



# Les facteurs associés à l'évolution de la fatigue et de ses dimensions chez les patientes atteintes d'un cancer du sein invasif au cours des 2 ans suivant la chirurgie

Hélène Person

## ► To cite this version:

Hélène Person. Les facteurs associés à l'évolution de la fatigue et de ses dimensions chez les patientes atteintes d'un cancer du sein invasif au cours des 2 ans suivant la chirurgie. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. hal-01932283

**HAL Id: hal-01932283**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932283>**

Submitted on 23 Nov 2018

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2018

---

## **THÈSE**

Pour obtenir le grade de

### **DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Spécialité : Santé Publique et Médecine Sociale

par

**Hélène PERSON**

Le 26 janvier 2018

### **Les facteurs associés à l'évolution de la fatigue et de ses dimensions chez les patientes atteintes d'un cancer du sein invasif au cours des 2 ans suivant la chirurgie**

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Thierry CONROY

Président

Monsieur le Professeur Francis GUILLEMIN

Directeur de thèse

Madame le Docteur Nelly AGRINIER

Juge

Monsieur le Docteur Cédric BAUMANN

Juge

Madame le Docteur Christine ROTONDA

Membre invité

---

## Liste professeurs

---



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ de MÉDECINE  
NANCY

**Président de l'Université de Lorraine :**  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

### **Vice-doyens**

Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen  
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

### **Assesseurs :**

**Premier cycle :** Pr Guillaume GAUCHOTTE

**Deuxième cycle :** Pr Marie-Reine LOSSER

**Troisième cycle :** Pr Marc DEBOUVERIE

*Innovations pédagogiques :* Pr Bruno CHENUUEL

*Formation à la recherche :* Dr Nelly AGRINIER

*Affaires juridiques et Relations extérieures :* Dr Frédérique CLAUDOT

*Vie Facultaire et SIDES :* Pr Laure JOLY

*Relations Grande Région :* Pr Thomas FUCHS-BUDER

### **Chargés de mission**

*Bureau de docimologie :* Dr Guillaume VOGIN

*Commission de prospective facultaire :* Pr Pierre-Edouard BOLLAERT

*Orthophonie :* Pr Cécile PARIETTI-WINKLER

*PACES :* Dr Mathias POUSSEL

*Plan Campus :* Pr Bruno LEHEUP

*International :* Pr Jacques HUBERT

=====

### **DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

### **PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN -

Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU  
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD

Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT

Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

=====

## **PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE

Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### **42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Professeur Christo CHRISTOV

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### **43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### **44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUUEL - Professeur François MARCHAL

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### **45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### **2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### **46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

#### **1<sup>ère</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

#### **3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

#### **4<sup>ème</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Thérapeutique ; addictologie)**

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY  
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET  
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur associé Sophie SIEGRIST

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Docteure Chantal KOHLER

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie Cellulaire*)**

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIERE

**2<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteure Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation ; Médecine d'urgence*)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie*)**

Docteur Nicolas GIRERD

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Rhumatologie*)**

Docteure Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)**

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)**

Docteur Fabrice VANHUYSE

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)**



Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Elisabeth STEYER

**54<sup>ème</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

**7<sup>ème</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST

**19<sup>ème</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

**65<sup>ème</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

**66<sup>ème</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Cédric BERBE - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## **Remerciements**

## **A notre Président de Jury**

*Monsieur le Professeur Thierry CONROY*

Vous m'avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse et d'en juger le travail. Merci de l'intérêt que vous y avez porté et pour votre disponibilité.

Veillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

## **A notre Juge et Directeur de thèse**

*Monsieur le Professeur Francis GUILLEMIN*

Vous m'avez fait le grand honneur de me confier ce travail. C'est grâce à votre disponibilité qu'il a pu être réalisé. Ce fut un plaisir de vous avoir comme tuteur, votre enseignement et votre bienveillance resteront pour moi un exemple.

Veillez trouver dans ce travail, que j'espère à la hauteur de vos attentes, l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

## **A notre Directrice de thèse**

*Madame le Docteur Christine ROTONDA*

Je suis heureuse d'avoir pu bénéficier de votre enseignement dans le domaine de la santé publique, à travers le master et la thèse. Vos conseils judicieux, votre rigueur et votre engagement m'ont beaucoup enrichi et guideront à l'avenir mon raisonnement scientifique. Merci pour tout ce que vous m'avez apporté durant cette année qui fut intense et gratifiante.

Soyez assurée de toute mon estime et de toute ma reconnaissance.

## **A notre Juge**

*Madame le Docteur Nelly AGRINIER*

Je tiens à vous remercier très chaleureusement d'honorer mon travail de votre attention en acceptant de participer au jury de ma thèse. J'ai pu apprécier vos qualités de chercheuse et votre simplicité.

Je vous adresse mon profond respect et mes sincères remerciements.

## **A notre Juge**

*Monsieur le Docteur Cédric BAUMANN*

Je vous remercie du grand honneur que vous m'avez fait d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Vous aurez été là au début et à la fin de mon internat ! Je tenais à vous remercier du temps et de l'intérêt que vous avez toujours su me consacrer, et que vous avez porté à mon travail.

Soyez assuré de tout mon respect et de toute ma sympathie.

## A mes collègues

A Ben et ton humour inconnu, Ngoc-Ha et tes fous rires après une coupe de champagne, Yoann et tes talonnettes ... Et bien sûr, *Dieu* (*Il* se reconnaîtra). Toujours souriants, toujours le mot qu'il faut, je n'en aurais pas voulu d'autres pour accompagner mon internat !!

A Aurélie, Jonathan, Laurie, Margaux, Matthieu, Martin, Diane ... vous tous qui m'avez si gentiment accueillie dès le début, qui avez toujours su répondre à mes questions, m'accompagner dans mes orientations, et qui m'avez beaucoup appris sur notre spécialité !

A tous les collègues rencontrés au fil de mes années d'étude, je pense tout particulièrement à Eve, Joëlle (et tous ceux de l'INRS d'ailleurs !!), ainsi qu'à Manue !

A Caro, ma très chère Caro, amie et collègue le temps d'un semestre, pour nos innombrables pauses rue de la Forêt ... Tu méritais bien un petit paragraphe rien que pour toi !



## **A ma famille**

A mes parents, pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour toutes les frayeurs que j'ai pu vous donner ! Merci pour avoir toujours été là, et pour votre soutien infailible tout au long de mes études.

A mes frères, Tom et Luc, pour vos nombreux encouragements pour m'éviter une carrière de horseballeuse ! Merci à vous deux de m'avoir supporté tout au long de ces années. Vous êtes les meilleurs frères du monde.

A Leti, future Madame Person, pour l'amitié que tu m'as donné sans compter depuis qu'on se connaît. Et A Chloé et Léa, mes 2 petits rayons de soleil.

A Pierre et Quentin qui sont venus de loin, juste pour se moquer de moi en toge.

Je vous aime et je vous dédie cette thèse.

## A mes amis

A Cha, ma binôme de cœur, pour toutes nos aventures *#szigetagainpleaz*

A Clem, parce que la distance n'efface pas les liens *#girlpowder*

A Max, parce que le crocodile et les fugues à la maternelle ça nous a forgé le caractère ! *#crazychildhood*

A Voutss, pour toutes nos frasques depuis 15 ans *#almostcaught*

A Annabelle, parce que sans nos Ka, rien ne serait arrivé *#whitelove*

Aux copains de St Nic, parce que depuis les barrages à Miage, on a progressé ...  
Maintenant on chasse l'orang-outan au Yucatan *#jägerislife*

A Alice, ma coloc d'un jour coloc pour toujours *#youngforever*

A Elo, pour tous les malentendus qu'on aura encore *#runchickenrun*

A Cha, pour toujours tomber dans le panneau *#endlessgame*

A Ced, pour ses gaffes qui nous pimentent la vie *#elenamemepaspeur*

A Nadou, Del et Francis, mes derbygirls qui mettent autant le feu sur le track  
que sur la piste du 915 *#tropleswag*

A la team Be-Ban, qui a sauvé mon Noël *#teamweirdos*

A Clélia, ma voisine pour tout ce qu'on a encore à rattraper  
*#somanyucepmissed*

A Tom F, pour tous les cheveux blancs dont il m'a gracieusement paré  
*#neversaynever*

Aux copains de ballon, toujours prêts à taper la balle qu'il pleuve, vente ou  
neige ! Pour tous les apéros, bobos et rigolades *#hakavelaine*

Spéciale dédicace à la vodka qui m'accompagne depuis 13 ans, sans jamais me  
saouler.

## Serment

---



u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

## Valorisation scientifique

---

### Article :

Person H, Guillemin F, Conroy T, Velten M, Rotonda C. "Factors associated with the evolution of fatigue dimensions in patients with invasive breast cancer during the 2 years following surgery".  
*Soumis à la revue British Journal Cancer*

### Communication orale :

Factors associated with the evolution of fatigue dimensions in patients with invasive breast cancer during the 2 years following surgery – 4<sup>ème</sup> Journée d'Echanges sur la Recherche en Cancérologie en Lorraine – Nov 2017

## Table des matières

---

|                                 |    |
|---------------------------------|----|
| Liste professeurs .....         | 2  |
| Remerciements .....             | 8  |
| Serment .....                   | 17 |
| Valorisation scientifique ..... | 18 |
| Table des matières .....        | 19 |
| Liste des tableaux .....        | 21 |
| Liste des figures .....         | 22 |
| Abréviations .....              | 23 |

### INTRODUCTION

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| Contexte .....              | 24 |
| Objectifs de la thèse ..... | 24 |
| Plan .....                  | 25 |

### PREMIERE PARTIE : ÉTAT DES CONNAISSANCES

|                                                                         |           |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Le cancer du sein .....</b>                                          | <b>26</b> |
| Epidémiologie .....                                                     | 26        |
| Clinique .....                                                          | 27        |
| Traitements .....                                                       | 27        |
| Effets secondaires .....                                                | 27        |
| <b>La fatigue liée au cancer .....</b>                                  | <b>28</b> |
| Définition .....                                                        | 28        |
| Prévalence .....                                                        | 28        |
| Evolution des scores bruts .....                                        | 29        |
| Analyses de trajectoires .....                                          | 30        |
| <b>Les facteurs associés à la FLC - Analyse de la littérature .....</b> | <b>37</b> |
| Introduction .....                                                      | 37        |
| Méthodes .....                                                          | 38        |
| Résultats .....                                                         | 38        |
| Discussion .....                                                        | 67        |

## **SECONDE PARTIE : PROGRAMME DE RECHERCHE**

|                            |    |
|----------------------------|----|
| Synopsis en français ..... | 69 |
| Objectifs.....             | 69 |
| Méthodes .....             | 69 |
| Résultats .....            | 69 |
| Discussion .....           | 70 |
| Texte de l'article .....   | 72 |

## **TROISIÈME PARTIE : CONCLUSION ET PERSPECTIVES**

|                                |            |
|--------------------------------|------------|
| Rappel des résultats .....     | 86         |
| Conclusion .....               | 89         |
| Perspectives.....              | 90         |
| <b>Bibliographie.....</b>      | <b>92</b>  |
| <b>Permis d'imprimer .....</b> | <b>100</b> |

## Liste des tableaux

---

### Première partie

**Tableau 1.** Tableau récapitulatif des analyses de trajectoire

**Tableau 2A.** Examen détaillé des études sur la fatigue chez des patientes en cours de traitement pour un cancer du sein

**Tableau 2B.** Examen détaillé des études sur la fatigue chez des survivantes du cancer du sein

**Tableau 2C.** Variables associées à la FLC chez les patientes en cours de traitement

**Tableau 2D.** Variables associées à la FLC chez les SCS

### Seconde partie

**Tableau 3.** Données de l'inclusion sur les caractéristiques démographiques, cliniques et de personnalité des femmes ayant subi une intervention chirurgicale pour un cancer du sein (n = 459 avec le score MFI-20 [Multidimensional Fatigue Inventory] disponible)

**Tableau 4.** Caractéristiques démographiques et médicales associées à chaque trajectoire (3 à 5) des dimensions de fatigue chez 459 femmes atteintes d'un cancer du sein au cours des 2 années après leur chirurgie

### Troisième partie

**Tableau 5.** Les facteurs associés à la FLC dans ses différentes dimensions

## Liste des figures

---

### Première partie

**Figure 1.** Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein entre 1980 et 2012

**Figure 2.** Facteurs de risqué, prévalence, et trajectoires de la fatigue sévère après le traitement d'un cancer du sein : une méta-analyse avec 12 327 survivantes d'un cancer du sein

**Figure 3.** K-means clustering

**Figure 4a.** CAH clustering

**Figure 4b.** Dendrogramme

**Figure 5.** Analyse conjointe

**Figure 6.** Comparaison des différentes méthodes de trajectoires

**Figure 7.** Les études longitudinales chez les femmes en cours de traitement pour leur CS dans le temps

**Figure 8.** Les études longitudinales chez les SCS dans le temps

### Seconde partie

**Figure 9.** Flowchart des patients de l'étude

**Figure 10.** Scores moyens de fatigue (MFI-20)

**Figure 11.** Trajectoires de fatigue pour la fatigue générale et ses 4 dimensions chez 459 femmes atteintes d'un cancer du sein au cours des 2 années suivant la chirurgie



## Abréviations

---

BIC : Bayesian Information Criterion  
BFI : Brief Fatigue Inventory  
BFS : Bidimensional fatigue scale  
BMI : Body Mass Index  
CAH : Classification Hiérarchique Ascendante  
CI : Confidence Intervals  
CIS : Checklist Individual Strength  
CFS : Cancer Fatigue Scale  
CRP : Protéine C réactive  
CS : Cancer du Sein  
CT : Chimiothérapie  
EORTC QLQ-C30 : European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item QoL questionnaire  
EPO : Erythropoïétine  
FACIT-F : Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue  
FACT-F : FACT-fatigue  
FCS : Fatigue Catastrophizing Scale  
FLC : Fatigue Liée au Cancer  
FQ/FAQ/FAS : Fatigue Assessment Questionnaire/Scale  
FSI : Fatigue Symptom Inventory  
GCM : Growth Curve Modeling  
GMM : Growth Mixture Modeling  
HT : Hormonothérapie  
IL : Interleukine  
InCa : Institut National du Cancer  
LCGA : Latent Class Growth Analysis  
LFS : Lee Fatigue Scale – équivalent au VAS-F ou L-VAS  
LOT : Life Orientation Test  
MFI-20 : Multidimensional Fatigue Inventory  
MFSI-SF : Multidimensional Fatigue Symptom Inventory – short form  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
OR : Odds Ratio  
POMS-F : Profile of Mood States-Fatigue  
PFS : Piper Fatigue Scale Revised  
QdV : Qualité de Vie  
QoL : Quality of Life  
RSCL : Rotterdam Symptom Check List  
RT : Radiothérapie  
SCS : Survivantes du Cancer du Sein  
SDS : Symptom Distress Scale  
SF-36 vitality scale : Short-Form Survey  
SPHERE : The Somatic and Psychological HEalth REport  
STAI : State-Trait Anxiety Inventory  
TA : Tension artérielle  
VAS-F : Visual Analogue Scale for Fatigue

# INTRODUCTION

---

## Contexte

Le cancer du sein (CS) est le 2<sup>ème</sup> cancer le plus répandu dans le monde derrière le cancer du poumon, et représente également le cancer le plus fréquent chez les femmes, avec 1,67 million de nouveaux cas de cancer diagnostiqués en 2012 (25% de tous les cancers). En termes de mortalité, le cancer du sein est la 5<sup>ème</sup> cause de décès par cancer dans le monde (522 000 décès), derrière les cancers du poumon, du foie, de l'estomac et colo-rectal (1).

Les avancées considérables au niveau des traitements et un dépistage plus précoce ont amélioré le taux de survie de ces patientes, d'où une population croissante de femmes en longue rémission ou considérées guéries de cette pathologie.

Cependant, ces progrès s'accompagnent, revers de la médaille, d'effets secondaires persistants, liés à la maladie et au traitement (2,3). En effet, les traitements du CS restent lourds et complexes ; bien que l'administration concomitante de traitements symptomatiques ait amélioré la tolérance à ces traitements anti-cancéreux, des effets indésirables persistent, tels que la fatigue, la douleur ou la dépression (4,5). Les femmes en rémission représentant aujourd'hui une part considérable de la population française, ces effets collatéraux ne peuvent plus être négligés (6).

Les patientes atteintes du CS désignent la fatigue comme le symptôme chronique le plus fréquent et le plus pénible de tous. Cette fatigue a un impact considérable sur leur qualité de vie (QdV), freinant leur récupération fonctionnelle et psychologique pendant les traitements, ainsi qu'à plus long terme. Malgré son lourd impact sur la vie de ces femmes, la fatigue liée au cancer reste sous-traitée, étant considérée normale par les patientes et peu mesurée par les médecins. La littérature n'a encore démontré que peu de preuves scientifiques claires, tant sur l'évolution de cette fatigue au cours du temps, que sur les facteurs associés qui pourraient prédire son développement et sa persistance chez les survivantes du CS.

De plus, la fatigue liée au cancer est difficile à définir et à mesurer, de par sa latence et son absence de définition générale précise (peut être évaluée par de multiples questionnaires).

Dans ce contexte, nous avons mis en place une étude chez des femmes atteintes d'un CS invasif.

## Objectifs de la thèse

L'objectif principal de ce travail était d'étudier les facteurs associés à l'évolution de la fatigue dans ses différentes dimensions, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein invasif au cours des 2 ans qui ont suivi leur chirurgie mammaire.

Ce travail avait 2 objectifs spécifiques, qui étaient de d'identifier des trajectoires distinctes dans différentes dimensions de la fatigue (fatigue générale, fatigue physique, fatigue mentale, réduction d'activités et réduction de la motivation) avant, pendant et après le traitement du cancer du sein, puis d'explorer les caractéristiques démographiques, cliniques et de personnalité associées aux différents profils de fatigue alors observés.

## Plan

Cette thèse est structurée en trois parties :

La première partie de ce travail présentera la pathologie cancéreuse du sein, définira le concept de fatigue liée au cancer, et proposera une revue de la littérature sur les facteurs qui lui sont associés. En deuxième partie sera présentée l'étude réalisée. Le dernier chapitre de cette thèse se proposera de faire la synthèse et l'interprétation de l'ensemble des résultats de notre étude, et de discuter les perspectives qu'elle met en avant.

## PREMIERE PARTIE : ÉTAT DES CONNAISSANCES

### Le cancer du sein

#### Epidémiologie

En France, chez les femmes, le CS demeure depuis des années le cancer le plus fréquent, mais aussi le plus meurtrier.

