8)		16,9 (5,2)		15,0 (1,9)		10,8 (4,4)	
Sans emploi	43,2 (16,8)		14,1 (5,9)		13,2 (3,9)		7,0 (4,7)	
Autres	46,7 (15,5)		15,0 (6,1)		14,4 (2,5)		8,0 (4,9)	
Statut marital								
Célibataire	48,0 (16,2)	0,8921	15,6 (5,8)	0,8761	14,4 (2,8)	0,0557	8,7 (4,9)	0,5222
En couple	48,1 (15,4)		15,6 (5,6)		14,4 (2,5)		8,9 (4,7)	
Troubles du sommeil								
Jamais	54,0 (15,7)	<0,001	17,8 (6,6)	<0,001	14,8 (2,2)	<0,001	10,5 (5,0)	<0,001
Parfois	51,1 (14,6)		16,5 (5,6)		14,7 (2,2)		9,9 (4,5)	
Souvent	45,7 (15,8)		14,8 (5,4)		14,1 (2,8)		8,0 (4,6)	
Activité physique								
Non ou < 1/semaine	48,1 (15,8)	0,7645	15,7 (5,8)	0,1888	14,5 (2,3)	0,5247	8,8 (4,7)	0,5876
1/semaine	48,8 (14,7)		15,2 (5,5)		14,3 (2,6)		8,7 (4,7)	
2/semaine	47,4 (15,6)		15,2 (5,4)		14,3 (2,7)		8,7 (4,5)	
> ou = 3/semaine	48,4 (16,1)		16,1 (5,7)		14,3 (2,7)		9,2 (5,0)	
Fréquence des psychotropes								
Jamais	50,2 (15,1)	<0,001	16,2 (5,6)	<0,001	14,6 (2,4)	0,0017	9,6 (4,6)	<0,001
< 1/mois	44,9 (14,9)		14,6 (4,9)		14,3 (2,4)		8,0 (4,6)	
> 1/mois and < 1/semaine	45,9 (15,3)		14,9 (5,4)		14,1 (2,9)		7,9 (4,4)	
> 1/semaine	42,8 (16,7)		13,8 (5,7)		13,8 (3,2)		6,9 (4,6)	
Antécédent neurologique								
Non	48,1 (15,6)	0,8374	15,6 (5,6)	0,989	14,4 (2,6)	0,5945	8,8 (4,7)	0,071
Oui	47,9 (15,6)		15,4 (6,3)		14,5 (2,0)		8,7 (4,8)	
Expérience de trouble cognitif ¹								
Non	60,4 (11,0)	<0,001	20,0 (5,3)	<0,001	15,5 (1,5)	<0,001	13,0 (3,7)	<0,001
Oui	44,3 (14,9)		14,2 (5,0)		14,1 (2,7)		7,6 (4,2)	
Connaissances préalables ²								
Non	48,9 (15,3)	0,0268	15,7 (5,6)	0,3053	14,4 (2,5)	0,622	9,1 (4,7)	0,0066
Oui	46,9 (16,0)		15,3 (5,6)		14,3 (2,7)		8,4 (4,8)	

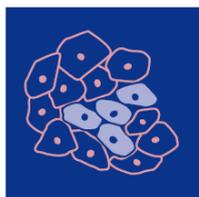
SUITE Moyenne (Ecart-type)	PCI	p	PCA	p	Oth	p	QoL	p
Temps depuis la fin du traitement								
< ou = 1 an	45,9 (15,0)	<0,001	15,1 (5,3)	0,0867	14,2 (2,6)	0,1215	8,6 (4,4)	0,2856
1-3 ans	47,8 (16,3)		15,6 (5,7)		14,4 (2,6)		8,9 (4,7)	
> ou = 3 ans	49,5 (15,3)		15,8 (5,8)		14,5 (2,5)		9,0 (4,9)	
Statut métastatique								
Maladie localisée	48,3 (15,7)	0,0743	15,6 (5,7)	0,1945	14,4 (2,6)	0,5765	8,9 (4,8)	0,2894
Maladie métastatique	46,5 (14,7)		14,9 (5,3)		14,4 (2,2)		8,4 (4,4)	
Chimiothérapie								
Non	51,6 (15,0)	<0,001	16,7 (5,6)	<0,001	14,7 (2,2)	0,0042	9,7 (4,6)	<0,001
Oui	47,0 (15,7)		15,2 (5,6)		14,3 (2,7)		8,6 (4,7)	
Thérapie ciblée								
Non	48,1 (15,6)	0,8957	15,6 (5,6)	0,9018	14,4 (2,5)	0,5844	8,8 (4,7)	0,5668
Oui	48,0 (15,9)		15,4 (5,7)		14,0 (3,1)		9,0 (5,2)	
Hormonothérapie								
Non	48,7 (16,1)	0,3013	15,6 (6,0)	0,9376	14,4 (2,6)	0,6037	9,2 (4,8)	0,0854
Oui	47,9 (15,5)		15,6 (5,5)		14,4 (2,6)		8,7 (4,7)	
Hormonothérapie								
Jamais	48,7 (16,1)	0,0404	15,6 (6,0)	0,4425	14,4 (2,6)	0,2545	9,2 (4,8)	0,1535
Terminée	50,1 (13,9)		15,9 (5,3)		14,6 (2,3)		8,9 (4,8)	
En cours	47,2 (15,9)		15,4 (5,5)		14,3 (2,7)		8,6 (4,7)	
Symptômes d'anxiété (HADS)								
Oui	42,1 (15,5)	<0,001	13,5 (5,0)	<0,001	13,6 (3,1)	<0,001	6,8 (4,3)	<0,001
Non	51,2 (14,8)		16,6 (5,6)		14,8 (2,2)		9,9 (4,6)	
Symptômes de dépression (HADS)								
Oui	35,3 (15,7)	<0,001	11,2 (4,7)	<0,001	13,1 (3,3)	<0,001	5,2 (4,0)	<0,001
Non	49,4 (15,0)		16,0 (5,5)		14,5 (2,5)		9,2 (4,6)	
Fatigue (FACIT-F)								
Oui	29,8 (15,4)	< 0,001	11,2 (4,5)	< 0,001	12,2 (3,9)	<0,001	3,6 (3,3)	<0,001
Non	49,8 (14,6)		16,0 (5,6)		14,6 (2,3)		9,3 (4,5)	
Stress post-traumatique (IES-R)								
Oui	41,1 (15,4)	<0,001	13,2 (4,9)	<0,001	13,3 (3,2)	<0,001	6,4 (4,2)	<0,001
No	50,8 (14,9)		16,5 (5,6)		14,8 (2,2)		9,8 (4,6)	

(En gras dans le tableau: résultats significatifs)

¹Expérience de trouble cognitif associé au traitement, décrit par la réponse « oui » à la question suivante : "Avez-vous (eu) des problèmes de mémoire, de concentration, de recherche de mots ou d'autres difficultés cognitives pendant ou après les traitements du cancer ?")

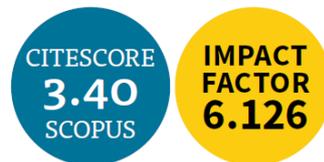
²Connaissances préalables sur les problèmes cognitifs associés à la chimiothérapie

(Abréviations = FACT-Cog: Functional assessment of cancer therapy-cognitive function; PCI: Perceived Cognitive Impairments; PCA: Perceived Cognitive Abilities; Oth: Comments From Others; QoL: impact on Quality of Life; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IES-R: The Impact of Event Scale-Revised; FACIT-F: The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue)



cancers

an Open Access Journal by MDPI



1 Article

2 **Perceived cognitive impairment in breast cancer**
3 **survivors and its relationships with psychological**
4 **factors**

5 **Clémence Boscher** ^{1*}, **Florence Joly** ^{1,2,3,4}, **Bénédicte Clarisse** ¹, **Xavier Humbert** ^{5,6,7}, **Jean-Michel**
6 **Grellard** ¹, **Giulia Binarelli** ^{1,2}, **Laure Tron** ^{2,3}, **Idlir Licaj** ^{1,3,8} and **Marie Lange** ^{1,2,3}

7 ¹ Clinical Research Department, Centre François Baclesse, 14076 Caen, France

8 ² Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, ANTICIPE, 14000 Caen, France

9 ³ Cancer and cognition Platform, Ligue Nationale Contre le Cancer, 14000 Caen, France

10 ⁴ University Hospital of Caen, 14000 Caen, France

11 ⁵ Department of General Medicine, Medical school, 14000 Caen, France

12 ⁶ Department of Pharmacology, University Hospital Caen, 14000 Caen, France

13 ⁷ Normandie Univ, UNICAEN, EA4650, 14000 Caen, France

14 ⁸ Department of Community Medicine, Faculty of Health Sciences, The UiT Arctic University of Norway,
15 Tromsø, Norway

16 * Correspondence: clemence.boscher@gmail.com; Tel.: +33.6.69.39.78.77

17 Received: date; Accepted: date; Published: date

18 **Abstract:** Cognitive complaints are common adverse effects in cancer patients. Identifying subjects
19 at risk could make it possible to limit their impact. We aimed to explore the relationship between
20 current cognitive complaints and demographic and psychological factors in a group of breast
21 cancer survivors. Through an online survey, cancer survivors reported current cognitive
22 complaints using the FACT-Cog questionnaire (Perceived Cognitive Impairment) and answered
23 questions about their demographic, lifestyle and cancer-related characteristics. Anxiety,
24 depression, fatigue and post-traumatic stress symptoms were also assessed. We used multivariable
25 logistic regression models to explore the relationships between current cognitive complaints and
26 social and psychological factors. Among the 1393 breast cancer survivors, 47.2% (n=657) reported
27 current cognitive complaints. Chemotherapy (OR=2.26, 95%CI=1.67-3.05), age (OR₂₁₋₄₄ vs. _{>65} =0.14,
28 95%CI=0.07-0.27), sleep difficulties (OR_{never} vs. _{often} =2.41, 95%CI=1.47-3.95), frequency of psychotropic
29 treatments (OR_{never} vs. _{>1/week} =1.70, 95%CI=1.23-2.36), post-traumatic stress symptoms (OR=2.05,
30 95%CI=1.57-2.69) and employment status (OR_{full-time or part-time} vs. _{sick leave} =1.64, 95%CI=1.08-2.49) were
31 strongly associated with current cognitive complaints. In this large study, about half of breast
32 cancer survivors reported cognitive complaints, particularly after chemotherapy. Some risk factors
33 should be detected early to reduce persistent cognitive complaints after cancer: mainly sleep
34 difficulties, post-traumatic stress symptoms and psychotropic medications.

35 **Keywords:** Cognitive complaints; breast cancer; post-traumatic stress.

36 1. Introduction

37 With the recent therapeutic advances in oncology, survival rates are increasing. The quality of
38 life, in particular the “post-cancer” quality of life is becoming one of the priorities. Cognitive
39 complaints are an adverse effect frequently reported by cancer patients, especially after
40 chemotherapy [1]. Fifteen to 50% of breast cancer survivors reported cognitive dysfunctions [2].
41 These disorders can be reported during but also long after cancer diagnosis and treatments, with a
42 negative impact on overall quality of life and ability to return to work [3,4]. Cancer survivors
43 reported disorders in several cognitive domains, including difficulties with short-term memory, to
44 focus when performing daily tasks, to concentrate, word-finding and forgetfulness [5,6].

45 The mechanisms that contribute to cognitive dysfunction are not yet well-known but most
46 studies report that they are multifactorial [7]. Cancer treatments are multimodal and may have a
47 direct effect on cognition but also interact with various risk factors [8]. Psychological factors can also
48 be associated to cognitive complaints [9]. Anxiety, depression or fatigue are now well-known
49 modifiable risk factors [1,10]. However, the association with post-traumatic stress symptoms was
50 less studied. To our knowledge, few studies had described this relationship [11] although some
51 results suggested that cognitive dysfunction could be mediated by cancer-related post-traumatic
52 stress [12]. Chapman *et al.* described an emotional vulnerability with negative effects on perceived
53 cognitive function [13]. Early detection of these psychological factors, which could be modifiable
54 factors, may allow interventions to reduce them and improve cognitive complaints.

55 In our previous study using a web-based survey, 75% (n = 1214) of the 1610 participants (rate of
56 breast cancer = 87%) reported experiencing cognitive complaints related to cancer treatments (past
57 or current at the time of the study) based on a single question [14]. Chemotherapy, age, self-reported
58 sleep difficulties and pre-existing knowledge about chemotherapy-associated cognitive problems
59 were strongly associated with cancer-related experience of cognitive complaints.

60 In the present study, based on the same survey, we explored current and significant cognitive
61 complaints reported only by the subgroup of breast cancer survivors and using the Functional
62 Assessment of Cancer Therapy-cognitive function (FACT-Cog) instead of a simple closed question
63 [15]. We also examined the relationships between current cognitive complaints and current
64 psychological symptoms (especially post-traumatic stress symptoms). We hypothesized that
65 chemotherapy, age, self-reported sleep difficulties, pre-existing knowledge about
66 chemotherapy-associated cognitive problems and current psychological factors, including
67 post-traumatic stress symptoms would be associated to current cognitive complaints.

68 2. Results

69 2.1. Participants' characteristics

70 The sample included 1393 breast cancer survivors. The median age was 52 years [25-84 years].
71 Two thirds of breast cancer survivors had a high education level and a large majority of participants
72 had a localized cancer (Table 1).

73 Concerning cancer-related treatments, 1065 (76.5%) participants received chemotherapy, 1039
74 (74.6%) were treated by endocrine therapy and 133 (9.6%) by targeted therapy. Median post-cancer
75 curative treatment time was 2.58 years [0.08-33 years].

76 Concerning psychological factors, 472 (33.9%) breast cancer survivors reported significant
77 anxiety symptoms and 131 (9.4%) reported significant symptoms of depression according to HADS
78 scores. Significant fatigue (FACIT-F) was reported by 115 participants (8.3%) and post-traumatic
79 stress symptoms (IES-R) were reported by 386 participants (27.7%).

80
81**Table 1.** Demographic, clinical and lifestyle characteristics of participants according to current cognitive complaints

N (%)	All sample	Participants with current cognitive complaints (n=657)	Participants without current cognitive complaints (n=736)	p
Age in years				
21-44	322 (23.1%)	226 (34.4%)	96 (13.0%)	< 0.001
45-64	940 (67.5%)	413 (62.9%)	527 (71.6%)	
> or = 65	131 (9.4%)	18 (2.7%)	113 (15.4%)	
Education level				
Low	44 (3.2%)	17 (2.6%)	27 (3.7%)	0.284
Middle	373 (26.8%)	168 (25.6%)	205 (27.8%)	
High	976 (70.0%)	472 (71.8%)	504 (68.5%)	
Employment				
Full-time or part-time	787 (56.5%)	384 (58.5%)	403 (54.8%)	< 0.001
Sick leave	148 (10.6%)	100 (15.2%)	48 (6.5%)	
Student, retired	249 (17.9%)	58 (8.8%)	191 (25.9%)	
Unemployment	64 (4.6%)	39 (5.9%)	25 (3.4%)	
Other	145 (10.4%)	76 (11.6%)	69 (9.4%)	
Married/partnered				
No	364 (26.1%)	159 (24.2%)	205 (27.9%)	0.121
Yes	1029 (73.9%)	498 (75.8%)	531 (72.1%)	
Cancer without metastasis				
Yes	1236 (88.7%)	575 (87.5%)	661 (89.8%)	0.177
No	157 (11.3%)	82 (12.5%)	75 (10.2%)	
Post-cancer curative treatment time				
< or = 1 y	373 (26.8%)	210 (32.0%)	163 (22.1%)	< 0.001
1-3 y	336 (24.1%)	167 (25.4%)	169 (23.0%)	
> or = 3 y	684 (49.1%)	280 (42.6%)	404 (54.9%)	
BMI				
Insufficient	51 (3.7%)	30 (4.6%)	21 (2.9%)	0.037
Normal	802 (57.6%)	377 (57.4%)	425 (57.7%)	
Overweight	377 (27.0%)	162 (24.6%)	215 (29.2%)	
Obesity	163 (11.7%)	88 (13.4%)	75 (10.2%)	
Frequency of psychotropic treatments				
Never	914 (65.6%)	389 (59.2%)	525 (71.3%)	< 0.001
< 1/month	169 (12.1%)	91 (13.8%)	78 (10.6%)	
> 1/month and < 1/week	77 (5.5%)	38 (5.8%)	39 (5.3%)	
> 1/week	233 (16.8%)	139 (21.2%)	94 (12.8%)	
Self-reported sleep difficulties				
Never	95 (6.8%)	34 (5.2%)	61 (8.3%)	< 0.001
Sometimes	481 (34.5%)	197 (30.0%)	284 (38.6%)	
Often	817 (58.7%)	426 (64.8%)	391 (53.1%)	
Physical activity				
None or < once a week	446 (32.0%)	203 (30.9%)	243 (33.0%)	0.431
Once a week	255 (18.3%)	116 (17.7%)	139 (18.9%)	
Twice a week	362 (26.0%)	184 (28.0%)	178 (24.2%)	
> or = 3 times a week	330 (23.7%)	154 (23.4%)	176 (23.9%)	
History of neurological disease				
No	1316 (94.5%)	625 (95.1%)	691 (93.9%)	0.311
Yes	77 (5.5%)	32 (4.9%)	45 (6.1%)	
Pre-existing knowledge ¹				
No	842 (60.5%)	359 (54.6%)	483 (65.6%)	< 0.001
Yes	551 (39.5%)	298 (45.4%)	253 (34.4%)	

82

(In bold in the table: significant results)

83

¹Pre-existing knowledge about chemotherapy-associated cognitive problems

84 2.2. Univariable analyses

85 2.2.1. Questionnaires and associated factors

86 Descriptive statistics for the four subscales of FACT-Cog, the Hospital Anxiety and Depression
87 scale (HADS depression and anxiety), the Impact of Event Scale-Revised (IES-R) and the Functional
88 Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) scores are presented in Table 2.