En effet, le CS est le cancer le plus commun chez la femme en France, se situant nettement devant le cancer colorectal et le cancer du poumon. Il a vu son incidence augmenter considérablement de 1990 à 2005, avec la généralisation du dépistage précoce et le vieillissement progressif de la population. Puis une rupture de la tendance a été observée depuis 2005, due à la « saturation » du dépistage (lorsque tous les cas prévalents ont été découverts) et la diminution rapide de la prescription des traitements hormonaux de la ménopause (7). En 2015, le nombre de nouveaux cas de cancers du sein était estimé à 54 062, soit environ un tiers de l'incidence des cancers féminins (8).

L'effet convergent d'une plus grande précocité des diagnostics et des progrès thérapeutiques ont quant à eux nettement amélioré le taux de survie des patientes atteintes d'un CS : 87 % à 5 ans et 76 % à 10 ans. De plus en plus de femmes sont donc en longue rémission ou considérées guéries de cette pathologie (9).

Cependant, ce cancer reste la plus grande cause de mortalité par cancer chez les femmes, devant le cancer du poumon. La mortalité est restée relativement stable jusqu'aux alentours de 1995, puis a diminué significativement d'année en année, pour atteindre le chiffre de 11 913 décès par CS projetés en 2015 en France métropolitaine, soit 18,2% des décès par cancer chez la femme. L'âge médian au décès par CS chez les femmes en France estimé en 2015 est de 73 ans (8).

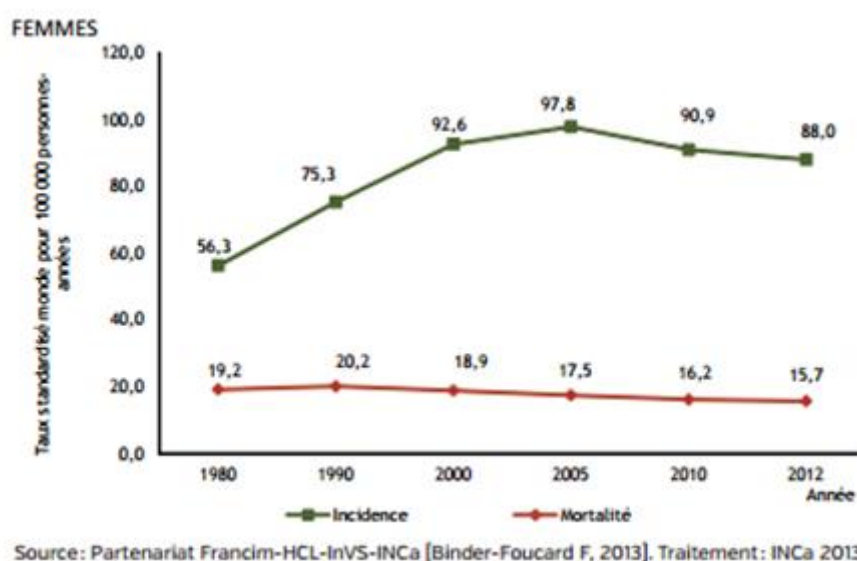


Figure 1. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein entre 1980 et 2012

## Clinique

Le CS est le plus souvent découvert lors de quatre occasions : soit lorsque la patiente découvre une anomalie au niveau du sein ou de l'aisselle, soit lors d'une consultation de dépistage, soit lors d'une consultation habituelle chez le gynécologue, ou enfin pendant la surveillance d'un premier CS.

Au cours d'un CS, de nombreux facteurs peuvent modifier la forme et la texture du sein. Il n'y a pas de symptômes caractéristiques, et les facteurs de risques sont nombreux : âge, cycle menstruel, grossesse, pilule contraceptive, hormones ... En revanche, certains signes doivent inciter à consulter rapidement, tels qu'une modification de la dimension ou de la forme d'un sein, une grosseur/boule dans un sein, un ganglion dur au niveau de l'aisselle, un écoulement par le mamelon, surtout sanglant, une modification de la pigmentation ou de la texture de la peau du sein ou de l'aréole, ou une rétraction irréversible du mamelon d'apparition récente (10).

## Traitements

Les traitements du cancer ont pour but de guérir la patiente, réduire le risque de propagation et de récurrence, augmenter sa durée de vie et améliorer sa QdV.

Les traitements du CS s'organisent autour de 4 approches souvent associées dans une prise en charge lourde et complexe : la chirurgie, la chimiothérapie, les thérapies ciblées, la radiothérapie et l'hormonothérapie. La prise en charge varie selon la patiente (état général, âge, statut hormonal, comorbidités ...) et des caractéristiques de sa maladie (type, stade, localisation, évolution ...) (10).

Les progrès médicaux des dernières décennies, les types et sous-types tumoraux qui sont de plus en plus précis, et l'utilisation d'une classification moléculaire ont permis d'affiner les choix thérapeutiques, et d'aller dans le sens d'une désescalade thérapeutique : traiter moins mais traiter mieux. Démarche aujourd'hui facilitée par le diagnostic qui se fait à des stades plus précoces, d'où une chirurgie moins mutilante, une chimiothérapie plus ciblée, ainsi qu'une radiothérapie plus efficace car plus précise et donc moins toxique. L'arrivée de l'hormonothérapie a également été un bénéfice réel pour les patientes.

## Effets secondaires

Le taux de survie de ces patientes a donc nettement augmenté. En revanche, ce nombre accru de femmes se retrouvent confrontées à des effets secondaires désagréables et persistants dans le temps, tels que fatigue, douleur, nausées/vomissements ou dépression. Ces effets indésirables varient considérablement d'une patiente à l'autre et selon le traitement. Il n'existe pour l'instant pas de moyen de prédire la réaction au traitement des femmes concernées.

L'administration concomitante de traitements symptomatiques a certes amélioré la tolérance de la chimiothérapie adjuvante, mais de nombreux effets indésirables persistant malgré cela, nous pouvons nous demander si ces traitements symptomatiques ne seraient pas un facteur aggravant.

Parmi ces effets secondaires, la fatigue est citée par les patientes atteintes d'un CS comme étant une préoccupation majeure, en raison de sa fréquence, son caractère pénible et sa durée.

# La fatigue liée au cancer

---

## Définition

La fatigue est une sensation subjective d'incapacité, qu'elle soit physique ou mentale. Son intensité chez un individu est difficilement mesurable, mais comme pour la douleur, nous pouvons utiliser des échelles pour coter cette fatigue à un moment donné. La fatigue a plusieurs modes d'expression : cognitif, physique et affectif. Il est important de différencier la fatigue ordinaire de la Fatigue Liée au Cancer (FLC) : la fatigue ordinaire est un phénomène physiologique, rythmique, après un effort physique ou mental et qui se dissipe avec le repos. La FLC, quant à elle, est définie par la *National Comprehensive Cancer Network* comme une sensation subjective persistante et désagréable d'incapacité et d'épuisement, non proportionnelle à l'effort et non améliorée par le repos (11). La FLC est invalidante, interférant avec les activités quotidiennes et ayant un impact négatif sur la QdV (12).

L'évaluation de la fatigue chez les patientes atteintes de cancer est difficile en raison de la subjectivité de la mesure. Des questionnaires l'évaluent, tels que le questionnaire de Piper, ou le MFI 20 (Multidimensional Fatigue Inventory) comportant 20 items en 5 échelles (fatigue générale, fatigue physique, fatigue mentale, réduction de la motivation et réduction d'activité). Tous deux évaluent spécifiquement la fatigue liée au cancer (13–16).

## Prévalence

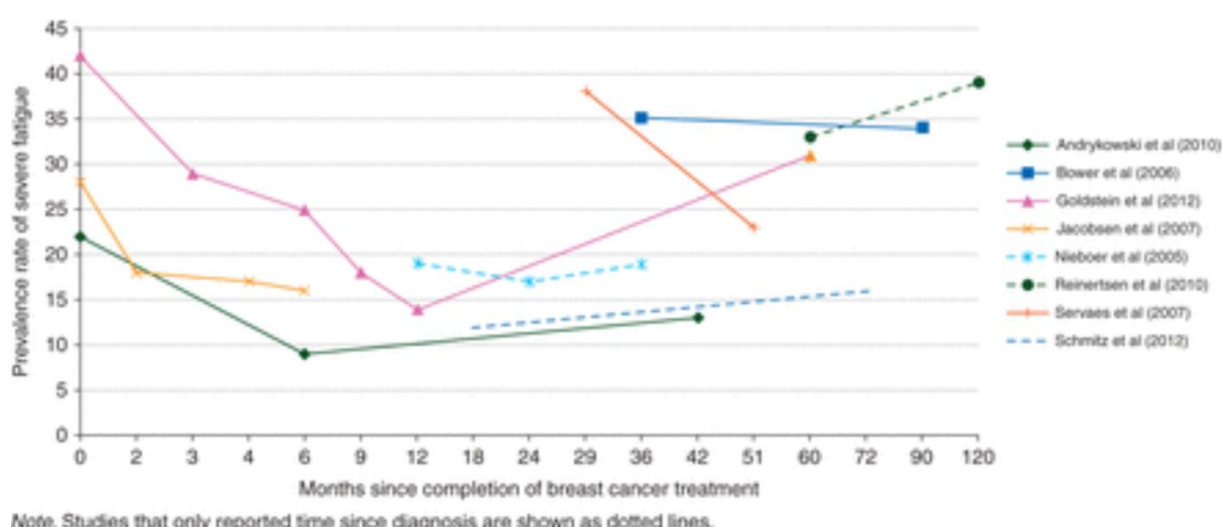
Pour les femmes atteintes d'un CS, la FLC est donc l'effet secondaire le plus pénible du traitement adjuvant, citée avant les nausées, la dépression et la douleur (17,18).

Durant les traitements adjuvants, la littérature retrouve une prévalence de la FLC très élevée, qui peut aller jusqu'à 99% (13,19).

La FLC est également retrouvée après la fin du traitement, durant des mois voire des années : des études ont montré que plus de 50% de survivantes du CS souffraient de FLC. Abrahams *et al.* ont réalisé une méta-analyse de 27 articles qui a rassemblé 12 327 survivantes du CS (20). Environ une sur 4 souffrait de fatigue sévère sur le long terme. Ce niveau de fatigue avait des effets négatifs profonds sur leur vie quotidienne, leur capacité de travail, ainsi que leur QdV (5,21,22).

## Evolution des scores bruts

L'évolution de la FLC au cours du traitement adjuvant et après celui-ci est mal connue. Peu d'études longitudinales sont réalisées sur ce sujet (seulement 5 ces 5 dernières années). Elles sont limitées à court terme (8 mois à 1 an après le diagnostic), sont généralement centrées sur les effets des traitements adjuvants, et aucune n'a été réalisée dans la population française (23–28). La plupart de ces études ont montré l'augmentation de la FLC durant les traitements adjuvants ; la méta-analyse précédemment citée a montré que la prévalence de la fatigue sévère diminuait particulièrement au cours des 6 premiers mois après la fin du traitement adjuvant, mais qu'après cette phase, les taux de cette prévalence étaient incohérents et semblaient relativement élevés lorsqu'ils étaient évalués environ 5 ans après le traitement du cancer (Fig. 2 ci-dessous).



**Figure 2. Facteurs de risque, prévalence, et trajectoires de la fatigue sévère après le traitement d'un cancer du sein : une méta-analyse avec 12 327 survivantes d'un cancer du sein**

Une étude de Fabi *et al.* a également montré un niveau de fatigue faible après la chirurgie, qui augmentait pendant et à la fin des traitements, perdurait un an et déclinait jusqu'à 10 ans de suivi (29).

Pour étudier l'évolution de la fatigue dans notre étude, étant donné la présence de mesures répétées, un modèle mixte de mesures répétées aurait pu être utilisé, mais ce modèle ne nous aurait permis d'analyser que l'évolution de la fatigue globale, et de cibler seulement les facteurs corrélés à une fatigue globale, qui ont déjà été déterminés dans l'étude initiale de la cohorte FATSEIN. Nous avons donc recherché une méthode statistique nous permettant d'affiner ces résultats, en distinguant différents profils de fatigue (de l'absence de fatigue à la fatigue la plus sévère) afin de déterminer les caractéristiques des patientes en fonction de leur degré de fatigue.

Pour cela, nous avons étudié plusieurs méthodes de trajectoires possibles, détaillées ci-dessous.

## Analyses de trajectoires

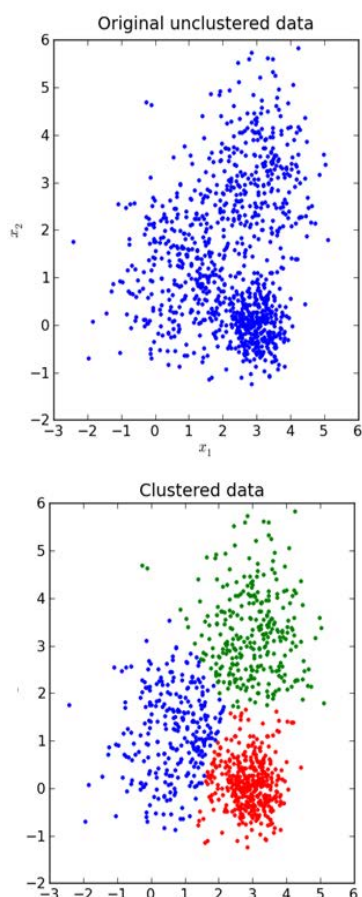
Les trajectoires de développement permettent de décrire un processus continu latent, mais dont une approximation peut être obtenue en mesurant ses manifestations à plusieurs reprises. Elles sont représentées graphiquement par une courbe en fonction du temps (linéaire, quadratique, cubique, exponentielle ...)

Ces trajectoires permettent d'identifier le changement individuel, une tendance générale commune, de distinguer des patterns communs à des groupes d'individus, et des changements non-linéaires dans le temps. Elles permettent également de déterminer les logiques de leurs transformations et les relations de causalité, ainsi que la variabilité intra et interindividuelle.

Pour construire ces trajectoires, il existe différentes méthodes, décrites ci-dessous : les modèles basés sur les clusters, l'analyse de croissance et l'analyse conjointe. Le choix de la méthode se fera en fonction du type de données, de la population, de la période d'observation, ainsi que des états recherchés (par exemple ici : pas de fatigue – fatigue légère à modérée – fatigue sévère), de la méthode de classification, et du nombre de classes voulu.

Nous chercherons la méthode donnant les résultats les plus robustes, avec un nombre optimal de groupes à observer, une petite variance au sein des classes et une grande variance entre les classes.





**Figure 3. K-means clustering**

### Partitions autour des centres mobiles (K-means clustering)

Cette méthode se base sur une classification non-hiérarchique : nous partitionnons une population décrite par des variables, puis nous recherchons, parmi toutes les partitions possibles, celle qui optimise le critère défini à priori (30,31).

Cette technique est transversale : les mesures répétées ne sont pas traitées ici comme la même variable dans le temps, mais comme des variables différentes mesurées sur le même individu.

Pour appliquer cette méthode, nous choisissons K individus, qui seront les centres des K classes. Nous attribuons ensuite chaque individu à la classe la plus proche. A chaque introduction d'un individu dans le groupe ainsi formé, nous recalculons les centres d'inertie de chaque classe. Et nous continuons ainsi, en redistribuant les individus dans la classe la plus proche, en tenant compte des nouveaux centres de classe, et ainsi de suite jusqu'à convergence totale, lorsque plus aucun individu ne change de classe.

C'est la méthode la plus simple et la plus utilisée, rapide (partitionnement), sensible aux valeurs aberrantes (une grappe avec un seul membre), et capable d'analyser de grands ensembles de données (>100 observations).

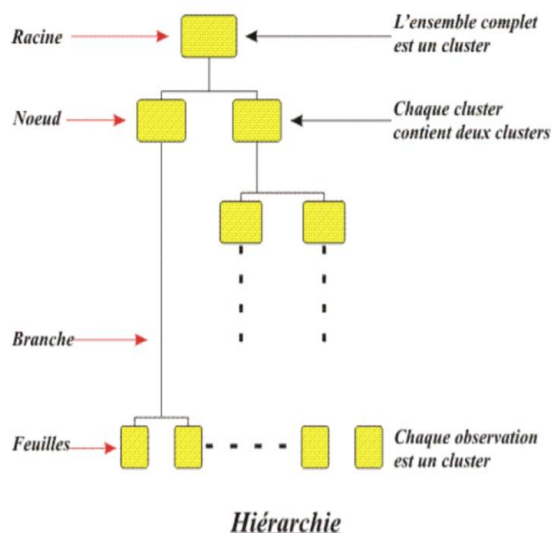
En revanche, cette méthode connaît plusieurs limites : le fait de devoir fixer au préalable le nombre de classes K, un manque de flexibilité, et les conclusions de l'analyse qui peuvent parfois être faussées.

### Classification hiérarchique ascendante (CAH)

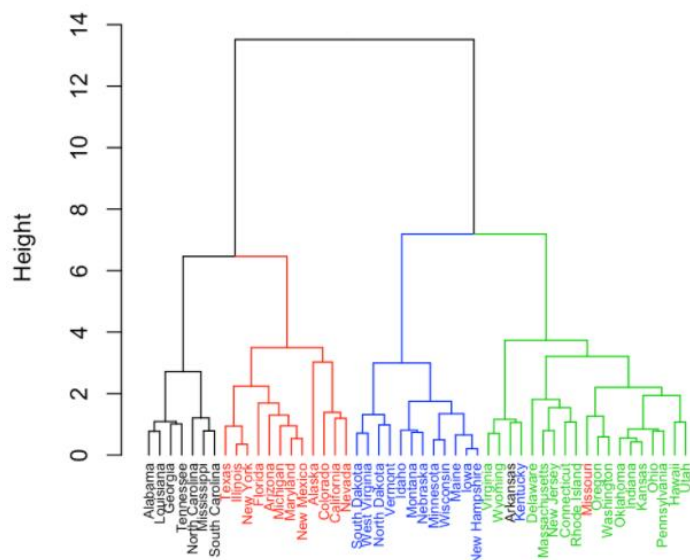
Cette méthode cherche à obtenir une hiérarchie : nous identifions des groupes homogènes suivant les caractéristiques sélectionnées (32). Nous mettons d'abord chaque observation dans un cluster séparé, puis nous combinons les clusters jusqu'à ce qu'il n'y en ait plus qu'un. Cette méthode est dite ascendante, car nous partons du particulier pour aller vers le général. Des clusters emboîtés et organisés en arbre sont obtenus : le dendrogramme.

Ce dendrogramme montre les racines (les classes regroupant tous les individus), les liaisons entre les classes, et les hauteurs de branches (représentant les niveaux de proximité des clusters).

Puis, pour déterminer le nombre de classes que l'on veut retenir pour la suite, nous tronquons le dendrogramme au niveau d'agrégation souhaité.