89 In a first univariable analysis, we observed that the four FACT-Cog scores were strongly
90 associated with age, employment status, self-reported sleep difficulties, frequency of psychotropic
91 treatments, self-report cancer-related cognitive complaints, chemotherapy, anxiety, depression,
92 fatigue and post-traumatic stress symptoms ($p < 0.001$, Table S1). There was no relationship with
93 Body Mass Index (BMI), education level, marital status, physical activity, history of neurological
94 disease, pre-existing knowledge about chemotherapy-associated cognitive problems, metastatic
95 status, targeted therapy and endocrine therapy (Table S1). PCI (perceived cognitive impairment)
96 was the only FACT-Cog sub-scale to be associated with post-cancer curative treatment time
97 ($p < 0.001$, Table S1).

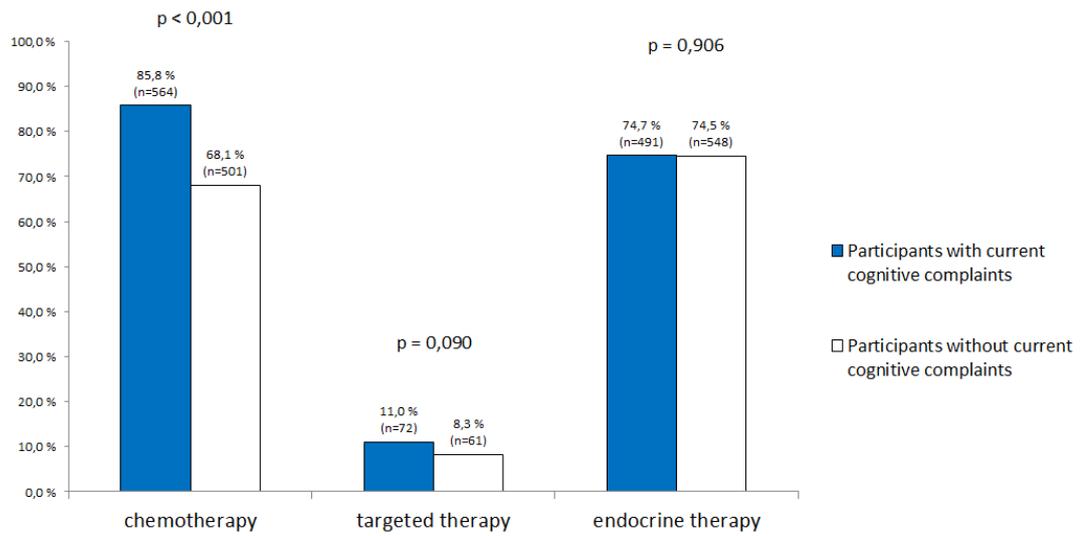
98 **Table 2.** Descriptive data for scores of questionnaires

		Median	Mean	SD
Cognitive complaints (FACT-Cog)	PCI [0-72]	50	48.1	15.6
	PCA [0-28]	15	15.6	5.6
	Oth [0-16]	16	14.4	2.6
	QoL [0-16]	8	8.8	4.7
HADS	Depression [0-21]	5	5.4	3.5
	Anxiety [0-21]	8	8.9	4.0
Post-traumatic stress symptoms (IES-R) [0-88]		21	23.2	16.0
Fatigue (FACIT-F) [0-52]		19	19.5	11.8

99 (Abbreviations = FACT-Cog: Functional assessment of cancer therapy-cognitive function; PCI: Perceived
100 Cognitive Impairments; PCA: Perceived Cognitive Abilities; Oth: Comments From Others; QoL: impact on
101 Quality of Life; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IES-R: The Impact of Event Scale-Revised;
102 FACIT-F: The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue.)

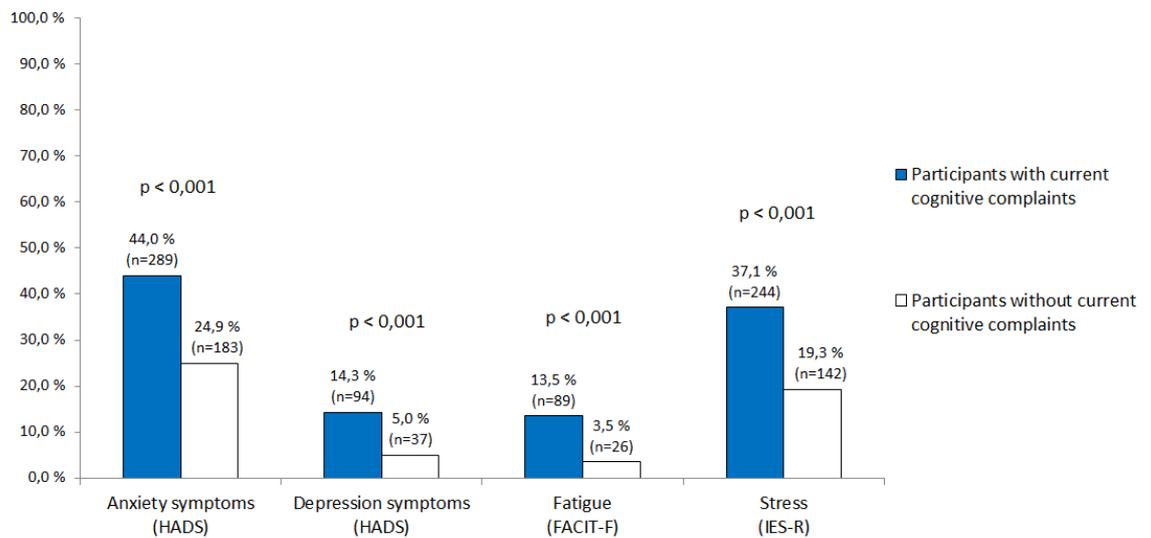
103 2.2.2. Current cognitive complaints

104 Forty-seven percent of the participants ($n = 657$) had current cognitive complaints at the time of
105 the survey. Compared to participants who had no current cancer-related cognitive complaints, those
106 who had current complaints were younger ($p < 0.001$, Table 1) and more on sick leave ($p < 0.001$, Table
107 1). Current cognitive complaints were also associated with post-cancer curative treatment time
108 ($p < 0.001$), frequency of psychotropic treatments ($p < 0.001$), self-reported sleep difficulties ($p < 0.001$)
109 and pre-existing knowledge about chemotherapy-associated cognitive problems ($p < 0.001$).
110 Participants with current cognitive complaints received chemotherapy more often ($p < 0.001$, Figure
111 1). They also reported more anxiety, depression, fatigue and post-traumatic stress symptoms than
112 participants without current cognitive complaints ($p < 0.001$, Figure 2). However, education level,
113 marital status, metastatic status, BMI, frequency of physical activity and history of neurological
114 disease were not associated with current cancer-related cognitive complaints.



115
116

Figure 1. Cancer-related treatments according to current cognitive complaints



117
118

Figure 2. Significant psychological symptoms (anxiety, depression, fatigue and post-traumatic stress symptoms) according to current cognitive complaints (Abbreviations = HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IES-R: The Impact of Event Scale-Revised; FACIT-F: The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue.)

119
120
121
122 **2.3. Multivariable analyses**

123 Multivariable analyses were based on three models: (1) chemotherapy, (2) chemotherapy +
124 IES-R, (3) endocrine therapy. Regardless of the model used, the relationships with different
125 demographic, lifestyle or cancer-related characteristics were similar (Table 3).