**Figure 4a. CAH clustering**



**Figure 4b. Dendrogramme**

Cette méthode se base sur une classification itérative simple : nous calculons d'abord la dissimilarité (distance) entre les N personnes, puis nous les regroupons 2 à 2 en cherchant à minimiser les critères d'agrégation, et ainsi nous agglomérons progressivement les éléments (individus ou groupes d'individus) dont le regroupement minimise le critère d'agrégation. Et ainsi de suite jusqu'au regroupement de tout l'échantillon (la racine).

La CAH a comme avantages d'être précise, plus pratique que la K-means, et d'offrir un bon compromis entre dispersions intra et interclasses. De plus, la lecture de l'arbre permet de déterminer le nombre optimal de classes, et enfin, nous pouvons choisir un type de dissimilarité adapté au sujet étudié.

Mais cette technique est longue, délicate à paramétrer et avec un résultat incertain. En effet, on obtient des résultats différents en fonction de la paramétrisation (distance différentes, choix d'agrégation différents, et lourdeur des calculs dès qu'il y a beaucoup de données). De plus, une fois le regroupement fait, il est définitif, sans optimisation postérieure possible. Et enfin, elle a un mauvais fondement mathématique, donc nécessite le soutien d'autres techniques pour être opérationnelle (comme l'analyse factorielle). Elle est également peu sensible aux valeurs aberrantes.

### Two-Step Clustering

Cette méthode mixte combine les algorithmes de la CAH et de K-means, combinant les points forts des 2 et annulant leurs inconvénients. Une CAH est d'abord réalisée avec une technique de détection automatique du nombre de classes optimal, puis la K-means est appliquée à partir des barycentres des K classes obtenues.

La classification mixte est une solution performante pour appréhender les grandes bases de données, avec la précision de la CAH, la rapidité de la K-means, des clusters de qualité et une détection automatique du nombre de classes. Malgré des résultats plus robustes, elle ne garantit pas davantage de regroupement optimal que les 2 précédentes.

### **Modèle de courbes de croissance (Growth Curve Modeling - GCM)**

Cette méthode a pour objectif d'analyser des données longitudinales, en liant une variable résultat observée au cours du temps à une variable dépendant du temps. Elle permet de décrire les différences inter-groupes, au fur et à mesure des changements intra-individuels (33).

Ce modèle est très utile pour représenter des trajectoires complexes, tels que des changements de trajectoire alternatifs, souvent modélisés sous forme quadratique ou cubique, mais reste peu connue.

Cette technique peut être étendue au modèle de courbes de croissance multiples (Multiple Group Growth Curve Modeling), qui examine les différences de changement dans plusieurs groupes d'individus.

### **Modèles de mélange de croissance (Growth Mixture Modeling - GMM)**

Cette méthode vise à identifier différents profils d'individus non-observés, à décrire les changements ainsi que les variations intra et inter-individuelles (34).

Pour cela, 4 étapes doivent être respectées :

D'abord, sélectionner la forme du motif de changement pour chaque groupe dans le temps (linéaire, quadratique ...), ensuite caractériser le modèle, avant de l'appliquer aux données, et enfin sélectionner le modèle qui donne le meilleur résultat.

Le meilleur résultat s'observe en fonction du Critère d'Information Bayésien (BIC – pour estimer l'ajustement du modèle), mais aussi du nombre et de la taille des groupes observés, de leur type, de l'étendue des différences inter et intragroupes.

Les points forts de cette technique sont d'estimer les probabilités de la classe de trajectoire. Elle autorise une variation intra-classe (donc moins de classes sont obtenues). En revanche, cette technique peut identifier de mauvais groupes, est une méthode post-hoc, ce qui nous limite dans les informations que l'on peut en tirer. Et l'infinité de probabilités de modélisations rend cette méthode à manipuler avec prudence.

### **Analyse de croissance en classes latentes (Latent Class Growth Analysis - LCGA)**

L'objectif de cette méthode est de décrire une trajectoire, en particulier lorsqu'il y a plusieurs patrons distincts, et de modéliser l'hétérogénéité dans les données. Pour cela, une seule variable est utilisée, mesurée à plusieurs temps, pour définir un modèle à classes latentes. Ces classes latentes correspondent à différentes formes de courbes de croissance (trajectoires) (35).

L'analyse va déterminer l'appartenance à un groupe, puis identifier des sous-groupes distincts. D'abord, le nombre maximal de groupes est décidé, qui est ajusté aux données. Puis la forme du motif de changement pour chaque groupe dans le temps est sélectionnée (linéaire, quadratique ...).

Cette technique a comme avantages de permettre plus de classes, d'être plus adaptée pour détecter les trajectoires et d'être plus performante que les méthodes plus simples. Elle permet également une application plus large et plus flexible. En contrepartie, comme nous n'étudions que des groupes, l'information individuelle est perdue.

---

### Analyse conjointe (Joint Analysis)

---

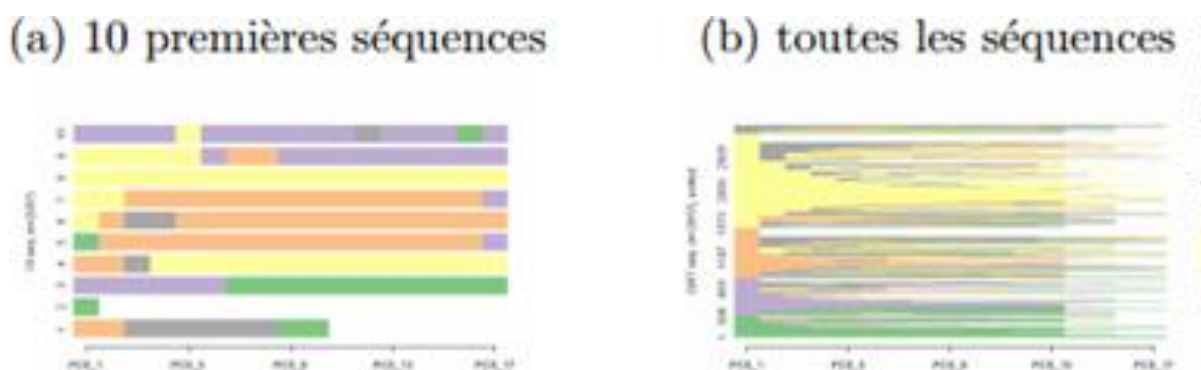
Cette dernière méthode a pour objectif d'étudier l'évolution d'un marqueur au cours du suivi, d'évaluer l'impact de facteurs prédictifs sur chaque phase du processus, et de comprendre le lien entre la variable et les variations de trajectoire (36).

Ici est appliqué le modèle semi-paramétrique de Cox, qui est utilisé pour l'analyse de survie. Pour répondre au problème des données manquantes, nous faisons une modélisation conjointe, c'est-à-dire un modèle mixte (pour les mesures répétées du marqueur longitudinal), un modèle de survie (pour les temps d'événements), et une structure latente commune (pour lier les 2 processus : classes latentes ou effets aléatoires partagés).

On obtient donc un effet bidirectionnel entre la trajectoire et la survie.

Pour appliquer cette technique, nous analysons les séquences (ensemble des états consécutifs d'un sujet), pour identifier les régularités/différences/trajectoires-types. Puis nous calculons la distance entre les séquences, avant de sélectionner un nombre de classes.

L'analyse conjointe permet une modélisation simultanée des processus longitudinal et de survie, avec une réduction des biais et une quantification de l'association entre les 2 processus. Mais cette analyse ne fait pas la différence entre les trajectoires complètes et incomplètes, et ne gère pas l'ordre et le temps.



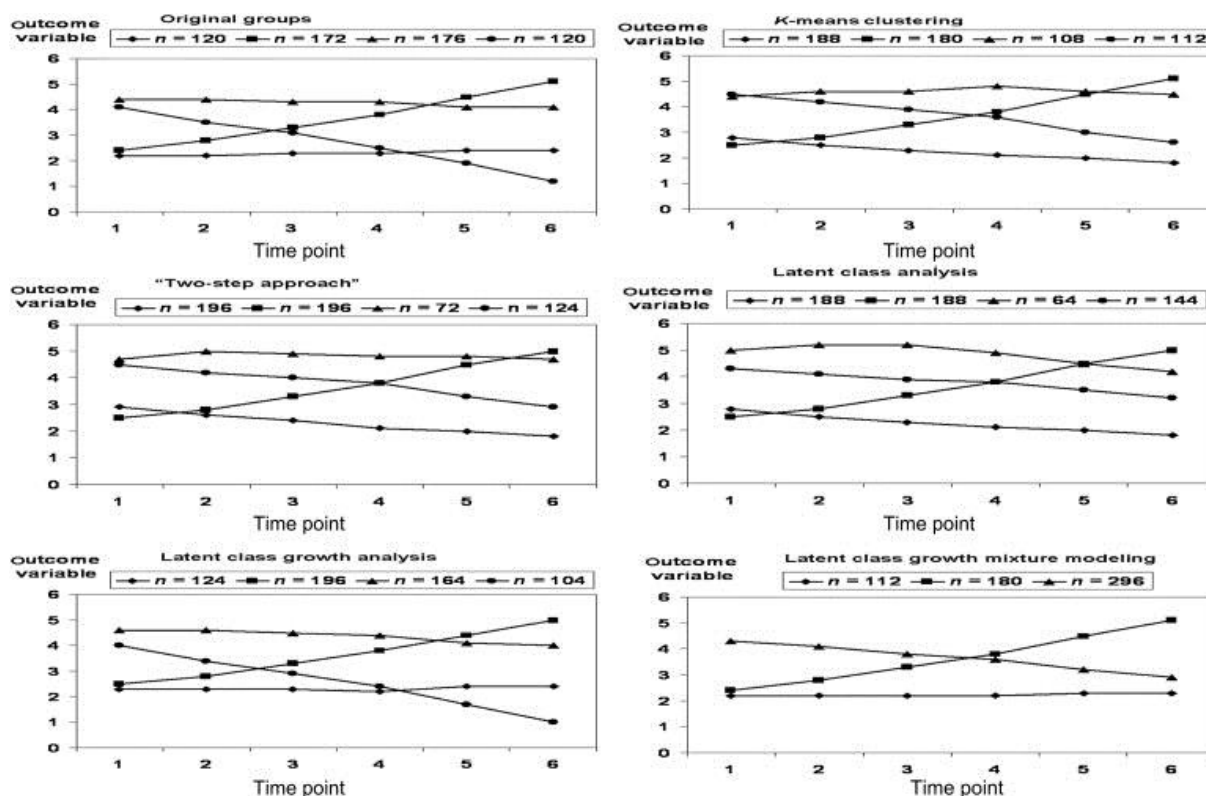
**Figure 5. Analyse conjointe**

### 4.3 Tableau récapitulatif des analyses de trajectoires (Tableau 1)

| Modèles<br>Caractéristiques | Clusters                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                               | Analyses de croissance                                                                                                                                          |                                                                               |                                                                                                             | Analyse conjointe                                                                                                                                                                |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | K-means                                                                                                                                        | CAH                                                                                                                                                                           | Two-step                                                                                                                      | GCM                                                                                                                                                             | GMM                                                                           | LCGA                                                                                                        |                                                                                                                                                                                  |
| <b>Objectif</b>             | Classification non hiérarchique<br><br>Partitionnement de N observations en K groupes (clusters)<br>Technique transversale                     | Classification hiérarchique<br><br>Obtention d'un dendrogramme<br><br>Préféré quand N<500                                                                                     | Combinaison de la CAH puis de la K-means                                                                                      | Description de différences inter-groupes dans le temps<br>Pour les trajectoires complexes                                                                       | Identification de différents profils d'individus                              | Description de trajectoires et modélisation de l'hétérogénéité des données                                  | Etude de l'évolution d'un marqueur au cours du suivi et de l'impact de facteurs prédictifs sur chaque phase<br>Modélisation conjointe d'un modèle mixte et d'un modèle de survie |
| <b>Avantages</b>            | Simple<br>Rapide<br>Mesures de similarité<br>Pour de grands ensembles de données<br>Peu sensible aux valeurs aberrantes                        | Précise<br>Pratique<br>Permet de visualiser<br>Mesures de similarité<br>Choix possible du nombre de classes                                                                   | Précise<br>Rapide<br>Clusters de qualité<br>Pour de grands ensembles de données<br>Détection automatique du nombre de classes | Mesure la croissance tout du long<br>Calcul des taux de croissance<br>Puissance statistique<br>Bonne gestion des données manquantes et des données irrégulières | Estime les probabilités de chaque classe<br>Permet une variation intra-classe | Permet plus de classes<br>Meilleure pour détecter les trajectoires<br>Plus performante<br>Application large | Modélisation simultanée des processus longitudinal et de survie                                                                                                                  |
| <b>Inconvénients</b>        | Perte d'information<br>Trop sensible aux valeurs aberrantes<br>Nombre de classes à fixer au préalable<br>Ne garantit pas de clustering optimal | Long<br>Délicat à paramétrer<br>Pas pour de gros échantillons<br>Trop sensible aux valeurs aberrantes<br>Instable<br>Résultats définitifs et changeants selon paramétrisation | Pas de résultat optimal                                                                                                       | Selon la complexité du modèle, certains peuvent être très lourds en calcul<br>Technique peu familière pour les reviewers                                        | Risque d'identification de mauvais groupes<br>Méthode post-hoc                | Perte de l'information individuelle                                                                         | Trajectoires complètes ou non ne sont pas différenciées<br>L'ordre et le temps ne sont pas pris en compte                                                                        |

CAH : Classification Ascendante Hiérarchique. GCM : Growth Curve Modeling. GMM : Growth Mixture Modeling. LCGA : Latent Class Growth Analysis

#### 4.4. Choix de la méthode



**Figure 6. Comparaison des différentes méthodes de trajectoire**

Le choix de la méthode de trajectoires que nous avons utilisé pour notre étude s'est fait en fonction de plusieurs critères : le nombre et le type de données, la population recherchée et la période d'observation.

Ayant un ensemble volumineux de données longitudinales, et ayant besoin d'une procédure de clustering rapide, ni la K-means ni la CAH ne sont adaptées. De plus, la CAH nécessite une matrice de distance, et la K-means nécessite de connaître le nombre de classes à l'avance. La technique Two-step était meilleure, mais ne garantissait pas davantage de cluster optimal. Ces 3 modèles n'ont donc pas été retenus.

Le modèle de courbes de croissance - susceptible d'être lourd en calculs et difficile à appliquer -, et le modèle mixte de croissance -comportant un risque de mauvais groupes et trop de modélisations possibles-, ont également été abandonnés.

L'analyse conjointe permettait une modélisation simultanée des processus longitudinaux et de survie et de quantifier leur association, mais ce n'était pas notre objectif.

Nous avons donc retenu pour notre étude l'analyse en classes latentes (LCGA) : plus performante et détectant mieux les trajectoires, la LCGA nous a permis d'obtenir des résultats robustes, avec une petite variance intra-classes et une grande variance inter-classes.

## Les facteurs associés à la FLC - Analyse de la littérature

---

### Introduction

Bien que la fatigue soit clairement prévalente chez les patientes avant, pendant et après le traitement d'un CS, il est difficile d'identifier des liens de causalité constants de la FLC dans cette population de patientes.

La FLC a une origine multifactorielle. Nous pouvons distinguer des facteurs sociaux, des facteurs environnementaux, le traitement du cancer et le cancer lui-même. Cependant, bien que ces facteurs soient retrouvés associés à la FLC, le mécanisme de ces interactions reste obscur, nous ne savons pas s'ils causent la FLC, en résultent ou coexistent avec elle (37–39).

Dans les études antérieures, de nombreux facteurs associés à la FLC sont retrouvés. Ils peuvent être indirects, tels que l'appréhension des examens et des traitements, l'hospitalisation, l'attente avant les consultations, le stress liés à la maladie ou les déplacements (40). Ainsi que les facteurs psychosociaux (anxiété et dépression).

Ces facteurs peuvent aussi être directs : les effets du cancer (taille de la tumeur (41), stade élevé (II-III), les sécrétions dérégulant l'axe tryptophane-sérotonine-dopamine, source d'énergie), les traitements (anémie, perturbations thyroïdiennes) et leurs effets secondaires, les comorbidités, le mauvais état général, et les symptômes (nausées, douleur, troubles du sommeil). Comptent également les facteurs sociodémographiques (jeune âge, statut familial (absence de partenaire), le statut professionnel (niveau d'éducation inférieur ou perte d'emploi), la ménopause, une fatigue élevée en préopératoire, une mauvaise QdV, un surpoids, une inactivité physique ... (19,20,24,42–44)

L'administration concomitante de traitements symptomatiques visant à soulager les effets secondaires des traitements sont également susceptibles de jouer sur la fatigue, tels que le traitement de la douleur.

Néanmoins, les résultats des études portant sur ces facteurs liés à la FLC chez les patientes en cours du traitement ou les survivantes du CS n'ont établi aucune preuve scientifique relationnelle claire. De plus, les résultats varient selon les études, avec parfois des associations contradictoires. D'autres analyses sont donc nécessaires afin d'identifier les patientes les plus susceptibles de développer une fatigue avant, pendant et après le traitement adjuvant, et leur attribuer les facteurs associés correspondants.

Il est nécessaire de discerner parmi ceux-ci les facteurs de risque modifiables (tels que les traitements, les symptômes, les facteurs psychosociaux, l'obésité ou l'activité physique), qui n'ont pas spécifiquement été examinés dans les études précédentes.

Il est important de noter que ces facteurs associés à la FLC peuvent être différents ou varier selon les périodes. La fatigue ressentie au cours des traitements adjuvants ne sera pas influencée par les mêmes facteurs que la fatigue ressentie par les survivantes du CS (44). Par exemple, ces dernières ne subiront plus la fatigue due à la maladie elle-même, aux traitements ou aux trajets quotidiens pour aller au Centre de traitement, leur fatigue sera donc due à d'autres facteurs, que nous allons déterminer ici.



À travers une analyse de la littérature, nous allons présenter une discussion critique des informations disponibles sur les facteurs potentiels liés à la fatigue liée au cancer, chez des patientes atteintes d'un CS avant, pendant et après la chimiothérapie adjuvante. Après avoir décrit la méthode, une première partie analysera la FLC au cours des traitements adjuvants. Puis une seconde partie décrira la FLC chez les survivantes, au moins 2 mois après la fin de leurs traitements adjuvants. Ce chapitre se clôturera par une discussion de ces résultats et une conclusion sur cette analyse de la littérature.

## Méthodes

Dans notre revue de la littérature, nous avons inclus des études avec une conception longitudinale ou transversale. Ces études incluaient uniquement des femmes recevant un traitement adjuvant pour CS et les femmes ayant terminé ce traitement. Souvent, les survivantes du CS continuent de recevoir une hormonothérapie pendant plusieurs années.

La recherche documentaire a permis d'identifier un certain nombre de publications rapportant des patientes atteintes de CS recevant ou ayant reçu des traitements adjuvants. La majorité de ces articles publiés ont été recherchés sur Pubmed. L'intention était de revoir toutes les publications publiées dans un journal biomédical de langue anglaise jusqu'à la fin de l'année 2017. La stratégie de recherche comprenait diverses combinaisons de mots-clés, tels que «fatigue» et «cancer du sein» dans les publications.

Un total de 392 articles ont été identifiés et après exclusion des doublons, les résumés d'environ 150 articles ont été étudiés. Ceux apparaissant non pertinents pour la revue ont été exclus. Les 89 articles restants ont été examinés pour la réalisation de cette revue, pour laquelle nous avons finalement retenu 60 articles.

Les études incluses dans cette revue ont été divisées en 2 groupes : le premier concernant les patientes atteintes d'un CS et étant en cours de traitement adjuvant (incluant diverses combinaisons de chimiothérapie – radiothérapie – hormonothérapie), et le second groupe incluant les survivantes du CS (les femmes dont le traitement était achevé).

## Résultats

60 études ont été retenues, allant de 1998 à 2017, et ont été réparties dans 2 tableaux, séparant les femmes en cours de traitement adjuvant et les survivantes du CS.

Le **tableau 2A** décrit 34 études sur des patientes avec un CS recevant un traitement adjuvant, incluant 5 223 patientes. Dans le **tableau 2B**, 26 publications sur des survivantes du CS ont été examinées, totalisant 10 208 patientes. Les périodes de ces études allaient du diagnostic du CS jusqu'à 10 ans après l'achèvement du traitement.



Tableau 2A. Analyse de la littérature - Les patientes avec un CS pendant les traitements adjuvants

| Nombre patientes                        | Comparaison groupe sain | Design       | Objectifs                                                                                                                                                                                           | Instruments de mesure fatigue | Moyenne d'âge | Nombre mesures | Période de mesure                                                                                                                | Traitements                                                        | Associations à la fatigue                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------|-------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|---------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Etudes longitudinales                   |                         |              |                                                                                                                                                                                                     |                               |               |                |                                                                                                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Jacobsen et al (1999) <sup>(40)</sup>   |                         |              |                                                                                                                                                                                                     |                               |               |                |                                                                                                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 54                                      | 54                      | Longitudinal | Explorer la contribution des caractéristiques démographiques, de la maladie et du traitement à la FLC avant et après le début de la CT                                                              | POMS-F, FSI                   | 51 (10)       | 3              | T0 : avant le début CT<br>T1 : entre le second et 3 <sup>e</sup> cycles<br>T2 : entre le 3 <sup>e</sup> et 4 <sup>e</sup> cycles | CT adjuvante (25.9% doxorubicine, 46.3% AC, 20.4% ACF et 7.4% ACM) | <b>Avant CT</b> : état de performance plus faible (p<0.01), douleur, troubles du sommeil, faiblesse musculaire (p<0.01)<br><b>Pendant CT</b> : symptômes (douleur, troubles émotionnels, nausées, lésions buccales, faiblesse musculaire, changement de goût, troubles du sommeil, frissons et vomissements (p<0.05)) |
| Berger et Walker (2001) <sup>(45)</sup> |                         |              |                                                                                                                                                                                                     |                               |               |                |                                                                                                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 60                                      | Non                     | Longitudinal | Explorer les variables influençant la FLC pendant les 3 premiers cycles de CT et déterminer comment les variables expliquent la FLC au traitement et prédisent la FLC aux points médians des cycles | PFS                           | *             | 3              | Pendant les 3 premiers cycles de CT                                                                                              | CT                                                                 | <b>Influences directes</b> :<br>Symptômes de détresse (p=0.00)<br>Protocole CT (p=0.02)<br>Relations interpersonnelles (p=0.02)<br>Fonction physique et sociale (p=0.001)<br><b>Influences indirectes</b> :<br>Réaction au diagnostic<br>Détresse symptomatique                                                       |
| Schwartz et al (2001)                   |                         |              |                                                                                                                                                                                                     |                               |               |                |                                                                                                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 61                                      | Non                     | Longitudinal | Examiner la relation entre l'exercice et la FLC au cours des 2 premiers cycles de CT chez les femmes recevant soit CMF ou AC                                                                        | VAS-F                         | 47,3 (7,9)    | 56             | *                                                                                                                                | CMF ou AC (61%)                                                    | L'impact de l'exercice sur la FLC était important et suggère l'efficacité d'un programme d'exercices réguliers de faible à modéré pour maintenir la capacité fonctionnelle et réduire la FLC chez les femmes recevant une CT                                                                                          |
| Tchen et al (2003) <sup>(46)</sup>      |                         |              |                                                                                                                                                                                                     |                               |               |                |                                                                                                                                  |                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 100                                     | 100                     | Longitudinal | Evaluer la fonction cognitive, la FLC et les symptômes de la ménopause, et explorer la relation entre eux                                                                                           | FACT-F                        | 48            | 4              | T0 : après le cycle 3<br>T1 : après le cycle 4<br>T2 : après le cycle 5<br>T2 : après le cycle 6                                 | CT adjuvante (64% régime CEF, 11% CMF, 17% AC et 8% autres CT)     | Symptômes de la ménopause (p<0.0001))<br>Score du domaine émotionnel du FACT-F (p=0.004)<br>Taux hémoglobine (p=0.006)<br>QdV (p<0.0001)                                                                                                                                                                              |

| Donovan et al (2004) <sup>(47)</sup>      |     |              |                                                                                     |                                                                         |             |        |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------|-----|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 134                                       | Non | Longitudinal | Evaluation de la fatigue au cours d'une CT+RT et au cours d'une RT                  | FSI                                                                     | *           | 3 ou 6 | <p>CT+RT : début du 1er, 3ème et 6ème cycles de CT et aux 1ère, 15ème et dernière visites</p> <p>RT : aux 1ère, 15ème et dernière visites</p>                   | <p>CT : cyclophosphamide +/- doxorubicine</p> <p><b>Type et séquençage du traitement :</b><br/>CT donne plus de fatigue que RT<br/>RT seule : plus de fatigue que CT+RT</p>                                                                                                                                  |
| de Jong et al (2004) <sup>(48)</sup>      |     |              |                                                                                     |                                                                         |             |        |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 157                                       | Non | Longitudinal | Etudier l'évolution de la FLC générale et physique pendant et après la CT           | 1 item de RSCL et 2 échelles 'fatigue générale' et 'physique' du MFI-20 | 47,3 (8,8)  | 4 ou 5 | <p>T0 : début CT: avant le 1er cycle</p> <p>T1 : 3è cycle</p> <p>T2 : 5è cycle sauf pour le régime CA</p> <p>T3-4 : 4 et 12 semaines après le dernier cycle</p> | <p>CT adjuvante (30% groupe CMF, 70% groupe doxorubicine)</p> <p>Etat matrimonial (p&lt;0.05)<br/>Type de chirurgie (p&lt;0.01)<br/>RT après la CT (p&lt;0.01)<br/>Réduction de l'activité (p&lt;0.01)</p>                                                                                                   |
| de Jong et al. (2005) <sup>(49)</sup>     |     |              |                                                                                     |                                                                         |             |        |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 157                                       | Non | Longitudinal | Etudier le cours de la fatigue mentale pendant et après CT                          | 2 échelles "fatigue mentale" et 'réduction des activités' du MFI-20     | 47,3 (8,8)  | 4 ou 5 | <p>T0 : début CT: avant le 1er cycle</p> <p>T1 : 3è cycle</p> <p>T2 : 5è cyclesauf pour le régime CA</p> <p>T3-4 : 4 et 12 semaines après le dernier cycle</p>  | <p>CT adjuvante (30% groupe CMF, 70% groupe doxorubicine)</p> <p>Type de chirurgie (p&lt;0.05)<br/>Intervalle ente chirurgie et 1er traitement CT (p&lt;0.05)<br/>Type de CT (p&lt;0.005)<br/>Nombre de cycles (p&lt;0.01)<br/>Etat matrimonial (p&lt;0.05)<br/>Age<br/>Symptômes dépressifs (p&lt;0.01)</p> |
| Mills et al. (2005) <sup>(50)</sup>       |     |              |                                                                                     |                                                                         |             |        |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 29                                        | Non | Longitudinal | Examiner relation entre FLC et QdV et l'inflammation au cours de la CT              | MFSI-SF                                                                 | 49,5 (11)   | 2      | <p>T0 : avant le cycle 1 de CT</p> <p>T1 : 2.5 mois après le 4ème cycle de CT</p>                                                                               | <p>CT adjuvante (AC, CAF ou regime CEF)</p> <p>Score élevé de l'humeur dépressive du CESD (p&lt;0.02)<br/>Faible score de QdV FACT-B (p&lt;0.03)</p>                                                                                                                                                         |
| Andrykowski et al. (2005) <sup>(51)</sup> |     |              |                                                                                     |                                                                         |             |        |                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| 288                                       | Non | Longitudinal | Identifier facteurs prédictifs démographiques, cliniques et psychosociaux de la FLC | FCS, POMS-F et FSI                                                      | 54,5 (10,1) | 2      | <p>T0 : avant le traitement adjuvant</p> <p>T1 : après le traitement</p>                                                                                        | <p>chirurgie et RT (48%) , ou chirurgie et CT (52%)</p> <p>Tendance à catastrophiser (OR=1.14 95%CI=[1.05-1.23])<br/>CT adjuvante (OR=2.23 95%CI=[1.06-4.69])</p>                                                                                                                                            |

| Liu et al. (2005) <sup>(52)</sup>     |     |              |                                                                                                                        |                      |             |        |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                     |                                                                                        |
|---------------------------------------|-----|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 63                                    | Non | Longitudinal | Etudier la relation entre la fatigue et l'exposition à la lumière pendant la CT                                        | MFSI-SF              | 52 (10,5)   | 8      | T0 : avant le début du cycle 1<br>T 1,2,3 : pendant semaines 1,2 et 3 du cycle 1<br>T4 : avant le début du cycle 4<br>T5,6,7 : pendant semaines 1,2 et 3 du cycle 4 | CT adjuvante ou néo-adjuvante basée sur anthracycline (92% AC ou ACF ou AC plus docetaxel ou AC plus placlitaxel et 8 % regime CEF) | Exposition à la lumière (p=0.004)                                                      |
| Nieboer et al. (2005) <sup>(53)</sup> |     |              |                                                                                                                        |                      |             |        |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                     |                                                                                        |
| 430                                   | Non | Longitudinal | Analyser si la CT standard ou à haute dose modifie la FLC, l'hémoglobine, la santé mentale, la douleur de la ménopause | SF-36 vitality scale | 45.1 (6.5)  | 4      | T0 : avant la CT<br>T1 : 1 an après<br>T1 : 2 ans après<br>T1 : 3 ans après                                                                                         | chirurgie et CT (dose standard versus dose élevée)                                                                                  | Niveaux d'hémoglobine<br>Score de santé mentale<br>Douleur musculaire 1 et 2 ans après |
| de Jong et al. (2006) <sup>(54)</sup> |     |              |                                                                                                                        |                      |             |        |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                     |                                                                                        |
| 157                                   | Non | Longitudinal | Etudier le cours de la dimension de fatigue «niveau d'activité»                                                        | MFI-20 et PFS        | 47,3 (8,8)  | 4 ou 5 | T0 : début de CT: avant le 1er cycle<br>T1 : 3è cycle<br>T2 : 4è cycle<br>T3-4 : 4 et 12 semaines après fin CT                                                      | CT adjuvante (30% groupe CMF, 70% groupe doxorubicine)                                                                              | Réduction de l'activité physique                                                       |
| de Jong et al. (2006) <sup>(55)</sup> |     |              |                                                                                                                        |                      |             |        |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                     |                                                                                        |
| 151                                   | Non | Longitudinal | Etudier le cours de la fatigue entre 2 cycles de CT adjuvante                                                          | CIS et MFI-20        | 47,2 (8,8)  | 3      | T0,1,2 : avant le 1 <sup>er</sup> , le 3è et le 5è cycles                                                                                                           | CT adjuvante (30% groupe CMF, 70% groupe doxorubicine)                                                                              | Type de chirurgie (mastectomie par rapport à une tumorectomie (p=0.007))               |
| Payne et al. (2006) <sup>(56)</sup>   |     |              |                                                                                                                        |                      |             |        |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                     |                                                                                        |
| 11                                    | 11  | Longitudinal | Déterminer si les modifications de certains biomarqueurs étaient corrélées avec des mesures de la FLC                  | PFS                  | 47,7 (10,4) | 4      | T0 : pendant cycle 1<br>T1 : 2 semaines après cycle 1<br>T2 : pendant cycle 4<br>T3 : 2 semaines après cycle 4                                                      | CT adjuvante basée sur anthracyclines (régime AC)                                                                                   | Sérotonine diurne au cycle 1 (p<0.05)                                                  |

| Byar et al. (2006) <sup>(57)</sup>      |     |              |                                                                                                         |        |             |   |                                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------|-----|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-------------|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 25                                      | Non | Longitudinal | Identifier les relations entre la FLC et des symptômes physiques, psychologiques, et la QdV             | PFS    | 53.3        | 9 | T0 : avant CT<br>T1,2,3,4 : premiers 7 jours après chacun des 4 cycles<br>T5,6,7 : à 30, 60, 90 jours après le dernier traitement<br>T8 - 1 an après le 1er traitement                  | CT adjuvante basée sur doxorubicine                                    | <b>Pendant et après CT :</b><br>Dépression<br>Symptômes physiques et psychologiques (p=0.002)<br>Baisse de QdV dans la plupart des domaines                                                                      |
| Von Ah et al. (2008) <sup>(58)</sup>    |     |              |                                                                                                         |        |             |   |                                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                  |
| 44                                      | Non | Longitudinal | Examiner les prédicteurs potentiels de FLC avant, pendant et après un traitement adjuvant               | PFS    | 52,8 (9,8)  | 4 | T0 : après la chirurgie<br>T1 :avant le traitement adjuvant<br>T2 : 3 mois après inclusion (pendant traitement adjuvant)<br>T3 : 6 mois après inclusion à la fin du traitement adjuvant | Chirurgie et RT (43%) ou chirurgie et CT (5%) ou chirurgie+CT+RT (52%) | <b>Avant CT:</b><br>Troubles de l'humeur (p<0.01)<br>Interleukine-1b plus élevé (p<0.01)<br><b>Pendant CT:</b><br>Troubles de l'humeur (p<0.001)<br>Cortisolémie du matin avant le traitement adjuvant (p<0.001) |
| De Vries et al. (2009) <sup>(59)</sup>  |     |              |                                                                                                         |        |             |   |                                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                  |
| 117                                     | 190 | Longitudinal | Examiner les prédicteurs de FLC 6 et 12 mois après la chirurgie                                         | FAS    | 58.3 (9.7)  | 3 | T0 : avant le diagnostic<br>T1 : à 6 mois<br>T2 : à 12 mois                                                                                                                             | 28% sans traitement adjuvant, 3.5% CT, 23% RT, 12% HT, 12% CT-RT-HT    | Anxiété (p<0.001)<br>Névrosisme (p<0.01)<br>Extraversion (p<0.05)<br>Symptômes dépressifs (p<0.05)                                                                                                               |
| Gerber et al. (2011) <sup>(60)</sup>    |     |              |                                                                                                         |        |             |   |                                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                  |
| 223                                     | Non | Longitudinal | Déterminer si des mesures biologiques et/ou fonctionnelles peuvent être associées à l'apparition de FLC | VNR    | *           | 8 | Avant la chirurgie<br>Puis à 1, 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois                                                                                                                              | 52 % CT, 68% RT, 86% HT                                                | Obésité (p=0.01)<br>Leucocytes élevés<br>Augmentation volume membres inférieurs<br>Atteinte de la ménopause (p=0.01)<br>Faible AP et fonction physique (p<0.05)                                                  |
| Goldstein et al. (2012) <sup>(41)</sup> |     |              |                                                                                                         |        |             |   |                                                                                                                                                                                         |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                  |
| 218                                     | Non | Longitudinal | Etudier l'incidence et les prédicteurs de la FLC                                                        | SPHERE | 51.8 (10.2) | 8 | Après la chirurgie<br>A la fin du traitement<br>Puis à 1, 3, 6, 9 et 12 mois et 5 ans                                                                                                   | Combinaisons de CT-RT-HT                                               | Incapacité importante<br>Utilisation accrue des soins de santé<br>Troubles du sommeil<br>Grande taille de tumeur                                                                                                 |

|                                                    |     |              |                                                                                                                                                           |         |             |    |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------|-----|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Lockefer et De Vries (2013)</b> <sup>(61)</sup> |     |              |                                                                                                                                                           |         |             |    |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 163                                                | 224 | Longitudinal | Examiner la relation entre l'anxiété-trait et les symptômes avec la FLC                                                                                   | FAS     | 55.6 (10.3) | 6  | Avant le diagnostic<br>Puis 1, 3, 6, 12 et 24 mois après le diagnostic ou la chirurgie            | CT, RT, HT<br><br>Fatigue de base<br>Anxiété (p<0.001)                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Rotonda et al. (2013)</b> <sup>(43)</sup>       |     |              |                                                                                                                                                           |         |             |    |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 466                                                | Non | Longitudinal | Etudier les facteurs corrélés avec la FLC avant la chirurgie, et avant la thérapie adjuvante                                                              | MFI20   | 57          | 2  | T0 : avant la chirurgie<br>T1 : avant les traitements adjuvants                                   | 6 cycles de fluorouracile, épirubicine et cyclophosphamide (ou 3 cycles de FEC et 3 cycles de docétaxel)<br><br><u>Avant la chirurgie :</u><br>Fatigue (p<0.0001)<br>Mauvais fonctionnement rôle (p=0.0008)<br><u>)Après la chirurgie :</u><br>Fonctionnement rôle et cognitif (p<0.0001 et p=0.0003)<br>Insomnie (p=0.001) et anxiété (p<0.0001) |
| <b>Huang et al. (2014)</b> <sup>(23)</sup>         |     |              |                                                                                                                                                           |         |             |    |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 200                                                | Non | Longitudinal | Evaluer les changements dans la sévérité de la FLC avant et pendant 1 an après la chirurgie                                                               | LFS     | 48.1        | 10 | Avant et à 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 et 12 mois après la chirurgie                                  | CT +/- RT +/- HT<br><br>Mastectomie partielle (p=0.028)<br>Niveau d'éducation plus élevé (p=0.048)<br>Mariés (p=0.043)<br>Performance fonctionnelle plus faible (p=0.043)<br>Dépression et CT                                                                                                                                                     |
| <b>Bødtcher et al. (2015)</b> <sup>(26)</sup>      |     |              |                                                                                                                                                           |         |             |    |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 290                                                | Non | Longitudinal | Identifier sous-groupes de trajectoires FLC, et déterminer les facteurs associés à l'appartenance au sous-groupe le plus fatigué                          | FACIT-F | 60          | 3  | T0 : 1 semaine avant la chirurgie<br>T1 : 4 mois après la chirurgie<br>T2 : 8 mois post chirurgie | Différentes combinaisons de chirurgie, CT, RT et traitement endocrine<br><br>Sédentarité (OR 5.78 IC95% 1.14-23.75)<br>Faible activité physique (OR 3.17 IC95% 1.15-8.74)<br>Anxiété avant chirurgie (OR 1.23 IC95% 1.14-1.33)                                                                                                                    |
| <b>Kober et al. (2016)</b> <sup>(62)</sup>         |     |              |                                                                                                                                                           |         |             |    |                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 398                                                | Non | Longitudinal | Identifier sous-groupes de trajectoires FLC, et différencier leurs caractéristiques phénotypiques, puis déterminer les polymorphismes génétiques associés | LFS     | 57.8 (11.9) | 7  | A l'inclusion avant la chirurgie<br>Et ensuite tous les mois pendant 6 mois                       | Différentes combinaisons de CT-RT<br><br>Plus jeunes<br>Niveau d'études supérieur<br>Score de Karnofsky inférieur<br>Comorbidité plus élevée<br>Plus de ganglions lymphatiques retirés<br>CT<br>Polymorphismes dans l'IL1b et IL10                                                                                                                |