126
127
128**Table 3.** Multivariable odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) of current cancer cognitive complaints and clinical, demographic and lifestyle characteristics based on 3 models: (1) chemotherapy, (2) chemotherapy + IES-R (*Impact of Event Scale-Revised*), (3) endocrine therapy

MULTIVARIABLE	1 = chemotherapy		2 = IES- R		3 = Endocrine therapy	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Chemotherapy						
No	1.00	Reference	1.00	Reference		
Yes	2.26	1.67-3.05	2.28	1.68-3.08		
Post-cancer curative treatment time in years						
< or = 1	1.00	Reference	1.00	Reference	1.00	Reference
1-3	0.98	0.70-1.37	1.00	0.71-1.41	1.05	0.75-1.46
> or = 3	0.79	0.59-1.08	0.83	0.61-1.12	0.89	0.66-1.22
Cancer without metastasis						
Yes	1.00	Reference	1.00	Reference	1.00	Reference
No	1.04	0.72-1.50	1.04	0.72-1.51	1.23	0.86-1.77
Age in years						
21-44	1.00	Reference	1.00	Reference	1.00	Reference
45-64	0.37	0.28-0.51	0.37	0.27-0.50	0.33	0.24-0.44
> or = 65	0.14	0.07-0.27	0.15	0.07-0.30	0.11	0.05-0.21
Employment						
Full-time or part-time	1.00	Reference	1.00	Reference	1.00	Reference
Sick leave	1.64	1.08-2.49	1.57	1.03-2.52	1.67	1.11-2.52
Student, retired	0.69	0.45-1.04	0.67	0.44-1.03	0.70	0.46-1.05
Unemployment	1.62	0.93-2.84	1.43	0.81-2.52	1.69	0.97-2.94
Other	1.24	0.84-1.82	1.18	0.80-1.75	1.25	0.86-1.83
Education level						
Low	1.00	Reference	1.00	Reference	1.00	Reference
Middle	1.02	0.50-2.07	1.02	0.50-2.10	1.05	0.52-2.13
High	1.11	0.55-2.23	1.13	0.56-2.28	1.13	0.57-2.25
Self-reported sleep difficulties						
Never	1.00	Reference	1.00	Reference	1.00	Reference
Sometimes	1.51	0.91-2.49	1.41	0.85-2.33	1.51	0.92-2.49
Often	2.41	1.47-3.95	2.08	1.26-3.42	2.34	1.43-3.84
Frequency of psychotropic treatments						
never	1.00	Reference	1.00	Reference	1.00	Reference
< 1/month	1.56	1.08-2.26	1.51	1.04-2.19	1.52	1.06-2.18
> 1/month and < 1/week	1.23	0.73-2.07	1.04	0.61-1.77	1.16	0.70-1.93
> 1/week	1.70	1.23-2.36	1.60	1.15-2.23	1.69	1.23-2.34
Physical activity						
None or < once a week	1.00	Reference	1.00	Reference	1.00	Reference
Once a week	0.92	0.66-1.30	0.92	0.65-1.29	0.92	0.66-1.30
Twice a week	1.30	0.95-1.76	1.28	0.94-1.74	1.31	0.96-1.77
> or = 3 times a week	1.08	0.78-1.48	1.11	0.80-1.53	1.10	0.80-1.51
Pre-existing knowledge ¹						
Yes	1.00	Reference	1.00	Reference	1.00	Reference
No	1.23	0.96-1.56	1.25	0.98-1.59	1.35	1.07-1.71
Stress symptoms (IES-R)						
No			1.00	Reference		
Yes			2.05	1.57-2.69		
Endocrine therapy						
Never					1.00	Reference
Former					0.96	0.67-1.39
Current					1.11	0.84-1.47

129
130

(In bold in the table: significant results)

¹Pre-existing knowledge about chemotherapy-associated cognitive problems131
132
133
134
135

In the first model, participants who received chemotherapy had a higher odds of cognitive complaints compared to those who did not (OR = 2.26, 95% CI = 1.67-3.05). The odds of presenting current cognitive complaints were decreased for older survivors (OR_{21-44 vs. >65} = 0.14, 95% CI = 0.07-0.27). Employment status (OR_{full-time or part-time vs. sick leave} = 1.64, 95% CI = 1.08-2.49), self-reported sleep difficulties (OR_{never vs. often} = 2.41, 95% CI = 1.47-3.95) and frequency of psychotropic treatments

136 (OR_{never vs. >1/week} = 1.70, 95% CI = 1.23-2.36) were also associated with current cognitive complaints. In
137 contrast, no association was found with post-cancer curative treatment time, metastatic status,
138 education level, physical activity, and pre-existing knowledge about chemotherapy-associated
139 cognitive problems.

140 In the second model, post-traumatic stress symptoms were strongly associated with current
141 cognitive complaints (OR = 2.05, 95% CI = 1.57-2.69).

142 A sensitivity multivariable analysis using the same covariates but based on endocrine therapy
143 rather than chemotherapy showed similar results (Table 3). No association was found with endocrine
144 therapy either for current or former users compared to never users (OR_{never vs. current} = 1.11, 95% CI =
145 0.84-1.47). However, pre-existing knowledge about chemotherapy-associated cognitive problems
146 was associated with current cognitive complaints in this model (OR = 1.35, 95% CI = 1.07-1.71).

147 3. Discussion

148 Using a validated self-report questionnaire, and a large sample, this survey showed that about
149 half of breast cancer survivors had current cognitive complaints at the time of the study, after cancer
150 treatments. These complaints were mainly associated with age, chemotherapy, self-reported sleep
151 difficulties and psychological factors including post-traumatic stress symptoms or frequency of
152 psychotropic treatments.

153 Our results are in line with previous studies, which reported that 16 to 60% of cancer survivors
154 had cognitive complaints [16,17]. Chemotherapy was strongly associated with cognitive complaints
155 even after a few years of treatment. The odds of developing cognitive complaints is about twice
156 higher (95% confidence interval = 1.67-3.05) in patients who have been treated with chemotherapy, a
157 phenomenon known as “chemobrain”. Our results are in line with previous studies [2,17–21]. In a
158 recent prospective longitudinal study, cancer survivors treated with chemotherapy reported more
159 cognitive complaints than matched healthy controls [9]. Chemotherapy induced subjective cognitive
160 impairments which were not only more frequent but also more severe than in patients not treated
161 with chemotherapy [1]. In the TAILORx study, Wagner *et al.* reported that cognitive subjective
162 decline secondary to chemotherapy seemed to be early and acute, but did not worsen over time [22].
163 Many complex mechanisms are implicated, including direct neurotoxic effects induced by
164 chemotherapy (which can cross the blood-brain barrier), and indirect impacts caused by
165 pro-inflammatory cytokine levels but also some genetic polymorphisms [23].

166 Very few studies have assessed the impact of post-traumatic stress symptoms on cognition in
167 cancer patients. Hermelink *et al.* showed that before any treatment, breast cancer patients may have
168 cognitive deficiency caused by post-traumatic stress related to cancer [24]. A second study of these
169 authors found that cognitive dysfunction in breast cancer survivors was mediated by cancer-related
170 post-traumatic stress (n=226) [12]. Our results were in lines with these previous ones. Using a
171 validated self-report questionnaire and a large sample (n=1393), we found that post-traumatic stress
172 symptoms were strongly associated with cognitive complaints among breast cancer survivors. The
173 odds that participants reported cognitive disorders was between 1.57 and 2.69 higher when they also
174 reported significant post-traumatic stress symptoms. Stressful exposures like disease may block the
175 neurogenesis of the hippocampus, which is strictly related to memory, perhaps due to altered
176 expression of the GABA-A receptors involved in the development of pathological anxiety and
177 various mood disorders [25].

178 Cognitive difficulties were greater in participants using psychotropic treatments. Furthermore,
179 self-reported sleep difficulties were strongly associated with cognitive complaints. We found that
180 the odds of reporting cognitive complaints was between 1.47 and 3.95 higher when sleep difficulties
181 were reported. This finding is in line with previous studies [10]. Sleep disturbance is known to be a
182 major factor of cognitive decline [26] and may be improved by medicinal or para-medical
183 interventions. Indeed, most current pharmaceutical approaches tend only to improve symptoms
184 temporarily without treating the underlying etiologies. Exercise and behavioral interventions are
185 increasingly effective in managing chronic symptoms and possibly in treating an underlying cause
186 [27].

187 After adjustments, pre-existing knowledge about chemotherapy-associated cognitive
188 dysfunction was associated with cognitive complaints in the model with endocrine therapy. Clear
189 reliable information and reassurance could therefore make it possible to reduce the risk for patients
190 who are worried about this, since they had made inquiries beforehand. However, patients should
191 receive the appropriate type of information so that they are not unduly worried. In fact, in a
192 previous study, simple information about the relationship between cognitive problems and
193 chemotherapy may have impacted patients' cognitive problems negatively and reduced their
194 cognitive performance, particularly in patients who had previous experience of chemotherapy [28].

195 In some studies, younger participants had more cognitive complaints than older patients,
196 perhaps due to the fact that older patients did not associate their cognitive complaints with cancer
197 treatment but rather with normal aging [5,21]. Moreover, younger patients are often well informed
198 thanks to new information media such as the Internet. Life cycle and cognitive challenges (due to
199 family or work) could be also associated with younger patients, thus, younger patients may note
200 more issues with cognitive changes.

201 The use of endocrine therapy was also strongly associated with current cognitive complaints in
202 the univariable analysis. However, a significant relationship was not found after multivariable
203 correction. The role of endocrine therapy is still debated [22]. Some studies have shown endocrine
204 therapy to have detrimental effects on some neuropsychological tests [30–32]. Indeed, the role of
205 oestrogens in neuro-protection and cognitive functioning is now well known [33]. However, the
206 effects differ depending on the drug class, which was not specified in our survey. For example,
207 tamoxifen was associated with worse neuropsychological impairment, whereas exemestane was not
208 [34].

209 In our study, participants with cognitive complaints were more on sick leave, a side-effect that
210 has an impact on work resumption [35]. Survivors may be on sick leave due to cognitive
211 impairment, but failure to return to work may also increase cognitive complaints. In a recent study,
212 Von Ah *et al.* showed that PCI was associated with poorer work ability [36]. Work means a return to
213 the usual activities of life, so early rehabilitation can help to limit the cognitive impairment of cancer
214 survivors.