| KV Reinertsen et al. (2016)           |     |              |                                                                                                                                                                  |         |             |                         |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------|-----|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 84                                    | Non | Longitudinal | Examiner niveaux FLC et prévalence de la fatigue chronique avant et pendant la CT et le suivi, ainsi que les associations avec la CRP et les variables cliniques | FQ      | 50          | 4                       | T0 : avant le traitement<br>T1 : après FEC100<br>T2 : après les taxanes avant la chirurgie<br>T3 : après 2 ans de suivi                                             | CT néoadjuvante (FEC100 → taxane) ± bevacizumab, un anticorps monoclonal<br><br>Fatigue pré-chirurgie (p<0.01)<br>Déresse psychologique (p=0.03)<br>Douleur (p=0.04)                                                                                                                                                                                                                                |
| Peoples et al. (2017) <sup>(63)</sup> |     |              |                                                                                                                                                                  |         |             |                         |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 548                                   | Non | Longitudinal | Examiner la prévalence, la gravité et les prédicteurs potentiels de l'apparition précoce de la FLC après le cycle 1 de CT                                        | BFI     | 54.3 (10.5) | 2                       | T1 : avant début CT<br>T2 : après cycle 1 CT                                                                                                                        | CT contenant l'un des 5 agents suivants: doxorubicine, épirubicine, cisplatine, carboplatine ou oxaliplatine<br><br>Fatigue avant traitement<br>Nausées (r=0.41;p<0.0001)<br>Troubles du sommeil (r=0.20;p<0.0001)<br>Jeune âge (R2 ajusté=0.39; p<0.0001)                                                                                                                                          |
| Manir et al. (2012) <sup>(64)</sup>   |     |              |                                                                                                                                                                  |         |             |                         |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 110                                   | Non | Longitudinal | Quantifier prévalence, cours et degré de FLC au cours du traitement adjuvant                                                                                     | FACIT-F | 48          | 9 pour RT et 14 pour CT | <b>Post-chirurgie CT :</b><br>1 semaine avant CT, 1 jour après et 2 semaines après<br><b>Pour les cycles RT :</b><br>1 semaine avant et chaque semaine durant la RT | 6 cycles de 5-Flurouracil, Doxorubicine, et Cyclophosphamide<br><br>Fatigue plus fréquente pendant la CT (91%) que pendant la RT (77%)<br>Augmentation significative de la FLC seulement au 1er cycle de CT (p<0.0001), tandis que FLC pendant la RT augmentait progressivement au cours du traitement (p<0.05)<br>Anémie (p=0.046) : les transfusions sanguines amélioraient les scores de fatigue |
| Zimmer et al. (2017) <sup>(65)</sup>  |     |              |                                                                                                                                                                  |         |             |                         |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 60                                    | Non | Longitudinal | Déterminer influence recommandations d'exercices personnalisés et des biomarqueurs sur la FLC                                                                    | MFI20   | 54.3 (8.5)  | 2                       | T0 : avant la chirurgie<br>T1 : 8 mois après                                                                                                                        | CT, RT, HT<br><br>AP<br>Marqueurs inflammation<br>Fonctionnement cognitif bas                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Etudes transversales                              |     |             |                                                                                                                                          |         |             |   |                                                                                                               |                                                                    |                                                                                                                                             |
|---------------------------------------------------|-----|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Servaes et al. (2002)<sup>(39)</sup></b>       |     |             |                                                                                                                                          |         |             |   |                                                                                                               |                                                                    |                                                                                                                                             |
| 150                                               | 78  | Transversal | Examiner les relations entre la FLC, le fonctionnement neuropsychologique et l'activité physique.                                        | CIS     | 45,2 (6,2)  | 1 | Période de 12 jours                                                                                           | CT, RT, ou les 2                                                   | FLC corrélée avec le fonctionnement neuropsychologique autodéclaré quotidien, mais pas avec le fonctionnement neuropsychologique objectif   |
| <b>Haghighat et al. (2003)<sup>(66)</sup></b>     |     |             |                                                                                                                                          |         |             |   |                                                                                                               |                                                                    |                                                                                                                                             |
| 112                                               | Non | Transversal | Etudier les facteurs prédictifs de la FLC                                                                                                | CFS     | 45,7 (11)   | 1 | Après 3 cycles de CT pour celles sous traitement, et au moins 2 semaines après la fin traitement pour les SCS | 45.5% CT+RT<br>43.7% CT<br>4.5% RT                                 | Dépression<br>Douleur<br>Tamoxifène (hormonothérapie)<br>Mastectomie<br>Anxiété                                                             |
| <b>Ancoli-Israel et al. (2006)<sup>(67)</sup></b> |     |             |                                                                                                                                          |         |             |   |                                                                                                               |                                                                    |                                                                                                                                             |
| 85                                                | Non | Transversal | Examiner sommeil, FLC et rythmes circadiens avant le début de la CT                                                                      | MFSI-SF | 51,2 (10)   | 1 | Avant le début de la CT                                                                                       | CT néo-adjuvante (11%) et adjuvante (89%) basée sur anthracyclines | Mauvais sommeil avant CT (p<0.0001)                                                                                                         |
| <b>Reuter et al. (2006)<sup>(68)</sup></b>        |     |             |                                                                                                                                          |         |             |   |                                                                                                               |                                                                    |                                                                                                                                             |
| 353                                               | Non | Transversal | Examiner les contributions relatives de la dépression, de la douleur et de l'âge sur la FLC                                              | POMS-F  | 49,8 (10,8) | 1 | Dans l'année qui suit le diagnostic                                                                           | chirurgie et traitement post-chirurgical (CT et/ou RT et/ou HT)    | Jeune âge (p=0.001), douleur (p=0.02) et dépression (p<0.0001)                                                                              |
| <b>Berger et al. (2007)<sup>(69)</sup></b>        |     |             |                                                                                                                                          |         |             |   |                                                                                                               |                                                                    |                                                                                                                                             |
| 130                                               | Non | Transversal | Décrire sommeil, activité, et rythmes d'activité circadienne vis à vis de la FLC, et de leurs interactions, pendant 48h avant la 1ère CT | PFS     | 51,9 (9,7)  | 1 | 48 h avant le premier traitement CT adjuvant                                                                  | Chirurgie puis CT adjuvante basée sur anthracyclines               | Troubles du sommeil (p<0.001)                                                                                                               |
| <b>Bortolon et al. (2013)<sup>(70)</sup></b>      |     |             |                                                                                                                                          |         |             |   |                                                                                                               |                                                                    |                                                                                                                                             |
| 60                                                | Non | Transversal | Examiner les facteurs contribuant à la FLC                                                                                               | MFI20   | 49.9 (10)   | 1 | Post-chirurgie                                                                                                | Chirurgie seulement                                                | Détresse émotionnelle ( $\beta = 0,59$ ; p <0,001)<br>Douleur ( $\beta = 0,23$ , p <0,05)<br>Vigilance modifiée ( $\beta = 0,30$ ; p <0,05) |

---

**Abréviations :**

CI : Confidence Intervals, CRP : Protéine C réactive, CS : Cancer du Sein, CT : Chimiothérapie, FLC : Fatigue Liée au Cancer, HT : Hormonothérapie, IL : Interleukine, OR : Odds Ratio, QdV : Qualité de Vie, RT : Radiothérapie, SCS : Survivantes du Cancer du Sein, sTNF-RII : récepteur du facteur de nécrose tumorale soluble

**Questionnaires :**

BFI : Brief Fatigue inventory ; CIS : Checklist Individual Strength, FACIT-F : Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACT-F : Functional Assessment of Cancer Therapy -Fatigue, FCS : Fatigue Catastrophizing Scale, FQ/FAQ/FAS : Fatigue Assessment Questionnaire/Scale, FSI : Fatigue Symptom Inventory, LFS : Lee Fatigue Scale – équivalent au VAS-F ou L-VAS, MFI-20 : Multidimensional Fatigue Inventory, MFSI-SF : Multidimensional Fatigue Symptom Inventory – short form, POMS-F : Profile of Mood States-Fatigue, PFS : Piper Fatigue Scale Revised, RSCL : Rotterdam Symptom Check List, SDS : Symptom Distress Scale, SF-36 vitality scale : Short-Form Survey, SPHERE : The Somatic and Psychological Health Report, VAS-F : Visual Analogue Scale for Fatigue

**Traitements :**

AC : Doxorubicine, Cyclophosphamide ; ACF : Doxorubicine, Cyclophosphamide, Fluorouracile ; ACM : Doxorubicine, Cyclophosphamide, Méthotrexate ; CEF : Cyclophosphamide, Epirubicine, Fluorouracile ; CMF : Cyclophosphamide, Méthotrexate, Fluorouracile ; MTX : Méthotrexate



Tableau 2B. Analyse de la littérature - Les survivantes du CS

| Nombre de patientes                              | Comparaison groupe sain | Design       | Objectifs                                                                                                                                                             | Instruments mesure fatigue | Moyenne d'âge | Nombre mesures | Période de mesure                                                                     | Traitements                                                     | Associations à la fatigue                                                                                                           |
|--------------------------------------------------|-------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Etudes longitudinales                            |                         |              |                                                                                                                                                                       |                            |               |                |                                                                                       |                                                                 |                                                                                                                                     |
| <b>Andrykowski et al. (1998)</b> <sup>(14)</sup> |                         |              |                                                                                                                                                                       |                            |               |                |                                                                                       |                                                                 |                                                                                                                                     |
| 88                                               | 88                      | Longitudinal | Examiner la FLC après le traitement                                                                                                                                   | PFS , CFS                  | 53.8 (9.3)    | 2              | 2-54 mois après la fin du traitement<br>T0 : évaluation initiale<br>T1 : 4 mois après | CT +/- RT +/- HT                                                | Haut niveau d'éducation ( $r = - 0.21$ ; $p < 0.05$ )<br>Revenus élevés ( $r = - 0.28$ ; $p < 0.01$ )                               |
| <b>Mar Fan et al. (2005)</b> <sup>(71)</sup>     |                         |              |                                                                                                                                                                       |                            |               |                |                                                                                       |                                                                 |                                                                                                                                     |
| 104                                              | 102                     | Longitudinal | Etudier la fatigue, les symptômes de la ménopause et la fonction cognitive 1 et 2 ans après une CT                                                                    | FACT-F                     | 48            | 2              | T0 : 1 an après CT<br>T1 : 2 ans après CT                                             | Chirurgie et traitement post-chirurgical (CT et/ou RT et/ou HT) | Symptômes de la ménopause ( $p < 0.0001$ )                                                                                          |
| <b>Nieboer et al. (2005)</b> <sup>(53)</sup>     |                         |              |                                                                                                                                                                       |                            |               |                |                                                                                       |                                                                 |                                                                                                                                     |
| 430                                              | Non                     | Longitudinal | Evaluer si CT standard ou haute dose sont associées à la fatigue 1,2,3 ans après la CT                                                                                | SF-36 vitality scale       | 45.1 (6.5)    | 4              | T0 : Avant CT<br>T1 : 1 an après CT<br>T2 : 2 ans après CT<br>T3 : 3 ans après CT     | Chirurgie et CT (dose standard versus dose élevée)              | Niveaux d'hémoglobine<br>Score de santé mentale<br>Douleur musculaire 1 et 2 ans après                                              |
| <b>Goldstein et al. (2006)</b> <sup>(41)</sup>   |                         |              |                                                                                                                                                                       |                            |               |                |                                                                                       |                                                                 |                                                                                                                                     |
| 176                                              | Non                     | Longitudinal | Prédicteurs de fatigue après un traitement adjuvant                                                                                                                   | SPHERE                     | 56 (11.5)     | 4              | A 12, 24, 36 et 48 mois post-traitement                                               | Chirurgie et traitement CT+/-RT +/-HT                           | Troubles de l'humeur                                                                                                                |
| <b>Bower et al. (2006)</b> <sup>(72)</sup>       |                         |              |                                                                                                                                                                       |                            |               |                |                                                                                       |                                                                 |                                                                                                                                     |
| 763                                              | Non                     | Longitudinal | Examiner prédicteurs FLC chez les SCS                                                                                                                                 | SF-36 vitality scale       | 58,8 (11,5)   | 2              | 1-5 ans et 5-10 ans après diagnostic                                                  | Chirurgie et traitement CT+/-RT +/-HT                           | Hypertension artérielle,<br>Symptômes dépressifs,<br>Douleur<br>RT seule (groupe témoin: RT +CT)<br>CT seule (groupe témoin: RT+CT) |
| <b>Donovan et al. (2007)</b> <sup>(73)</sup>     |                         |              |                                                                                                                                                                       |                            |               |                |                                                                                       |                                                                 |                                                                                                                                     |
| 261                                              | Non                     | Longitudinal | Identifier sous-groupes trajectoire ou types de fatigue après un traitement, et évaluer si ces groupes peuvent être distingués par un modèle cognitivo-comportemental | FSI                        | 55.2          | 4              | T0 : la fin du traitement<br>T1 : 2 mois<br>T2 : 4 mois<br>T3 : 6 mois                | CT+ RT ou RT                                                    | Non mariées<br>IMC élevé<br>Fatigue catastrophizing                                                                                 |

| Servaes et al. (2007) <sup>(74)</sup>    |     |              |                                                                                                                                                   |             |            |    |                                                                                                                                      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                 |  |
|------------------------------------------|-----|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 150                                      | Non | Longitudinal | Examiner si la FLC est un problème persistant, si elle est liée aux modalités du traitement passé, et étude des prédicteurs de la FLC persistante | CIS-fatigue | 46.7 (5.9) | 24 | 29 mois après le traitement<br>Mensuellement pendant 2 ans                                                                           | 20% RT, 23% CT, 42% les 2                                                  | Durée du traitement antérieur<br>Type de traitement<br>Temps écoulé depuis la fin du traitement<br>Anxiété<br>Altération fonctionnement et faible sentiment de contrôle de la fatigue au départ |  |
| Goedendorp et al. (2012) <sup>(28)</sup> |     |              |                                                                                                                                                   |             |            |    |                                                                                                                                      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                 |  |
| 205                                      | 193 | Longitudinal | Examen de l'influence du traitement antérieur sur le cours de la FLC                                                                              | FSI, POMS-F | 54.9 (8.8) | 2  | T0 : 6 mois après la fin du traitement<br>T1 : 42 mois après CT ou RT                                                                | 54% anthracycline+cyclophosphamide, 30% AC+taxane, 11% C+MTX+fluorouracile | CT (comparée à RT et sains) (p=0.041)                                                                                                                                                           |  |
| Schmidt et al. (2015) <sup>(44)</sup>    |     |              |                                                                                                                                                   |             |            |    |                                                                                                                                      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                 |  |
| 1928                                     | Non | Longitudinal | Explorer les déterminants de la FLC à long terme sur les plans physique, affectif et cognitif                                                     | FAQ         | 63         | 3  | T0 : 1 an avant dg<br>T1 : pendant le traitement<br>T2 : 1 an après chirurgie                                                        |                                                                            | Troubles psychologiques/dépressifs préexistants<br>Migraine, maladie des artères, arthrite<br>Utilisation d'analgésiques<br>Inactivité physique et obésité<br>Inhibiteurs aromatase             |  |
| Fabi et al. (2017) <sup>(29)</sup>       |     |              |                                                                                                                                                   |             |            |    |                                                                                                                                      |                                                                            |                                                                                                                                                                                                 |  |
| 78                                       | Non | Longitudinal | Détecter incidence, début et durée de la FLC, et son impact sur la QdV et la détresse psychologique                                               | FACT-F      | 49         | 6  | T0 : 1 semaine avant début CT<br>T1 : après 3-4 cycles<br>T2 : à la fin CT et au début HT<br>T3,4,5,6 : 1,2.5.10 ans après la fin CT | 25% anthracycline , 39% A+taxanes, 14% CMF                                 | Anxiété<br>Dépression avant CT<br>Détresse psychologique<br>QdV basse                                                                                                                           |  |

| Etudes transversales                         |     |             |                                                                                                                                  |                             |             |   |                                         |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------|-----|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------|---|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mast et al. (1998)</b> <sup>(75)</sup>    |     |             |                                                                                                                                  |                             |             |   |                                         |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 109                                          | Non | Transversal | Etudier la relation entre la FLC et des variables, 1 à 6 ans après le traitement.                                                | SDS révisé                  | 60 (12.9)   | 1 | 1-6 ans après traitement                | Chirurgie seule, Chirurgie et RT, Chirurgie et CT, Chirurgie et CT et RT                                               | Niveau d'éducation ( $r = -0.287$ ; $p < 0.01$ )<br>Incertitude liée à la maladie ( $r = 0.501$ ; $p < 0.001$ )                                                                                                                                                                     |
| <b>Okuyama et al. (2000)</b> <sup>(76)</sup> |     |             |                                                                                                                                  |                             |             |   |                                         |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 134                                          | Non | Transversal | Etudier des facteurs corrélés avec la FLC chez les SCS                                                                           | CFS                         | 55.1 (10.3) | 1 | 1-2 ans après traitement                | chirurgie seule, chirurgie et RT, chirurgie et CT, chirurgie et CT et RT                                               | <u>Fatigue totale</u> : Dyspnée, troubles du sommeil, dépression<br><u>Fatigue physique</u> : âge, dyspnée, dépression<br><u>Fatigue affective</u> : type chirurgie, troubles du sommeil, dépression<br><u>Fatigue cognitive</u> : dyspnée, satisfaction des confidents, dépression |
| <b>Bower et al(2000)</b> <sup>(13)</sup>     |     |             |                                                                                                                                  |                             |             |   |                                         |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 1957                                         | Non | Transversal | Etudier corrélation entre la FLC et facteurs psychologiques connus pour l'influencer, symptômes physiques et troubles du sommeil | SF-36 vitality scale        | 55          | 1 | 1-5 ans après diagnostic                | chirurgie et traitement post-chirurgical (CT et/ou RT et/ou HT)                                                        | Dépression<br>Douleur, âge, haute TA, arthrite<br>Troubles du sommeil<br>Ménopause<br>RT-CT et CT seule                                                                                                                                                                             |
| <b>Bower et al. (2002)</b> <sup>(77)</sup>   |     |             |                                                                                                                                  |                             |             |   |                                         |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 40                                           | Non | Transversal | Etudier relation entre la FLC et l'activité des cytokines pro-inflammatoires chez les SCS                                        | SF-36 vitality scale et FSI | 57,1 (8,7)  | 1 | 1-5 ans après diagnostic initial CS     | chirurgie et traitement post-chirurgical (CT et/ou RT et/ou HT)                                                        | Hauts niveaux d'antagonistes du récepteur interleukine 1 (IL-1ra), du récepteur du facteur de nécrose tumorale soluble, et de la néoptine<br>Taux sériques plus faibles de cortisol                                                                                                 |
| <b>Servaes et al. (2002)</b> <sup>(39)</sup> |     |             |                                                                                                                                  |                             |             |   |                                         |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 150                                          | 78  | Transversal | Examiner les déterminants de la fatigue chronique chez les SCS                                                                   | CIS-Fatigue                 | 45.9 (6.3)  | 1 | 6-70 mois après la fin du traitement CS | chirurgie (63% mastectomie comparée à tumorectomie), tout traitement adjuvant (13%), RT (21%), CT (22%) ou les 2 (43%) | Dépression<br>Inactivité physique<br>Troubles du sommeil<br>Tendance à attribuer la fatigue à l'expérience du CS                                                                                                                                                                    |
| <b>Bower et al. (2005)</b> <sup>(78)</sup>   |     |             |                                                                                                                                  |                             |             |   |                                         |                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 38                                           | Non | Transversal | Examiner le rythme diurne du cortisol salivaire chez SCS fatigués ou non                                                         | SF-36 vitality scale        | 55.6 (5.3)  | 1 | 1-5 ans après diagnostic initial CS     | chirurgie et traitement post-chirurgical (CT et/ou RT et/ou HT)                                                        | Basse cortisolémie du matin<br>Etat matrimonial                                                                                                                                                                                                                                     |

|                                                                  |     |             |                                                                                                                                                           |                           |             |   |                                                           |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------|-----|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-------------|---|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sugawara et al. (2005)<sup>(79)</sup></b>                     |     |             |                                                                                                                                                           |                           |             |   |                                                           |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 79                                                               | Non | Transversal | Examiner les facteurs associés à la FLC chez les SCS sans dépression majeure                                                                              | CFS                       | 48 (6)      | 1 | 3 ou + ans après diagnostic initial CS                    | chirurgie et traitement post-chirurgical (CT et/ou RT et/ou HT) | <b>Fatigue totale et physique</b> : névrosisme<br><b>F cognitive</b> : névrosisme et menstruation, statut (périodique VS autres)                                                                                                                                                                                        |
| <b>Collado-Hidalgo et al. (2006)<sup>(80)</sup></b>              |     |             |                                                                                                                                                           |                           |             |   |                                                           |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 82                                                               | Non | Transversal | Définir les variables immunologiques et inflammatoires associées à la FLC persistante chez SCS                                                            | SF-36 vitality scale      | 54.4 (6.9)  | 1 | 1 à 5 ans post-diagnostic                                 | chirurgie et traitement post-chirurgical (CT et/ou RT et/ou HT) | IL-6R plasmatique élevée<br>Faible taux de lymphocytes T activés                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Mehnert et al. (2007)<sup>(81)</sup></b>                      |     |             |                                                                                                                                                           |                           |             |   |                                                           |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 47                                                               | Non | Transversal | Association entre déficience neuropsychologique, déficits cognitifs auto-perçus, FLC et QdV chez SCS 5 ans après traitement (CT à haute dose ou standard) | MFI-20                    | 53 (8)      | 1 | 5 ans après la fin de la CT adjuvante                     | 49% CT standard, 51%CT hautes doses                             | Type de chirurgie (mastectomie vs chirurgie conservatrice)<br>Plaintes cognitives<br>EORTC QLQ-C30 «échelles fonctionnelles», «état de santé global» et «échelle des symptômes de fatigue»                                                                                                                              |
| <b>Hyun Kim et al. (2008)<sup>(82)</sup></b>                     |     |             |                                                                                                                                                           |                           |             |   |                                                           |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 1933                                                             | Non | Transversal | Examiner corrélations FLC et dépression selon les caractéristiques sociodémographiques, cliniques et symptômes                                            | BFI                       | 47,4 (9,3)  | 1 | Temps moyen depuis le diagnostic = 4,6 ans (SD = 2,4 ans) | chirurgie et traitement post-chirurgical (CT et/ou RT et/ou HT) | Dépression<br>Age, employée<br>Insomnie<br>Douleur, dyspnée, , perte d'appétit, constipation, et symptômes du bras                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Minton et al. (2012)<sup>(83)</sup></b>                       |     |             |                                                                                                                                                           |                           |             |   |                                                           |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 278                                                              | Non | Transversal | Identifier facteurs associés à la FLC sur un ensemble de données combinées de 2 études non chevauchantes (populations similaires)                         | FACT-F, BFS, EORTC QLQC30 | 57.8 (10.9) | 1 | 3 mois à 2 ans après le traitement                        | 58% CT                                                          | Anxiété et dépression<br>Douleur et insomnie,<br>Effets secondaires du traitement et sodium plasmatique                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Garabeli Cavalli Kluthcovsky et al. (2012)<sup>(84)</sup></b> |     |             |                                                                                                                                                           |                           |             |   |                                                           |                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 202                                                              | Non | Transversal | Identifier les facteurs prédictors associés à la FLC                                                                                                      | PFS                       | 48.6        | 1 | 1 an ou plus après le diagnostic                          | 72% RT, 61% CT                                                  | Jeune âge (OR=2.23, 95%IC=1.11–4.45, p = 0.024), douleur (OR = 3.87, 95%IC = 1.88-7.98, p< 0.0001); dyspnée (OR = 3.72, 95%IC = 1.46–9.50, p = 0.006); insomnie (OR = 2.40, 95%IC = 1.19–4.86, p = 0.015); nausées/vomissements (OR = 12.25, 95%IC = 1.18–126.75, p = 0.036), et QdV plus pauvre dans tous ses domaines |

| George et al. (2014) <sup>(85)</sup>   |                 |             |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |          |                         |                                |                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------|-----------------|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------|-------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 770                                    | Non             | Transversal | Examiner comment la qualité du régime post-diagnostic, indépendamment et conjointement avec l'AP, est liée à FLC et au rôle de l'inflammation | PFS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | *     | 1        | 41 mois post-diagnostic | 38% RT, 11% CT, 18% RT+CT      | Alimentation de mauvaise qualité (p=0.003) et pas d'AP : + de fatigue comportementale et sensorielle                                                                                                                        |
| Abrahams et al. (2017) <sup>(86)</sup> |                 |             |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |          |                         |                                |                                                                                                                                                                                                                             |
| 95                                     | 88 DCIS +67 BCS | 178         | Transversal                                                                                                                                   | Examiner prévalence de FLC sévère chez les patientes atteintes de CS par rapport aux SCS et aux témoins sains, puis examiner la QdV et le fonctionnement des patients CS sévèrement fatigués VS les moins fatigués et déterminer association FLC avec facteurs psychosociaux et comportementaux chez les patients CS | CIS-F | 61.2 (9) | 1                       | Traitement terminé 5 ans avant | 71% des CS : RT<br><br>Basse QdV<br>Altérations fonctionnement<br>Troubles du sommeil<br>Basse fonction cognitive<br>Moins d'activités<br>Comportement "tout ou rien"<br>Manque perçu de soutien social<br>Peur des récives |
| Xiao et al. (2017) <sup>(87)</sup>     |                 |             |                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |       |          |                         |                                |                                                                                                                                                                                                                             |
| 111                                    | Non             | Transversal | Etude de l'interaction des facteurs psychosociaux et inflammatoires avec la FLC                                                               | MFI-20                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | *     | 1        | *                       | RT                             | Symptômes dépressifs (p<0.0001)<br>Marqueurs inflammatoires (CRP : p=0.015, antagoniste des récepteurs de l'IL-1 : p=0.014, récepteur-2 soluble du facteur de nécrose tumorale: p=0.009)                                    |

#### Abréviations :

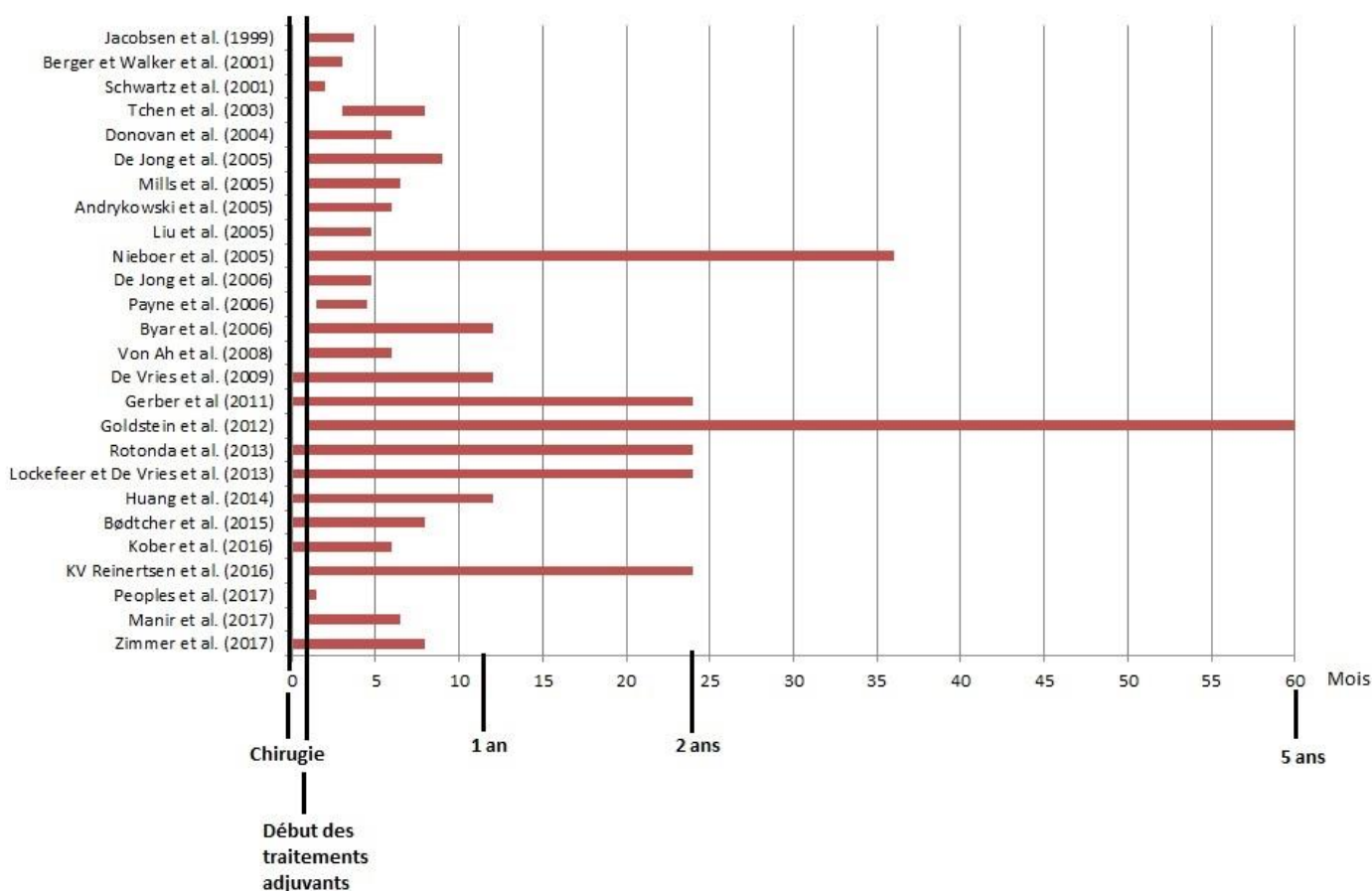
AP : activité physique, IC : Intervalles de Confiance, IL : Interleukine, IMC : indice de masse corporelle, CRP : Protéine C réactive, CS : Cancer du Sein, CT : Chimiothérapie, FLC : Fatigue Liée au Cancer, HT : Hormonothérapie, IL : Interleukine, OR : Odds Ratio, QdV : Qualité de Vie, RT : Radiothérapie, SCS : Survivantes du Cancer du Sein, SD : Standard Deviation, TA : Tension artérielle

#### Questionnaires :

BFI : Brief Fatigue Inventory, BFS : Bidimensional fatigue scale, CIS : Checklist Individual Strength, CFS : Cancer Fatigue Scale, EORTC QLQ-C30 : European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item QoL questionnaire, FACT-F : Functional Assessment of Cancer Therapy -Fatigue, FQ/FAQ/FAS : Fatigue Assessment Questionnaire/Scale, FSI : Fatigue Symptom Inventory, MFI-20 : Multidimensional Fatigue Inventory, POMS-F : Profile of Mood States-Fatigue, PFS : Piper Fatigue Scale Revised, SDS : Symptom Distress Scale, SF-36 vitality scale : Short-Form Survey, SPHERE : The Somatic and Psychological HEalth Report

## Types d'études

82.2 % des 34 travaux observés durant les traitements adjuvants avaient un design longitudinal.



**Figure 7. Les études longitudinales chez les femmes en cours de traitement pour leur CS dans le temps**

## Caractéristiques des échantillons

La taille des échantillons variait de 11 à 548 patientes par étude. 18 instruments de mesure différents ont été utilisés pour évaluer la FLC, dont des questionnaires à items multiples (37 applications), et des questionnaires à un seul item (3 études). Une petite majorité de ces questionnaires (10) évaluaient la fatigue dans une seule dimension, tandis que les 8 autres observaient la FLC dans différentes dimensions, telles que physique, émotionnelle ou cognitive. Les 2 questionnaires les plus fréquemment employés étaient le MFI-20 et le Piper Fatigue Scale Revised (PFS).

Les taux de prévalence de la fatigue sévère dans les études transversales variaient de 20 % à 67.4 %.

## **Facteurs socio-démographiques**

### **Âge**

Alors que certaines études n'ont trouvé aucune preuve d'une relation entre l'âge et la FLC, d'autres ont trouvé une corrélation négative significative (les femmes plus jeunes semblant être plus fatiguées), comme celles de Peoples *et al.*, ou de De Jong *et al.*, qui montrent que les patientes plus jeunes subissent une fatigue mentale plus éprouvante que leurs aînées ( $R^2$  ajusté=0.39;  $p<0.0001$ ). Les auteurs attribuent ce résultat au fait que la perte d'un sein serait plus pénible pour les femmes plus jeunes, ayant davantage d'attentes en matière de beauté physique. Chez une femme jeune, l'impact de l'annonce du cancer serait plus violent, car elle s'y attend moins qu'une femme plus âgée et plus expérimentée.

Pour Woo *et al.*, cette association négative pourrait être causée par un traitement plus agressif donné aux femmes plus jeunes par rapport à celles âgées de plus de 60 ans. En outre, les femmes jeunes ont souvent un emploi et la responsabilité d'une charge familiale susceptible d'accentuer leur état de fatigue.

En revanche, dans d'autres travaux les femmes les plus âgées se révèlent les plus fatiguées, comme dans l'étude de Cimprich, qui concluait qu'un âge plus avancé augmentait le risque de fatigue attentionnelle, ou celle de Butt *et al.*, dans laquelle les personnes âgées, quelque soit le type de cancer, subissaient davantage de fatigue que les jeunes adultes (49,62,63,68).

### **IMC**

Quelques études relèvent une association positive entre une fatigue et un IMC élevé chez les femmes atteintes d'un CS, comme Gerber *et al.* ou Andrykowski *et al.* qui ont trouvé que les femmes en surpoids éprouvaient plus de fatigue ( $p=0.01$ ) (60). La chimiothérapie pouvant induire une hyperphagie - d'où un gain de poids - est la théorie la plus répandue. Ce gain de poids peut également être expliqué par une réduction de leur activité physique à cette période de leur vie.

### **Statut matrimonial**

Dans les études qui retrouvent des associations significatives, Nous voyons que les femmes divorcées sont plus fatiguées que celles vivant avec un partenaire ou célibataires. Bødtcher *et al.* ont montré que la fatigue générale (mesurée par le questionnaire MFI-20) était aggravée par le fait d'être divorcée (OR 5.78 IC95% 1.14-23.75) (23,26,48,49).

### **Niveau d'éducation/employée/revenus**

Huang *et al.* ont montré que les femmes ayant suivi un enseignement supérieur sont davantage fatiguées que les autres ( $p=0.048$ ), tandis que d'autres auteurs ont mis en évidence une fatigue plus sévère pour les femmes avec un revenu annuel inférieur, ce qui semble contradictoire. On peut supposer que les femmes ayant moins de revenus sont moins facilement aidées/remplacées (23,62).

## **Comorbidités**

Les maladies pré-existantes au CS peuvent également aggraver la fatigue, en particulier les troubles endocriniens. De Jong *et al.*, Bower *et al.*, Gaston-Johansson *et al.* et Berger et Higginbotham ont montré que les maladies concomitantes ou chroniques étaient fortement positivement associées à la fatigue. Cette relation n'est pas surprenante, le symptôme le plus commun de la maladie étant la fatigue (41,62).

## **Maladie / traitement**

### **Stade de la maladie / statut TNM**

Le type de cancer et la localisation de la tumeur ont été supposés avoir une influence sur la gravité de la fatigue. Des études de Goldstein *et al.* et de Bower *et al.* ont montré que le stade de la maladie était un facteur significatif de fatigue élevée, mais la majorité des analyses ne retrouvent pas cette association, comme celles de Mast, Jacobsen *et al.*, Okuyama *et al.*, qui ont évalué le CS du stade I au stade III. À l'heure actuelle, le stade de la maladie ne semble donc pas expliquer la fatigue.

Appuyant cette constatation, Abrahams *et al.* ont montré des similitudes concernant la prévalence, les conséquences et les facteurs de perpétuation possibles de la FLC chez les patientes atteintes d'un CS et celles ayant subi une chirurgie conservatrice, laissant penser qu'une maladie du sein n'a pas besoin d'être maligne pour induire une fatigue sévère.