215 In contrast with some publications, physical activity was not associated with cognitive
216 complaints in this present study [5,14]. We hypothesized that participants with current cognitive
217 complaints were more often on sick leave, and so could practice few activity due to current cancer
218 treatments.

219 Our study has some limitations. First, it was a web-based survey and voluntary nature of the
220 participation process may have created a selection bias. Indeed, patients with cognitive difficulties
221 were more likely to answer this survey, which may have led to an overestimation of the number of
222 participants with complaints. Furthermore, the participants may not be representative of the usual
223 population of cancer survivors. In fact, breast cancer survivors who participate in social networks
224 may have a particular (especially socio-demographic) profile. Then, we did not have a control group.
225 Finally, we explored the cognitive complaints of participants at a specific point in time, so the time
226 between the end of treatment and the survey was not the same for all participants.

227 4. Materials and Methods

228 4.1. Procedure

229 The procedure of this web-based survey is described elsewhere [14]. Participants were enrolled
230 through the national cancer patient network, called “Seintinelles”, from 10-2016 to 10-2017. The
231 previous article probed cognitive side-effects with the question: “Have you (had) memory,
232 concentration, finding words or other cognitive difficulties during or after cancer treatments?” [14].
233 These results included cognitive complaints experienced (current at the time of the study or past
234 experience). The present study focused on the analysis of current and significant cognitive
235 complaints during survey participation using the validated self-report questionnaire FACT-Cog
236 based on the 7 last days [15].

237 4.2. Participants

238 Eligible participants were French adult cancer survivors who had finished their curative
239 treatment (participation was possible if endocrine therapy was ongoing) [14]. The exclusion criteria
240 were history of progressive neurological or psychiatric disease and drug abuse. All participants gave
241 their consent on the survey website.

242 The study was approved by the French Advisory Committee on treatment of research
243 information (file N°16.027, approved the 13 January 2016) and the Data Protection Agency
244 (authorization DR-2016-2016-340, 21 July 2016). For this single-center observational study according
245 to French legislation in 2016, no ethic committee approval is needed. Only the approval for the
246 processing of personal data was needed by the French Advisory Committee on treatment of research
247 information and the Data Protection Agency.

248 As they constituted the large majority of participants and in order to homogenize the study
249 population, we only included patients treated for breast cancer in the present paper (n=1393, 87%).

250 4.3. Assessment

251 The variables which were collected included demographic variables (age, education level,
252 marital and employment status, BMI, history of neurological disease), lifestyle characteristics (sleep
253 difficulties, physical activity, frequency of psychotropic treatments) and cancer-related
254 characteristics (metastatic status, cancer treatments, time since the end of curative treatment except
255 endocrine therapy). Pre-existing knowledge about chemotherapy-associated cognitive problems was
256 also evaluated. Participants performed four self-report questionnaires.

257 The FACT-Cog is a self-report questionnaire with 37 items. It assesses cognitive complaints
258 over the last seven days [15,37]. The FACT-Cog is the only self-report measure specific to cancer
259 patients' cognitive function that has been validated in French. The patient has to indicate how often
260 the situation occurred during the last seven days. The higher the score, the lower the cognitive
261 complaints. The FACT-Cog includes four subscales: Perceived Cognitive Impairments (PCI),
262 Comments from Others (Oth), Perceived Cognitive Abilities (PCA) and impact on Quality of Life
263 (QoL).

264 The Impact of Event Scale-Revised (IES-R) is a 22-item self-report measure of post-traumatic
265 stress symptoms. Symptoms related to cancer were assessed during the last seven days [38].
266 Significant post-traumatic stress symptoms were defined by a score equal to or greater than 33 [39].

267 The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) is a 13-item measure
268 that asks respondents to rate symptoms of fatigue during the last seven days [40]. Higher scores
269 reflect lower fatigue. A significant fatigue was defined by a score lower than 37 [41].

270 The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) is a 14 item self-report scale [42] validated
271 in French for cancer patients [43]. It includes seven items on anxiety assessed during the last seven
272 days (HADS-anxiety) and seven on depression during the last seven days (HADS-depression).
273 Significant anxiety symptoms were defined by a score equal to or greater than 11 and significant
274 depression symptoms were defined by a score equal to or greater than 11.

275 4.4. Statistical analysis

276 For the present study, the PCI score was chosen to define current cognitive complaints because
277 it was the most used of the four FACT-cog subscales as a primary outcome of cognitive complaints
278 in previous studies [22] and can be considered as a separate score from the other scales [44].

279 More precisely, current and significant cognitive complaints were defined by a response "Yes"
280 to the following question ("Have you (had) memory, concentration, finding words or other cognitive
281 difficulties during or after cancer treatments?") and by PCI significant cognitive complaints at the
282 time of the survey according to normative data based on age (operationally defined as ratings \leq 10th
283 percentile of the PCI scores) [45].

284 Descriptive statistics were generated for all questionnaires. Participants, treatments and other
285 socio-demographic characteristics were compared between survivors who had current cognitive

286 complaints and who did not. We used the standard Chi-squared test (Fisher's exact test when
287 appropriate), ANOVA or the Wilcoxon–Kruskal–Wallis tests.

288 Three multivariable logistic regressions models were run to compute the odds ratios (OR) of
289 cognitive complaints and their 95% confidence intervals (CI) [46]. In the first model, we adjusted on
290 all covariates included in the multivariable model of the previous manuscript [14] in order to
291 compare the OR precisely between the two studies. The list of covariates included: chemotherapy
292 (yes; no), post-cancer curative treatment time (≤ 1 years; 1-3 years; ≥ 3 years), metastatic status (yes;
293 no), age (21-44; 45-64; $>$ or = 65years), employment status (employed (full-time or part-time); sick
294 leave; student or retired; unemployment; other), education level (low; middle; high), self-reported
295 sleep difficulties (never; sometimes; often), frequency of psychotropic treatments (never; < 1 /month;
296 ≥ 1 /month and < 1 /week; ≥ 1 /week), physical activity (none or $<$ once a week; once a week; twice a
297 week; $>$ or = 3 times a week), and pre-existing knowledge about chemotherapy-associated cognitive
298 problems (yes; no).

299 The second multivariable model also included post-traumatic stress symptoms through the
300 IES-R (yes; no). We focused on post-traumatic stress because few studies have studied its
301 relationship with cognitive complaints [24]. We therefore chose not to include anxiety, depression or
302 fatigue in our multivariable models since these variables are highly associated with each other, and
303 also with post-traumatic stress symptoms.

304 The third model included endocrine therapy (never; former; current) rather than chemotherapy.

305 To minimize the risk of false-positive results, only associations with a p-value ≤ 0.01 were
306 considered as statistically significant.

307 The Bayesian information criterion was used to compare the model fit. All statistical analyses
308 were performed using STATA version 15 (Stata Corp, College Station, TX).

309 5. Conclusions

310 Overall, one in two patients reported cognitive complaints. These were strongly associated with
311 chemotherapy but also with multiple modifiable risk factors such as post-traumatic stress, anxiety,
312 depression and sleep difficulties. Identifying subjects at risk could therefore make it possible to
313 manage these factors in order to reduce cognitive complaints and to set up appropriate care, thus
314 limiting the cognitive difficulties of these patients and their impact on quality of life.

315 **Supplementary Materials:** The following are available online at www.mdpi.com/xxx/s1,

316 **Table S1:** Relationships between FACT-Cog subscales and demographic, clinical, psychological and lifestyle
317 characteristics