Schmidt *et al.* ont suggéré que les caractéristiques de la tumeur ne sont associées qu'indirectement au niveau de fatigue, en fonction du type de thérapie : en effet, les caractéristiques de la tumeur ont montré des associations significatives avec la fatigue pendant le traitement dans des modèles sans la variable de thérapie. Cependant, lorsqu'on ajoute un traitement au modèle, seul le traitement, mais pas les caractéristiques de la tumeur, reste significativement associé à la fatigue.

### **Type de chirurgie**

La perte d'un sein peut avoir un effet psychologique dévastateur sur les femmes. Dans la majorité des articles, les femmes subissant une mastectomie étaient plus fatiguées que celles qui subissaient une tumorectomie ( $p=0.028$  dans une étude de Huang *et al.*). Les études de Cimprich et De Jong *et al.* ont trouvé des résultats similaires : une chirurgie plus étendue augmentait le risque de fatigue ( $p=0.007$ ), mais ces patientes rapportaient significativement plus de motivation que celles subissant une tumorectomie (23,48,49,54,66). Ceci pourrait s'expliquer par une prise en charge plus rapprochée en cas de mastectomie.

D'autres travaux, comme ceux de Jacobsen *et al.*, ont conclu que la fatigue n'était pas influencée par le type d'intervention chirurgicale. Tandis que pour Huang *et al.*, subir une tumorectomie fatiguait davantage qu'une mastectomie.

Les femmes se faisant retirer davantage de ganglions lymphatiques rapportaient également plus de fatigue.



## Traitement

La fatigue se manifeste à la suite de la chirurgie, mais également pendant et après une chimiothérapie ou une radiothérapie. Dans ce dernier cas, la fatigue est majorée selon le site irradié (abdomen, tête et cou) et l'association avec la chimiothérapie (OR=2.23 95%IC 1.06-4.69). De nombreuses études ont montré que les patientes recevant une chimiothérapie ou une radiothérapie pouvaient souffrir de fatigue (23,45,47–49,51,62,64). 5 travaux ont observé l'association entre la FLC et la CT, tous avec un design longitudinal. Des auteurs, comme Andrykowski *et al.*, Bower *et al.* ou Mast, ont montré que la prévalence de la fatigue augmentait de manière significative après le début de la chimiothérapie. Les femmes les moins fatiguées étaient plus susceptibles d'avoir été traitées par radiothérapie seule ou chirurgie seule, ce qu'Okuyama *et al.* confirment. Selon Schmidt *et al.*, la chimiothérapie (seule ou associée à la radiothérapie) a été le principal déterminant de la fatigue pendant le traitement, suivie par la radiothérapie seule (44).

De nombreux articles, tels que celles de Mast, Bower *et al.*, et Okuyama *et al.*, n'ont en revanche trouvé aucune relation entre la fatigue et le traitement hormonal, qui selon eux ne semble pas expliquer la fatigue. Haghighat les contredit, corroborant que l'hormonothérapie par Tamoxifène prédisait une plus forte fatigue (66). Schmidt *et al.* ont quant à eux trouvé que l'utilisation d'analgésiques accentuait la fatigue physique, affective et cognitive durant la période du traitement adjuvant.

## Associations de traitements

Une combinaison de traitements semble augmenter les niveaux de fatigue, comme l'a montré une étude de Woo *et al.* Blesch *et al.* ont également conclu que les femmes recevant une thérapie combinée (combinaison de radiothérapie, chimiothérapie et hormonothérapie) ont éprouvé beaucoup plus de fatigue que celles qui ont reçu une radiothérapie seule.

Les femmes traitées par radiothérapie après une CT présentaient davantage de fatigue que les femmes qui ont eu une CT uniquement, ce qui peut s'expliquer par un stade de la maladie plus évolué (la thérapie de combinaison concernant principalement les femmes avec un stade avancé du CS) et par un protocole plus lourd (planning, déplacements).

## Protocole de chimiothérapie et nombre de cycles

Les analyses antérieures ont montré des résultats opposés en ce qui concerne la CT. Certaines ont trouvé une association significative de ce traitement avec la fatigue au cours de la période de traitement adjuvant (Abrahams *et al.*, Kober *et al.*, Schmidt *et al.*), tandis que d'autres (Jacobsen *et al.*) n'ont montré aucune relation entre la fatigue et le régime de CT. Tchen *et al.* ont également suggéré que le type de CT et le nombre de cycles de CT n'étaient pas des facteurs significatifs de fatigue.

En revanche, dans une étude de De Jong de 2005, le nombre total de cures de CT a un effet significatif sur le niveau de motivation ( $p < 0.01$ ). La motivation des femmes qui ont reçu au total plus de cures est significativement plus élevée, ce qui pourrait être dû à une stimulation supplémentaire de la part de l'équipe.

### **Temps écoulé depuis le début de la prise en charge**

L'intervalle entre la chirurgie et la 1<sup>ère</sup> cure de CT semble être un déterminant important pour de Jong *et al.* ( $p < 0.05$ ). Le niveau de fatigue mentale semble plus élevé chez les femmes chez qui cet intervalle est important.

En revanche, pour Andrykowski *et al.* et Mast *et al.*, la durée du traitement ou le temps écoulé depuis l'achèvement du traitement n'expliquent pas la fatigue. La fatigue n'a pas été influencée par le nombre de jours écoulés depuis la chirurgie pour Okuyama *et al.*, ni par le nombre d'années depuis le diagnostic initial pour Bower *et al.*

### **Symptômes**

#### **Ménopause - Hémoglobine**

Tchen *et al.* ont montré que la fatigue était associée aux symptômes de la ménopause (bouffées de chaleur, sueurs froides et sueurs nocturnes) induits par la chimiothérapie et au taux d'hémoglobine ( $p < 0.0001$ ) (46,88). Les symptômes de la ménopause entraînaient un cortège de symptômes, tandis que la baisse de l'hémoglobine (correspondant à l'anémie) diminuait les niveaux d'énergie, le tout aggravant la fatigue ( $p = 0.006$ ).

Plusieurs auteurs ont trouvé l'hémoglobine significativement associée à la FLC (46,53,64), tandis que pour Blesch *et al.*, l'hémoglobine n'a pas influencé significativement la fatigue. Ceci pourrait s'expliquer par le recueil de ces données du dossier médical à un temps différent de l'auto-évaluation de la fatigue, ou par le fait que les patientes sont souvent sous traitement par érythropoïétine (EPO) pour éviter l'anémie.

Des résultats contradictoires ont été trouvés en ce qui concerne l'influence des symptômes de la ménopause. Certains chercheurs ont constaté que la fatigue était significativement plus sévère chez les patientes présentant des symptômes de la ménopause plus marqués. Broeckel *et al.* expliquent ce phénomène par une augmentation des symptômes vasomoteurs nocturnes et une aggravation de la dépression, donc de la fatigue. D'un autre côté, Jacobsen *et al.* n'ont trouvé aucune association entre la fatigue et le statut ménopausique.

#### **Douleur, nausées/vomissements, dyspnée ...**

Toutes les études ont trouvé une association positive entre la douleur et la fatigue, avant et pendant le traitement adjuvant, comme dans l'étude de Bortolon ( $\beta = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ) (24,40,66,68,70).

Jacobsen *et al.* ont également mentionné des corrélations positives entre la FLC et certains symptômes physiques tels que la nausée/vomissements (40,63), les lésions buccales, la faiblesse musculaire, le changement de goût (40). Une fatigue était déjà pré-existante avant le début du traitement adjuvant, probablement due à une dépression suite à l'annonce du cancer (24,43,61,63).

Okuyama *et al.* ont trouvé une association positive entre la fatigue et la dyspnée, qu'ils pensaient causée par l'effet retardé du traitement du cancer ou par la peur d'une récurrence, étant donné les preuves sur la dyspnée associée à un état psychologique, dans une population saine.

### **Nombre de symptômes**

Des études ont relevé que le nombre de symptômes déjà signalés avant le traitement adjuvant était associé à une plus forte FLC au cours de la thérapie.

Plus précisément, les recherches antérieures ont montré que la douleur, les problèmes de sommeil et la dépression sont liés positivement à la fatigue. Il est possible que ces variables soient interdépendantes. Par exemple, Broeckel *et al.* ont rapporté que la douleur et la détresse psychologique pouvaient perturber le sommeil. Les résultats de ces travaux suggèrent que plusieurs des symptômes sont liés entre eux dans un réseau de symptômes (88).

### **Faiblesse musculaire**

Des faiblesses et douleurs musculaires sont fréquemment associées à la fatigue avant et pendant le traitement adjuvant dans plusieurs articles. Cette fatigabilité musculaire est due à des anomalies du métabolisme musculaire (40,53).

### **Les schémas psychologiques**

#### **Troubles de l'humeur : stress, anxiété, pessimisme, dépression**

Détresse émotionnelle (24,45), sentiment d'impuissance, perte d'estime de soi ... accompagnent le cancer et favorisent un état dépressif, que la fatigue va entretenir, voire aggraver. En effet, la détresse est retrouvée corrélée à une fatigue accrue dans de nombreuses études (23,49,50,57,59,66,68), comme dans celle de Bortolon ( $\beta = 0,59$ ;  $p < 0,001$ ), ainsi que la dépression. Dans l'une d'elles, des symptômes dépressifs étaient liés à une fatigue mentale et de motivation réduite pendant toute la période d'étude. Pour de Jain *et al.*, la dépression était même susceptible de s'améliorer si la fatigue s'améliorait (89).

Abrahams *et al.* ont mis en évidence plusieurs comportements psychologiques reliés à la FLC : le comportement « tout ou rien » ( $p < 0,001$ ), la difficulté à faire face au diagnostic de cancer du sein et son traitement ( $p = 0,002$ ), le manque perçu de soutien social ( $p = 0,002$ ), et la peur de la réapparition du cancer ( $p = 0,025$ ) (86).

Mast a rapporté une relation positive de la fatigue avec l'incertitude de la maladie, Jacobsen *et al.* ont décrit des troubles émotionnels et de l'humeur associés à la fatigue avant et pendant les traitements adjuvants, Berger et Higginbotham ont trouvé une corrélation entre des niveaux plus élevés de fatigue et davantage de symptômes de détresse (40,75).

Et enfin, Broeckel *et al.* ont rapporté une forte relation entre la fatigue et les variables d'anxiété, de trouble de l'humeur, et de la catastrophisation (OR=1.14 95%IC 1.05-1.23) (affirmations personnelles négatives et des pensées négatives et des idées sur l'avenir) comme stratégie d'adaptation (88). Une

forte association entre fatigue et anxiété avant la chirurgie est souvent retrouvée dans les études antérieures (26,43,59,61,66), comme dans celle de Bødtcher *et al.* (OR 1.23 IC95% 1.14-1.33).

### **Troubles du sommeil**

4 études longitudinales (Jacobsen, Rotonda, Goldstein et Peoples) et 2 transversales (Ancoli-Israel et Berger) ont étudié les troubles du sommeil. Selon Peoples *et al.*, il y avait une corrélation modérée entre la fatigue et les problèmes de sommeil ( $r=0.20$ ;  $p<0.0001$ ).

Les troubles du sommeil ont été déclarés associés à la fatigue avant et pendant le traitement adjuvant dans plusieurs travaux (40,41,43,63,69,90). Une fatigue diurne serait donc secondaire à un mauvais sommeil. Jain suggère que la réduction de la fatigue a suivi une réduction réussie de l'insomnie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein(89).

### **Basse QdV**

Des auteurs ont soutenu que la fatigue la plus élevée de ces patientes était liée à une baisse de la QdV dans la plupart de ses domaines, pendant et après le traitement adjuvant, dans des analyses longitudinales essentiellement ( $p<0.01$ ). Certaines, comme celle de Jacobsen *et al.*, ont trouvé une association négative entre la fatigue et la QdV, les patientes ayant un meilleur état de santé subissant moins de fatigue (23,43,45,46,50,57,65,88).

Selon Abrahams, les patientes souffrant d'une fatigue sévère avaient une qualité de vie inférieure, et présentaient plus de troubles dans tous les domaines de fonctionnement que les patientes moins fatiguées.

Il a été souligné que cette relation « basse QdV-fatigue » pouvait entraîner une mauvaise observance aux schémas de chimiothérapie, voire un arrêt du traitement.

### **Lumière vive**

Une fatigue accrue a été associée à une diminution de l'intensité et de la durée de l'exposition à la lumière vive chez les patientes atteintes d'un CS pour Liu *et al.* ( $p=0.004$ ). Cette faible exposition à la lumière peut s'expliquer par le fait que les patientes fatiguées passent moins de temps à l'extérieur.

### **Tabac**

Les données sur l'effet du tabagisme sur la FLC sont rares. Schmidt *et al.* ont noté que les patientes qui continuaient de fumer après un diagnostic de cancer ont signalé des niveaux de fatigue plus faibles pendant le traitement. Plusieurs études ont démontré que la nicotine peut améliorer l'attention, la mémoire et la performance, mais les effets néfastes généraux sur la santé dus à la consommation dépassent de loin les avantages potentiels à court terme.

### **Activité physique**

L'inactivité physique, une réduction de l'activité physique à l'annonce du diagnostic, ou encore une absence de reprise de l'activité, sont toutes associées à une fatigue accrue dans 5 études

longitudinales (OR 3.17 IC95% 1.15-8.74) (26,48,54,62,65). Abrahams a relevé une forte corrélation entre la fatigue et l'évitement des activités.

De Jong *et al.* ont montré que la FLC s'accompagne d'une forte réduction de l'activité physique. D'autres analyses antérieures n'ont trouvé aucune corrélation entre la sévérité de fatigue et la réduction de l'activité. Une étude portant sur un programme d'exercices physiques pour gérer la fatigue pendant le traitement adjuvant a montré que cette intervention pouvait diminuer la fatigue et la détresse émotionnelle tout en améliorant le fonctionnement physique et la qualité de vie pendant le traitement.

Une étude de Manneville *et al.* a montré les avantages de l'activité physique, en particulier en termes de fréquence, sur la fatigue et la QdV pendant le traitement (91).

### **Facteurs chronobiologiques**

#### **Taux des marqueurs inflammatoires**

Des auteurs, tels que Zimmer, Von Ah, Kober ou encore Jain, ont suggéré que le dérèglement des voies inflammatoires était associé à la fatigue au cours de la chimiothérapie (58,62,65,89).

En effet, des articles ont montré que la chimiothérapie entraînait une augmentation des taux circulants de médiateurs inflammatoires tels le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), une cytokine angiogénique, la molécule d'adhésion intercellulaire soluble 1 (sICAM-1) ou les cytokines pro-inflammatoires interleukine-6 (IL-6). Le VEGF et le sICAM-1 ont été reliés à une fatigue plus élevée, ainsi que l'IL-6, dans 7 études sur 9 (Mills *et al.*).

Saligan a montré que l'augmentation des taux d'IL-1ra n'a pas été retrouvée associée à une fatigue accrue chez les femmes atteintes de CS, mais que des élévations de sTNF-RII étaient associées à des patientes fatiguées ayant reçu spécifiquement une chimiothérapie (92).

On retrouve également l'IL-1b plus élevée, des polymorphismes dans l'IL-1b et IL-10.

Pour Thornton *et al.*, le cortisol plasmatique, l'hormone adrénocorticotrope, l'adrénaline et la norépinéphrine ont été explorés chez des patientes nouvellement diagnostiquées d'un CS. L'objectif principal était de déterminer si des groupes de douleur, de dépression et de fatigue étaient liés à des modèles immuno-endocriniens. La principale conclusion était que ces hormones étaient associées à un regroupement de la douleur, de la dépression et de la fatigue.

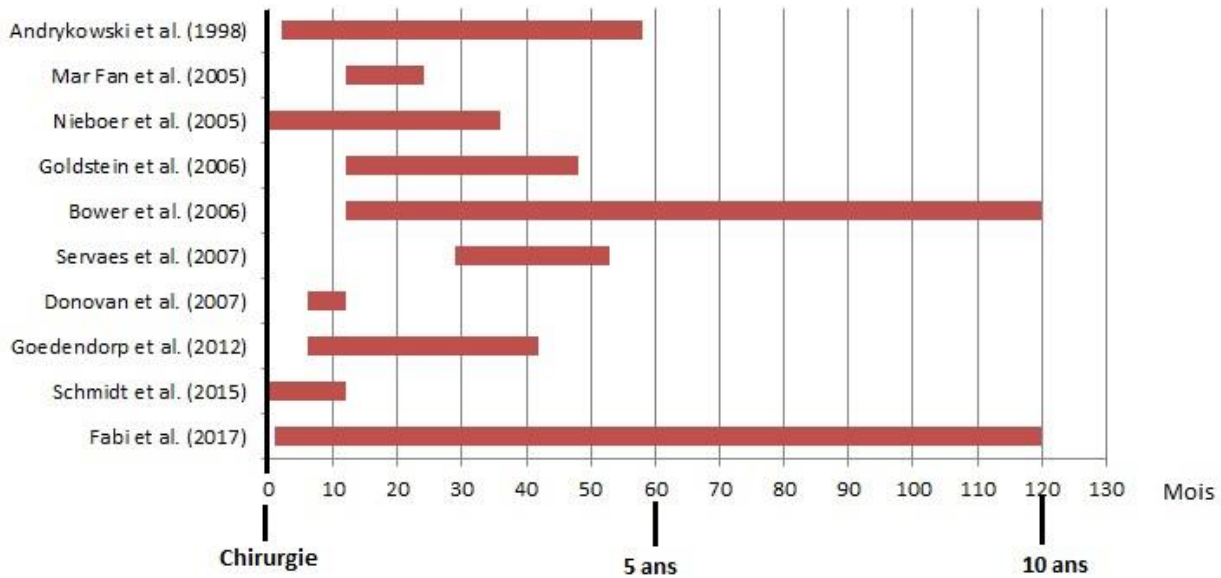
#### **Biomarqueurs de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)**

Des anomalies de l'axe HHS (cortisol sérique, mélatonine, sérotonine et bilirubine) pourrait être parmi les mécanismes responsables de la fatigue, des troubles du sommeil et de la dépression. Pour Jain, un dérèglement de cet axe a été associé à une fatigue persistante.

Payne *et al.* ont mesuré le taux de cortisol sérique, de mélatonine, de sérotonine et de bilirubine pendant la chimiothérapie adjuvante (56). Les taux de cortisol et de bilirubine ont diminué, ainsi que le taux moyen de sérotonine sérique. Mais les chercheurs n'ont trouvé qu'une corrélation significative de la sérotonine avec une augmentation de la fatigue au cours de la chimiothérapie ( $p < 0.05$ ), association qui a été retrouvée par un autre auteur. Ailleurs encore, une basse cortisolémie du matin avant le traitement adjuvant était associée à une fatigue plus sévère (58).