Mean (SD)	PCI	p	PCA	p	Oth	p	QoL	p
Age in years								
21-44	46.3 (16.2)	<0.001	14.9 (5.7)	<0.001	14.2 (2.6)	<0.001	8.5 (4.6)	<0.001
45-64	47.8 (15.6)		15.5 (5.6)		14.3 (2.7)		8.6 (4.7)	
> or = 65	55.1 (12.1)		17.7 (5.2)		15.2 (1.9)		11.5 (4.0)	
BMI								
Insufficient	46.2 (15.7)	0.4902	15.1 (5.7)	0.4364	14.4 (2.3)	0.9404	8.7 (4.8)	0.2189
Normal	48.5 (15.7)		15.7 (5.6)		14.4 (2.6)		9.0 (4.7)	
Overweight	48.1 (15.4)		15.5 (5.4)		14.4 (2.4)		8.9 (4.7)	
Obesity	46.9 (15.9)		15.1 (5.9)		14.3 (2.8)		8.1 (4.8)	
Education level								
Low	50.4 (16.4)	0.3826	15.5 (6.6)	0.065	14.8 (2.5)	0.1537	9.7 (5.0)	0.3893
Middle	47.7 (15.2)		14.9 (5.4)		14.3 (2.7)		8.7 (4.6)	
High	48.2 (15.8)		15.8 (5.6)		14.4 (2.5)		8.8 (4.8)	
Employment								
Full-time or part-time	48.3 (15.6)	<0.001	15.8 (5.7)	<0.001	14.4 (2.4)	<0.001	8.8 (4.6)	<0.001
Sick leave	42.1 (15.8)		13.5 (4.8)		13.6 (3.2)		7.3 (4.4)	
Student, retired	53.1 (13.8)		16.9 (5.2)		15.0 (1.9)		10.8 (4.4)	
Unemployment	43.2 (16.8)		14.1 (5.9)		13.2 (3.9)		7.0 (4.7)	
Other	46.7 (15.5)		15.0 (6.1)		14.4 (2.5)		8.0 (4.9)	
Married/partnered								
No	48.0 (16.2)	0.8921	15.6 (5.8)	0.8761	14.4 (2.8)	0.0557	8.7 (4.9)	0.5222
Yes	48.1 (15.4)		15.6 (5.6)		14.4 (2.5)		8.9 (4.7)	
Self-reported sleep difficulties								
Never	54.0 (15.7)	<0.001	17.8 (6.6)	<0.001	14.8 (2.2)	<0.001	10.5 (5.0)	<0.001
Sometimes	51.1 (14.6)		16.5 (5.6)		14.7 (2.2)		9.9 (4.5)	
Often	45.7 (15.8)		14.8 (5.4)		14.1 (2.8)		8.0 (4.6)	
Physical activity								
None or < once a week	48.1 (15.8)	0.7645	15.7 (5.8)	0.1888	14.5 (2.3)	0.5247	8.8 (4.7)	0.5876
Once a week	48.8 (14.7)		15.2 (5.5)		14.3 (2.6)		8.7 (4.7)	
Twice a week	47.4 (15.6)		15.2 (5.4)		14.3 (2.7)		8.7 (4.5)	
> or = 3 times a week	48.4 (16.1)		16.1 (5.7)		14.3 (2.7)		9.2 (5.0)	
Frequency of psychotropic treatments								
Never	50.2 (15.1)	<0.001	16.2 (5.6)	<0.001	14.6 (2.4)	0.0017	9.6 (4.6)	<0.001
< 1/month	44.9 (14.9)		14.6 (4.9)		14.3 (2.4)		8.0 (4.6)	
> 1/month and < 1/week	45.9 (15.3)		14.9 (5.4)		14.1 (2.9)		7.9 (4.4)	
> 1/week	42.8 (16.7)		13.8 (5.7)		13.8 (3.2)		6.9 (4.6)	
History of neurological disease								
No	48.1 (15.6)	0.8374	15.6 (5.6)	0.989	14.4 (2.6)	0.5945	8.8 (4.7)	0.071
Yes	47.9 (15.6)		15.4 (6.3)		14.5 (2.0)		8.7 (4.8)	
Cancer-related cognitive complaints¹								
No	60.4 (11.0)	<0.001	20.0 (5.3)	<0.001	15.5 (1.5)	<0.001	13.0 (3.7)	<0.001
Yes	44.3 (14.9)		14.2 (5.0)		14.1 (2.7)		7.6 (4.2)	
Pre-existing knowledge²								
No	48.9 (15.3)	0.0268	15.7 (5.6)	0.3053	14.4 (2.5)	0.622	9.1 (4.7)	0.0066
Yes	46.9 (16.0)		15.3 (5.6)		14.3 (2.7)		8.4 (4.8)	

Postcancer curative treatment time								
< or = 1 y	45.9 (15.0)	<0.001	15.1 (5.3)	0.0867	14.2 (2.6)	0.1215	8.6 (4.4)	0.2856
1-3 y	47.8 (16.3)		15.6 (5.7)		14.4 (2.6)		8.9 (4.7)	
> or = 3 y	49.5 (15.3)		15.8 (5.8)		14.5 (2.5)		9.0 (4.9)	
Cancer without metastasis								
Yes	48.3 (15.7)	0.0743	15.6 (5.7)	0.1945	14.4 (2.6)	0.5765	8.9 (4.8)	0.2894
No	46.5 (14.7)		14.9 (5.3)		14.4 (2.2)		8.4 (4.4)	
Chemotherapy								
No	51.6 (15.0)	<0.001	16.7 (5.6)	<0.001	14.7 (2.2)	0.0042	9.7 (4.6)	<0.001
Yes	47.0 (15.7)		15.2 (5.6)		14.3 (2.7)		8.6 (4.7)	
Targeted therapy								
No	48.1 (15.6)	0.8957	15.6 (5.6)	0.9018	14.4 (2.5)	0.5844	8.8 (4.7)	0.5668
Yes	48.0 (15.9)		15.4 (5.7)		14.0 (3.1)		9.0 (5.2)	
Endocrine therapy								
No	48.7 (16.1)	0.3013	15.6 (6.0)	0.9376	14.4 (2.6)	0.6037	9.2 (4.8)	0.0854
Yes	47.9 (15.5)		15.6 (5.5)		14.4 (2.6)		8.7 (4.7)	
Endocrine therapy								
Never	48.7 (16.1)	0.0404	15.6 (6.0)	0.4425	14.4 (2.6)	0.2545	9.2 (4.8)	0.1535
Former	50.1 (13.9)		15.9 (5.3)		14.6 (2.3)		8.9 (4.8)	
Current	47.2 (15.9)		15.4 (5.5)		14.3 (2.7)		8.6 (4.7)	
HADS anxiety								
Yes	42.1 (15.5)	<0.001	13.5 (5.0)	<0.001	13.6 (3.1)	<0.001	6.8 (4.3)	<0.001
No	51.2 (14.8)		16.6 (5.6)		14.8 (2.2)		9.9 (4.6)	
HADS depression								
Yes	35.3 (15.7)	<0.001	11.2 (4.7)	<0.001	13.1 (3.3)	<0.001	5.2 (4.0)	<0.001
No	49.4 (15.0)		16.0 (5.5)		14.5 (2.5)		9.2 (4.6)	
Fatigue (FACIT-F)								
Yes	29.8 (15.4)	<0.001	11.2 (4.5)	<0.001	12.2 (3.9)	<0.001	3.6 (3.3)	<0.001
No	49.8 (14.6)		16.0 (5.6)		14.6 (2.3)		9.3 (4.5)	
Post-traumatic stress symptoms (IES-R)								
Yes	41.1 (15.4)	<0.001	13.2 (4.9)	<0.001	13.3 (3.2)	<0.001	6.4 (4.2)	<0.001
No	50.8 (14.9)		16.5 (5.6)		14.8 (2.2)		9.8 (4.6)	

318 (In bold in the table: significant results)

319 ¹Self-report cancer-related cognitive complaints through the following question, “Have you (had) memory,
320 concentration, findings words or other cognitive difficulties during of after cancer treatments?”

321 ²Pre-existing knowledge about chemotherapy-associated cognitive problems

322 (Abbreviations = FACT-Cog: Functional assessment of cancer therapy-cognitive function; PCI: Perceived
323 Cognitive Impairments; PCA: Perceived Cognitive Abilities; Oth: Comments From Others; QoL: impact on
324 Quality of Life; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; IES-R: The Impact of Event Scale-Revised;
325 FACIT-F: The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue.)

326 **Author Contributions:** Conceptualization, M.L. and F.J.; methodology, I.L.; software, I.L.; validation, C.B., M.L.
327 and F.J.; formal analysis, I.L.; investigation, M.L.; resources, L.T.; data curation, I.L.; writing—original draft
328 preparation, C.B.; writing—review and editing, M.L., I.L., B.C., X.H., L.T., G.B.; visualization, C.B.; supervision,
329 F.J.; project administration, J.M.G.; funding acquisition, M.L. All authors have read and agreed to the published
330 version of the manuscript

331 **Funding:** This research received external funding from Cancéropôle Nord-Ouest.

332 **Acknowledgments:** Cancéropôle Nord-Ouest, Les Seintinelles, all participants.

333 **Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

334 **References:**

- 335 1. Kim, H.; Jung, S.; Kim, H.; Abraham, I. Systematic review of longitudinal studies on chemotherapy-associated
336 subjective cognitive impairment in cancer patients. *Psycho-Oncology* **2020**, *29*, 617–631, doi:10.1002/pon.5339.
- 337 2. Hutchinson, A.D.; Hosking, J.R.; Kichenadasse, G.; Mattiske, J.K.; Wilson, C. Objective and subjective cognitive
338 impairment following chemotherapy for cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews* **2012**, *38*, 926–934,
339 doi:10.1016/j.ctrv.2012.05.002.
- 340 3. Von Ah, D.; Habermann, B.; Carpenter, J.S.; Schneider, B.L. Impact of perceived cognitive impairment in breast
341 cancer survivors. *European Journal of Oncology Nursing* **2013**, *17*, 236–241, doi:10.1016/j.ejon.2012.06.002.
- 342 4. Nieuwenhuijsen, K.; de Boer, A.; Spelten, E.; Sprangers, M.A.G.; Verbeek, J.H.A.M. The role of neuropsychological
343 functioning in cancer survivors' return to work one year after diagnosis. *Psycho-Oncology* **2009**, *18*, 589–597,
344 doi:10.1002/pon.1439.
- 345 5. Myers, J.S.; Wick, J.A.; Klemp, J. Potential factors associated with perceived cognitive impairment in breast cancer
346 survivors. *Support Care Cancer* **2015**, *23*, 3219–3228, doi:10.1007/s00520-015-2708-7.
- 347 6. Janelins, M.C.; Kohli, S.; Mohile, S.G.; Usuki, K.; Ahles, T.A.; Morrow, G.R. An Update on Cancer- and
348 Chemotherapy-Related Cognitive Dysfunction: Current Status. *Seminars in Oncology* **2011**, *38*, 431–438,
349 doi:10.1053/j.seminoncol.2011.03.014.
- 350 7. Vandebossche, S.; Fery, P.; Razavi, D. Altérations cognitives et cancer du sein : une revue critique de la littérature.
351 *Bulletin du Cancer* **2009**, *96*, 239–248, doi:10.1684/bdc.2008.0818.
- 352 8. Ahles, T.A.; Root, J.C. Cognitive Effects of Cancer and Cancer Treatments. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **2018**, *14*, 425–
353 451, doi:10.1146/annurev-clinpsy-050817-084903.
- 354 9. Janelins, M.C.; Heckler, C.E.; Peppone, L.J.; Kamen, C.; Mustian, K.M.; Mohile, S.G.; Magnuson, A.; Kleckner,
355 I.R.; Guido, J.J.; Young, K.L.; et al. Cognitive Complaints in Survivors of Breast Cancer After Chemotherapy
356 Compared With Age-Matched Controls: An Analysis From a Nationwide, Multicenter, Prospective Longitudinal
357 Study. *JCO* **2017**, *35*, 506–514, doi:10.1200/JCO.2016.68.5826.
- 358 10. Von Ah, D.; Tallman, E.F. Perceived Cognitive Function in Breast Cancer Survivors: Evaluating Relationships With
359 Objective Cognitive Performance and Other Symptoms Using the Functional Assessment of Cancer
360 Therapy—Cognitive Function Instrument. *Journal of Pain and Symptom Management* **2015**, *49*, 697–706,
361 doi:10.1016/j.jpainsymman.2014.08.012.
- 362 11. Myers, J.S.; Wick, J.A.; Klemp, J. Potential factors associated with perceived cognitive impairment in breast cancer
363 survivors. *Support Care Cancer* **2015**, *23*, 3219–3228, doi:10.1007/s00520-015-2708-7.
- 364 12. Hermelink, K.; Bühner, M.; Scokopke, P.; Neufeld, F.; Kaste, J.; Voigt, V.; Münzel, K.; Wuerstein, R.; Ditsch, N.;
365 Hellerhoff, K.; et al. Chemotherapy and Post-traumatic Stress in the Causation of Cognitive Dysfunction in Breast
366 Cancer Patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **2017**, *109*, doi:10.1093/jnci/djx057.
- 367 13. Chapman, B.; Helmrath, S.; Derakshan, N. Perceived cognitive functioning and its influence on emotional
368 vulnerability in breast cancer. *Health Psychology Open* **2019**, *6*, 2055102919871666, doi:10.1177/2055102919871661.
- 369 14. Lange, M.; Licaj, I.; Clarisse, B.; Humbert, X.; Grellard, J.; Tron, L.; Joly, F. Cognitive complaints in cancer survivors
370 and expectations for support: Results from a web-based survey. *Cancer Medicine* **2019**, *8*, 2654–2663,
371 doi:10.1002/cam4.2069.
- 372 15. Joly, F.; Lange, M.; Rigal, O.; Correia, H.; Giffard, B.; Beaumont, J.L.; Clisant, S.; Wagner, L. French version of the
373 Functional Assessment of Cancer Therapy—Cognitive Function (FACT-Cog) version 3. *Supportive Care in Cancer*
374 **2012**, *20*, 3297–3305, doi:10.1007/s00520-012-1439-2.
- 375 16. Schmidt, J.E.; Beckjord, E.; Bovbjerg, D.H.; Low, C.A.; Posluszny, D.M.; Lowery, A.E.; Dew, M.A.; Nutt, S.; Arvey,

- 376 S.R.; Rechis, R. Prevalence of perceived cognitive dysfunction in survivors of a wide range of cancers: results from
377 the 2010 LIVESTRONG survey. *J Cancer Surviv* **2016**, *10*, 302–311, doi:10.1007/s11764-015-0476-5.
- 378 17. Bray, V.J.; Dhillon, H.M.; Vardy, J.L. Systematic review of self-reported cognitive function in cancer patients
379 following chemotherapy treatment. *J Cancer Surviv* **2018**, *12*, 537–559, doi:10.1007/s11764-018-0692-x.
- 380 18. Wefel, J.S.; Lenzi, R.; Theriault, R.L.; Davis, R.N.; Meyers, C.A. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant
381 chemotherapy in women with breast carcinoma: Results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer* **2004**,
382 *100*, 2292–2299, doi:10.1002/cncr.20272.
- 383 19. Collins, B.; MacKenzie, J.; Tasca, G.A.; Scherling, C.; Smith, A. Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer
384 patients: a dose-response study: Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients. *Psycho-Oncology* **2013**,
385 *22*, 1517–1527, doi:10.1002/pon.3163.
- 386 20. Collins, B.; Mackenzie, J.; Stewart, A.; Bielajew, C.; Verma, S. Cognitive effects of chemotherapy in
387 post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psycho-Oncology* **2009**, *18*, 134–143,
388 doi:10.1002/pon.1379.
- 389 21. Biglia, N.; Bounous, V.E.; Malabaila, A.; Palmisano, D.; Torta, D.M.E.; D’Alonzo, M.; Sismondi, P.; Torta, R.
390 Objective and self-reported cognitive dysfunction in breast cancer women treated with chemotherapy: a prospective
391 study: Chemotherapy-induced cognitive dysfunction. *European Journal of Cancer Care* **2012**, *21*, 485–492,
392 doi:10.1111/j.1365-2354.2011.01320.x.
- 393 22. Wagner, L.I.; Gray, R.J.; Sparano, J.A.; Whelan, T.J.; Garcia, S.F.; Yanez, B.; Tevaarwerk, A.J.; Carlos, R.C.; Albain,
394 K.S.; Olson, J.A.; et al. Patient-Reported Cognitive Impairment Among Women With Early Breast Cancer Randomly
395 Assigned to Endocrine Therapy Alone Versus Chemoendocrine Therapy: Results From TAILORx. *JCO* **2020**,
396 JCO.19.01866, doi:10.1200/JCO.19.01866.
- 397 23. Castel, H.; Denouel, A.; Lange, M.; Tonon, M.-C.; Dubois, M.; Joly, F. Biomarkers Associated with Cognitive
398 Impairment in Treated Cancer Patients: Potential Predisposition and Risk Factors. *Front. Pharmacol.* **2017**, *8*,
399 doi:10.3389/fphar.2017.00138.
- 400 24. Hermelink, K.; Voigt, V.; Kaste, J.; Neufeld, F.; Wuerstlein, R.; Buhner, M.; Munzel, K.; Rjosk-Dendorfer, D.;
401 Grandl, S.; Braun, M.; et al. Elucidating Pretreatment Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients: The Impact of
402 Cancer-related Post-traumatic Stress. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* **2015**, *107*, djv099–djv099,
403 doi:10.1093/jnci/djv099.
- 404 25. Earnheart, J.C.; Schweizer, C.; Crestani, F.; Iwasato, T.; Itoharu, S.; Mohler, H.; Luscher, B. GABAergic Control of
405 Adult Hippocampal Neurogenesis in Relation to Behavior Indicative of Trait Anxiety and Depression States. *Journal*
406 *of Neuroscience* **2007**, *27*, 3845–3854, doi:10.1523/JNEUROSCI.3609-06.2007.
- 407 26. Leng, Y.; McEvoy, C.T.; Allen, I.E.; Yaffe, K. Association of Sleep-Disordered Breathing With Cognitive Function
408 and Risk of Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol* **2017**, *74*, 1237,
409 doi:10.1001/jamaneurol.2017.2180.
- 410 27. Palesh, O.; Scheiber, C.; Kesler, S.; Mustian, K.; Koopman, C.; Schapira, L. Management of side effects during and
411 post-treatment in breast cancer survivors. *Breast J* **2018**, *24*, 167–175, doi:10.1111/tbj.12862.
- 412 28. Schagen, S.B.; Das, E.; Vermeulen, I. Information about chemotherapy-associated cognitive problems contributes to
413 cognitive problems in cancer patients: Priming cognitive problems. *Psycho-Oncology* **2012**, *21*, 1132–1135,
414 doi:10.1002/pon.2011.
- 415 29. Lange, M.; Hardy-Léger, I.; Licaj, I.; Pistilli, B.; Rigal, O.; Le Fel, J.; Lévy, C.; Capel, A.; Coutant, C.; Meyer, J.; et al.
416 Cognitive impairment in breast cancer patients before surgery: results from a CANTO cohort subgroup. *Cancer*
417 *Epidemiol Biomarkers Prev* **2020**, cebp.0346.2020, doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-0346.

- 418 30. Ganz, P.A.; Petersen, L.; Castellon, S.A.; Bower, J.E.; Silverman, D.H.S.; Cole, S.W.; Irwin, M.R.; Belin, T.R.
419 Cognitive Function After the Initiation of Adjuvant Endocrine Therapy in Early-Stage Breast Cancer: An
420 Observational Cohort Study. *JCO* **2014**, *32*, 3559–3567, doi:10.1200/JCO.2014.56.1662.
- 421 31. Underwood, E.A.; Jerzak, K.J.; Lebovic, G.; Rochon, P.A.; Elser, C.; Pritchard, K.I.; Tierney, M.C. Cognitive effects
422 of adjuvant endocrine therapy in older women treated for early-stage breast cancer: a 1-year longitudinal study.
423 *Support Care Cancer* **2019**, *27*, 3035–3043, doi:10.1007/s00520-018-4603-5.
- 424 32. Underwood, E.A.; Rochon, P.A.; Moineddin, R.; Lee, P.E.; Wu, W.; Pritchard, K.I.; Tierney, M.C. Cognitive sequelae
425 of endocrine therapy in women treated for breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* **2018**, *168*, 299–
426 310, doi:10.1007/s10549-017-4627-4.
- 427 33. Galea, L.A.M.; Frick, K.M.; Hampson, E.; Sohrabji, F.; Choleris, E. Why estrogens matter for behavior and brain
428 health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **2017**, *76*, 363–379, doi:10.1016/j.neubiorev.2016.03.024.
- 429 34. Schilder, C.M.; Seynaeve, C.; Beex, L.V.; Boogerd, W.; Linn, S.C.; Gundy, C.M.; Huizenga, H.M.; Nortier, J.W.; van
430 de Velde, C.J.; van Dam, F.S.; et al. Effects of Tamoxifen and Exemestane on Cognitive Functioning of
431 Postmenopausal Patients With Breast Cancer: Results From the Neuropsychological Side Study of the Tamoxifen and
432 Exemestane Adjuvant Multinational Trial. *JCO* **2010**, *28*, 1294–1300, doi:10.1200/JCO.2008.21.3553.
- 433 35. Boykoff, N.; Moieni, M.; Subramanian, S.K. Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact
434 on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv* **2009**, *3*, 223, doi:10.1007/s11764-009-0098-x.
- 435 36. Von Ah, D.; Storey, S.; Crouch, A. Relationship between self-reported cognitive function and work-related outcomes
436 in breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* **2018**, *12*, 246–255, doi:10.1007/s11764-017-0664-6.
- 437 37. Wagner, L.I. & Sweet, Jerry & Butt, Zeeshan & Lai, JS & Cella, D. Measuring patient self-reported cognitive
438 function: Development of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Cognitive Function Instrument. *J Support*
439 *Oncol.* **7**. W32-W39. **2009**.
- 440 38. Brunet, A.; St-Hilaire, A.; Jehel, L.; King, S. Validation of a French Version of the Impact of Event Scale-Revised.
441 *Can J Psychiatry* **2003**, *48*, 56–61, doi:10.1177/070674370304800111.
- 442 39. Creamer, M.; Bell, R.; Failla, S. Psychometric properties of the Impact of Event Scale—Revised. *Behaviour Research*
443 *and Therapy* **2003**, *41*, 1489–1496, doi:10.1016/j.brat.2003.07.010.
- 444 40. Yellen, S.B.; Cella, D.F.; Webster, K.; Blendowski, C.; Kaplan, E. Measuring fatigue and other anemia-related
445 symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *Journal of Pain and*
446 *Symptom Management* **1997**, *13*, 63–74, doi:10.1016/S0885-3924(96)00274-6.
- 447 41. Cleeland, Charles and Wang, Xin Measuring and understanding fatigue. *ONCOLOGY vol 13* 1999, 91–97.
- 448 42. Zigmond, A.S.; Snaith, R.P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand* **1983**, *67*, 361–370,
449 doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
- 450 43. Razavi, D.; Delvaux, N.; Farvacques, C.; Robaye, E. Screening for Adjustment Disorders and Major Depressive
451 Disorders in Cancer In-Patients. *Br J Psychiatry* **1990**, *156*, 79–83, doi:10.1192/bjp.156.1.79.
- 452 44. Lai, J.-S.; Wagner, L.I.; Jacobsen, P.B.; Cella, D. Self-reported cognitive concerns and abilities: two sides of one
453 coin?: Cognitive concerns versus cognitive abilities. *Psycho-Oncology* **2014**, *23*, 1133–1141, doi:10.1002/pon.3522.
- 454 45. Lange, M.; Heutte, N.; Morel, N.; Eustache, F.; Joly, F.; Giffard, B. Cognitive complaints in cancer: The French
455 version of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Cognitive Function (FACT-Cog), normative data from a
456 healthy population. *Neuropsychological Rehabilitation* **2016**, *26*, 392–409, doi:10.1080/09602011.2015.1036890.
- 457 46. Hidalgo, B.; Goodman, M. Multivariate or Multivariable Regression? *Am J Public Health* **2013**, *103*, 39–40,
458 doi:10.2105/AJPH.2012.300897.
- 459



© 2020 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires, Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

TITRE DE LA THESE :

Plainte cognitive et facteurs psychologiques associés chez les patientes après un cancer du sein

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Les troubles cognitifs sont des effets indésirables courants chez les patients atteints de cancer. Identifier des sujets à risque permettrait de limiter leur impact. Nous avons voulu explorer la relation entre la plainte cognitive et les facteurs démographiques et psychologiques chez des patientes après traitement pour un cancer du sein. Grâce à une enquête en ligne, les participantes ont fait part de leurs troubles cognitifs actuels via le questionnaire FACT-Cog (Perceived Cognitive Impairment) et ont répondu à des questions sur leurs caractéristiques démographiques, leur mode de vie et les caractéristiques de leur cancer. L'anxiété, la dépression, la fatigue et le stress post-traumatique ont également été évalués. Nous avons utilisé des modèles de régression logistique multivariable pour explorer les relations entre la plainte cognitive et les facteurs socio-psychologiques. Parmi les 1393 participantes, 47,2%(n=657) présentaient une plainte cognitive. La chimiothérapie (OR=2,26,95%IC=1,67-3,05), l'âge(OR_{21-44 vs. >65}=0,14,95%IC=0,07-0,27), les troubles du sommeil(OR_{jamais vs. souvent}=2,41,95%IC=1,47-3,95), les traitements psychotropes(OR_{jamais vs. >1/semaine}=1,70,95%IC=1,23-2,36), le stress post-traumatique(OR=2,05,95%IC=1,57-2,69) et le statut professionnel(OR_{temps plein ou temps partiel vs. congé maladie}=1,64,95%IC=1,08-2,49) y étaient fortement associés. Dans cette vaste étude, environ la moitié des participantes rapportaient des troubles cognitifs, notamment après une chimiothérapie. Certains facteurs de risque doivent être détectés précocement pour prévenir les plaintes cognitives persistantes après le cancer: les troubles du sommeil ou le stress post-traumatique.

MOTS CLES : cancer du sein ; plaintes cognitives ; stress post-traumatique

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS:

Perceived cognitive impairment in breast cancer survivors and its relationship with psychological factors

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Cognitive complaints are common adverse effects in cancer patients. Identifying subjects at risk could make it possible to limit their impact. We aimed to explore the relationship between current cognitive complaints and demographic and psychological factors in a group of breast cancer survivors. Through an online survey, cancer survivors reported current cognitive complaints using the FACT-Cog questionnaire (Perceived Cognitive Impairment) and answered questions about their demographic, lifestyle and cancer-related characteristics. Anxiety, depression, fatigue and post-traumatic stress symptoms were also assessed. We used multivariable logistic regression models to explore the relationships between current cognitive complaints and social and psychological factors. Among the 1393 breast cancer survivors, 47.2% (n=657) had current cognitive complaints. Chemotherapy (OR=2.26, 95%CI=1.67-3.05), age (OR_{21-44 vs. >65} =0.14, 95%CI=0.07-0.27), sleep difficulties (OR_{never vs. often}=2.41, 95%CI=1.47-3.95), frequency of psychotropic treatments (OR_{never vs. >1/week}=1.70,95%CI=1.23-2.36), post-traumatic stress symptoms (OR=2.05, 95%CI=1.57-2.69) and employment status (OR_{full-time or part-time vs. sick leave}=1.64, 95%CI=1.08-2.49) were strongly associated with current cognitive complaints. In this large study, about half of breast cancer survivors reported cognitive complaints, particularly after chemotherapy. Some risk factors should be detected early to prevent persistent cognitive complaints after cancer: mainly sleep difficulties or post-traumatic stress symptoms.

KEY WORDS: breast cancer ; cognitive complaints ; post-traumatic stress