### Types d'études

42.3 % des 26 études chez les survivantes du CS avaient un design longitudinal.



**Figure 8. Les études longitudinales chez les SCS dans le temps**

### Caractéristiques des échantillons

La taille des échantillons variait de 38 à 1 957 patientes par étude. 14 instruments différents ont été utilisés pour mesurer la FLC, la moitié l'évaluant dans ses différentes dimensions, et l'autre moitié l'évaluant dans sa globalité, avec 7 études évaluant la FLC sur un seul item. Le questionnaire le plus fréquemment utilisé était unidimensionnel : le Short Form Health Survey (SF-36).

Les taux de prévalence de la fatigue sévère dans ces études variaient de 23 % à 38 %.

## **Facteurs socio-démographiques**

### **Âge**

Pour Fagundes *et al.*, il a été observé une différence de 20 ans entre les survivantes du cancer du sein (SCS) fatiguées et non-fatiguées en faveur de celles-ci, ce qui a suggéré que la fatigue pouvait être un marqueur du vieillissement accéléré. Une étude transversale de Bower comprenant 40 SCS a également suggéré que les patientes plus jeunes éprouvaient plus de fatigue une fois le traitement achevé depuis au moins 2,5 ans (77). Ces résultats sont également appuyés par les travaux de Kim, Servaes et de Reuter (39,68,82), tout comme Garabeli (OR=2.23, 95%IC=1.11–4.45,  $p = 0.024$ ). En revanche, d'autres auteurs n'ont pas retrouvé cette association positive entre la FLC et l'âge, comme Mast. Ceci peut s'expliquer également par la garde de jeunes enfants, le travail domestique ou les engagements professionnels. De plus, les patientes plus jeunes étaient également plus touchées par les effets du traitement adjuvant sur la santé reproductive (infertilité et ménopause précoce). Les 4 études s'étant penchées sur le sujet sont transversales (Okuyama, Bower, Kim et Garabeli).

### **IMC**

Schmidt a soutenu en 2015 que l'obésité ou des troubles du poids (surpoids comme poids insuffisant) avant le diagnostic étaient des déterminants indépendants de la fatigue physique persistante chez les SCS, en accord avec d'autres études (44). Les patientes avec des troubles du poids ou un mode de vie physiquement inactif semblent être plus à risque de fatigue prolongée.

### **Statut matrimonial**

Dans la méta-analyse d'Abrahams *et al.*, les SCS avec un partenaire ou mariées présentaient moins de risque de fatigue sévère que les survivantes sans partenaire (RR 0,96, IC à 95% 0,93-0,98), ce qui est également retrouvé par l'étude de Bower *et al.*, Mills *et al.*, et de Jong *et al* (50).

### **Niveau d'éducation/employée/revenus**

À partir d'une étude transversale de Mast comportant 109 SCS, il a été suggéré que les femmes ayant le plus haut niveau de scolarité avaient un score moyen de fatigue significativement plus bas que les femmes ayant deux années de collège ou moins ( $r = -0.287$ ;  $p < 0.01$ ) (75), ce qui est retrouvé par Andrykowski *et al.* avec  $r = -0.21$  ;  $p < 0.05$ . D'autres auteurs, comme Kim *et al.* (82), ont trouvé une forte corrélation entre la FLC et l'emploi : les femmes employées étaient les plus susceptibles de signaler une fatigue (OR = 1,28; IC95%: 1,00-1,65). En revanche, une tendance pour les patientes avec un niveau de revenu significativement plus bas à éprouver plus de fatigue après l'achèvement du traitement a été décrite dans 2 études de Bower.

Plus précisément, Schmidt *et al.* ont retrouvé qu'un bas niveau de scolarité était un déterminant majeur de la fatigue physique, affective et cognitive.

## **Comorbidités**

Des conditions médicales ou psychologiques préexistantes (dépression, douleur, migraine, utilisation d'analgésiques, maladie artérielle et arthrite) ont été retrouvées par Schmidt *et al.* Elles influencent

majoritairement la fatigue physique, affective et cognitive à long terme chez les SCS, plusieurs années encore après le diagnostic (53).

### **Maladie / traitement**

#### **Stade de la maladie / statut TNM**

Des travaux détectent une relation entre la FLC et les facteurs liés à la maladie et au traitement (Fabi *et al.*) (29). Les SCS ayant eu un cancer de stade II ou III présentent un risque plus élevé de fatigue sévère que celles avec un cancer de stade 0 ou I (RR 1,18, IC à 95% 1,08-1,28) selon Abrahams *et al.*, tandis que Okuyama, Mast et Hann *et al.* n'ont trouvé aucune corrélation entre le stade de la maladie et la FLC chez les SCS.

#### **Type de chirurgie**

Le type de chirurgie (tumorectomie ou mastectomie) ne prédisait pas la FLC chez les SCS pour Andrykowski *et al.*, Broeckel *et al.* Une étude de Mehnert *et al.* a cependant montré que la mastectomie (chirurgie conservatrice versus mastectomie) avait un effet significatif sur la fatigue physique, évaluée par le MFI-20 (76,81).

#### **Traitement**

Pour Abrahams *et al.*, les survivantes traitées par chimiothérapie présentaient un risque plus élevé de fatigue sévère que celles sans chimiothérapie (RR 1,12, IC à 95% 1,06-1,19), et la radiothérapie, l'hormonothérapie et la thérapie ciblée n'étaient pas des facteurs de risque de fatigue.

Plusieurs auteurs ont également montré que les patientes traitées par chimiothérapie avec ou sans radiothérapie présentaient des taux de FLC plus élevés que celles recevant seulement la radiothérapie (13,28,72,83). Mais cette différence peut être en partie due au stade de la maladie, les femmes avec des stades plus avancés de CS recevant un traitement combiné.

Selon Schmidt, l'association entre la FLC et le traitement adjuvant (chimio/radiothérapie) était forte durant la période de thérapie, puis l'association est devenue beaucoup plus faible 1 an après la chirurgie, avant de disparaître à long terme. C'est un résultat intéressant, qui montre que si elle contribue de façon importante au développement de la fatigue, la chimio/radiothérapie n'a aucune influence sur la persistance à long terme de la fatigue chez SCS. Ces résultats ont été appuyés avec une autre étude, qui a montré que le traitement du cancer ne permettait pas de prédire la fatigue persistante 1 an après le traitement.

Schmidt *et al.* soutiennent également que les inhibiteurs de l'aromatase (hormonothérapie) était également associée à une fatigue à long terme, surtout dans sa dimension cognitive.

Quant à la thérapie ciblée, nous n'avons que peu de données. Davantage d'études sont nécessaires pour déterminer si elle s'associe à une fatigue sévère après le traitement du CS.

#### **Associations de traitements**

Selon Abrahams (20), les survivantes traitées par une chirurgie combinée avec chimiothérapie et radiothérapie étaient plus à risque que les survivantes avec d'autres associations de traitement (RR



1,18, IC à 95% 1,05-1,33). Si l'hormonothérapie était ajoutée à ces trois modalités de traitement, le risque était 38% plus élevé que dans les autres combinaisons de traitement (RR 1,38, 95%, IC 1,15-1,66). La fatigue est souvent considérée comme un effet secondaire de l'hormonothérapie, mais Abrahams *et al.* argumentent que l'hormonothérapie ne serait un facteur de risque important de fatigue que si elle était reçue en plus de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

En effet, dans d'autres articles, comme celui de Mar Fan *et al.*, la radiothérapie seule, l'hormonothérapie seule et la thérapie ciblée n'ont pas été retrouvées associées à une fatigue sévère.

Une étude récente chez les SCS a suggéré que les traitements anticancéreux étaient la première cause de fatigue chez ces femmes. Mais dans cette étude, l'évaluation initiale a été réalisée après le diagnostic et le traitement du cancer, de sorte que les auteurs n'ont pu déterminer si la fatigue était spécifiquement liée au traitement.

### **Protocole de chimiothérapie et nombre de cycles**

Au moment d'évaluer l'impact du type de traitement sur la fatigue, les résultats des études suggèrent que le protocole de chimiothérapie ne contribue pas à la fatigue durable chez les survivantes du cancer du sein. En effet, Mar Fan *et al.* n'ont trouvé aucune corrélation entre la FLC et le type de chimiothérapie ainsi que le nombre de cycles subis, pas plus que Nieboer *et al.* Mais la majorité des travaux chez les SCS n'ont pris en compte ni le type ni la durée de la chimiothérapie.

### **Temps écoulé depuis le traitement adjuvant**

## **Symptômes**

### **Ménopause – Hémoglobine**

Des associations significatives entre les symptômes de la ménopause et la fatigue ont été observées dans des études de Bower en 2000 et de Mar Fan *et al.* ( $p < 0.0001$ ). Dans une autre analyse, la tendance observée entre la FLC et le statut post-ménopausique a souligné l'impact de ce facteur sur la fatigue. Mais cette association n'a pas été retrouvée par d'autres études (Goldstein *et al.*).

### **Douleur, nausées/vomissements, dyspnée ...**

L'apparition de symptômes liés au traitement peut contribuer à la gravité de la fatigue. Garabeli *et al.* soutiennent que la douleur est fortement associée à la FLC ((OR = 3.87, 95%IC = 1.88-7.98,  $p < 0.0001$ ). De plus, la douleur post-traitement est un fort prédicteur de la fatigue chez les SCS (82–84), tandis qu'Okuyama et Garabeli *et al.* relevaient une dyspnée associée à une forte fatigue (OR = 3.72, 95%IC = 1.46–9.50,  $p = 0.006$ ), et que pour Schmidt *et al.*, les facteurs déterminants de la fatigue à long terme étaient des facteurs liés à la dépression et à la douleur, notamment les troubles psychologiques ou dépressifs préexistants et autres comorbidités. Ces troubles prédisposeraient les patientes cancéreuses à développer une fatigue persistante.

## **Les schémas psychologiques**

### **Troubles de l'humeur : stress, anxiété, pessimisme, dépression**

10 études transversales (Okuyama, Bower, Sugawara, Kim, Servaes, Reuter, Minton, Garabeli, Schmidt et Abrahams) et 4 études longitudinales (Andrykowski, Goldstein, Bower et Nieboer) ont démontré une association significative entre la FLC et la dépression/anxiété ou troubles de l'humeur chez les SCS ( $p < 0.0001$ ). Sugawara *et al.* ont examiné les facteurs associés chez les survivantes sans dépression et a montré que le score d'anxiété évalué par le questionnaire STAI (State-Trait Anxiety Inventory) était positivement corrélé avec les scores des fatigues totale, affective et cognitive de l'échelle CFS (Cancer Fatigue Scale). Les auteurs ont conclu que la fatigue des SCS sans maladie majeure s'expliquait principalement par la présence d'une forte anxiété et d'une instabilité émotionnelle plutôt que les causes physiques, cancéreuses ou liées au traitement.

De la même façon, une étude longitudinale récente menée chez des SCS entre 5 et 10 ans après une chimiothérapie adjuvante a révélé que les femmes qui présentaient des symptômes dépressifs au cours de la 1<sup>ère</sup> année après le diagnostic souffraient davantage de fatigue à long terme.

Fabi *et al.* ont montré que les femmes présentant une dépression et une anxiété réactives et pathologiques avant la chimiothérapie avaient plus de risque de subir une FLC à la fin des traitements, qui pouvait persister jusqu'à 1 ou 2 ans après, pendant qu'un autre article mettait en lumière une association positive entre FLC et détresse psychologique (29).

Pour Xiao *et al.*, 1 an après la radiothérapie, les symptômes dépressifs ( $p < 0,0001$ ) sont apparus comme des facteurs de risque de la fatigue. L'analyse a montré que les symptômes dépressifs ont également influencé les associations de la fatigue avec le sommeil et le stress (87).

Schmidt *et al.* soutiennent que les troubles psychologiques/dépressifs préexistants sont des déterminants majeurs de la fatigue physique, affective et cognitive à long terme chez les SCS 6 ans après le diagnostic.

### **Risque de récurrence du cancer**

Un facteur rarement évalué mais qui pourrait avoir un impact puissant sur la fatigue est le risque de récurrence du cancer. En effet, les femmes les plus à risque peuvent recevoir des chimiothérapies plus intensives, mais peuvent aussi ressentir plus de détresse (elles continuent de s'inquiéter pour leur santé après la fin du traitement). Bower *et al.* ont constaté que la peur de la récurrence du cancer était significativement associée à la fatigue dans les analyses bivariées, mais pas en multivariée.

### **Troubles du sommeil**

La fatigue diurne peut être secondaire à un mauvais sommeil. Pour Okuyama *et al.* et d'autres auteurs, les troubles du sommeil sont fréquemment significativement associés à une augmentation de la fatigue, pendant le traitement adjuvant, mais aussi après celui-ci (13,15,76,82–84,86). Garabeli *et al.* retrouve une insomnie fortement liée à la FLC (OR = 2.40, 95%IC = 1.19–4.86,  $p = 0.015$ ). Néanmoins, les causes des problèmes de sommeil n'ont pas été étudiées de manière approfondie. Il est possible que les problèmes de sommeil soient le résultat de l'anxiété.

Pour Payne ou Ancoli-Israel, les troubles du sommeil ont été mesurés par l'actigraphie au poignet du sommeil, pour enregistrer le comportement et mesurer les rythmes circadiens. Mais la mesure objective du sommeil et la FLC ne sont pas retrouvées associées.

### **Basse QdV**

2 études longitudinales (Fabi, Servaes) et 3 études transversales ont montré une QdV inférieure chez les survivantes du CS qui étaient fatiguées, et les effets négatifs de la FLC sur leur fonctionnement quotidien. Selon la plupart, tous les domaines de fonctionnement de la QdV étaient atteints, (les dimensions physique et activité quotidienne étaient les plus affectées), en comparaison aux femmes non sévèrement fatiguées.

Mar Fan *et al.* n'ont trouvé aucune différence significative dans les scores de QdV (mesurés par le questionnaire FACT-G) entre les 104 patientes ayant survécu au CS et les 102 patientes saines à 1 et 2 ans de suivi.

Diverses explications peuvent expliquer la présence d'une bonne QdV chez les survivantes à long terme. L'une d'elles serait que les femmes, suite à l'adaptation aux limitations associées à la maladie ou son traitement, redéfinissent leur concept de QdV (phénomène de *response shift* : les individus confrontés à un cancer vivent des situations très anxiogènes ; ils tentent de s'adapter, d'où une influence sur la représentation de leurs priorités et donc leur concept de leur QdV). Ou bien suite à l'expérience du cancer, les survivantes voient les bénéfices de leur survie et évoluent.

### **Tabac**

S'il a été observé que les patientes qui continuaient de fumer après un diagnostic de cancer avaient des niveaux de fatigue plus faibles pendant le traitement, aucune amélioration de la fatigue n'a été observée à long terme.

### **Activité physique**

La relation entre la fatigue et l'activité physique (AP) a rarement fait l'objet d'études chez des femmes ayant terminé leur traitement, certainement parce que ces travaux suivent souvent un modèle transversal : 3 auteurs sur 4 parmi ceux ayant ciblé l'AP ont fait une étude transversale : Servaes, Georges et Abrahams. Les résultats d'une d'elles chez des SCS indiquaient qu'après le traitement du cancer, une activité physique plus faible était liée à une fatigue plus intense. Une deuxième analyse de ce groupe de recherche a examiné la relation entre la fatigue et l'activité physique objective. L'activité physique quotidienne auto-déclarée et l'activité physique objective, n'ont pas été retrouvées associées avec la fatigue. D'autres recherches sont nécessaires pour clarifier la relation entre l'activité physique et la fatigue après les traitements du cancer du sein, en utilisant un design longitudinal.

En revanche, pour Schmidt *et al.* (la seule étude longitudinale), une faible activité physique avant le diagnostic était un facteur de risque indépendant de fatigue physique, et un mode de vie physiquement inactif avant un diagnostic de cancer était associé à la persistance de la fatigue. Les patientes physiquement inactives avant le diagnostic le restent pendant et après le traitement du cancer. Ces résultats peuvent donc indiquer qu'une inactivité physique contribue à la persistance de

la fatigue, renforçant la recommandation de l'American College of Sports Medicine pour les médecins, qui soutient qu'éviter l'inactivité est probablement utile.

### **Génétique**

Saligan soutient que les génotypes GG des polymorphismes mononucléotidiques TNF-308 et IL-6-174 étaient significativement associés à la fatigue accrue chez les femmes atteintes d'un CS. Dans une autre étude transversale, il a été observé que les survivantes du cancer du sein porteuses de génotypes méthionine/méthionine de catéchol-O-méthyltransférase (COMT) étaient significativement corrélées avec des scores de fatigue plus élevés.

### **Facteurs chronobiologiques**

#### **Taux des marqueurs inflammatoires**

Les auteurs qui ont étudié la relation entre la FLC et les marqueurs biologiques ont émis l'hypothèse que des altérations inflammatoires induisent une fatigue persistante chez les SCS. En effet, ils ont trouvé des niveaux élevés de marqueurs immunologiques associés à l'activité des cytokines chez les SCS, associés à une fatigue persistante (77,78,80,87).

Une cause plausible de dérangement immunitaire et de fatigue subséquente chez ces survivantes est l'effet durable du traitement adjuvant. En effet, les changements immunitaires cellulaires induits par le traitement du cancer peuvent persister après la fin de celui-ci. Cependant, la plupart de ces études chez les SCS n'ont trouvé aucune association entre les modalités de traitement du cancer et la prévalence ou l'intensité de la fatigue, ou l'intensité de la signalisation inflammatoire ou de l'altération immunitaire cellulaire. L'absence de preuve qu'un traitement spécifique représentait des différences de fatigue ou d'état immunitaire peut s'expliquer par le petit nombre de sujets recevant chaque type de traitement.

Tandis qu'une autre étude a soutenu qu'à 1 an post-radiothérapie, les marqueurs inflammatoires (CRP:  $p = 0,015$ , antagoniste des récepteurs de l'interleukine 1 (IL-1):  $p = 0,014$ , récepteur soluble du facteur de nécrose tumorale 2:  $p = 0,009$ ) étaient des facteurs de risque indépendants de la fatigue liée au cancer.

D'autre part, 2 études de Maes *et al.* ont montré que la dépression a été associée à des élévations des cytokines pro-inflammatoires, et Savard *et al.* a évalué l'influence de l'insomnie clinique sur le fonctionnement immunitaire en utilisant un modèle expérimental. Ils ont rapporté une possibilité d'une relation entre l'insomnie clinique et les mécanismes de défense de l'hôte (en particulier sur l'expression des cytokines), ainsi qu'une fatigue associée à une thérapie cognitivo-comportementale.

#### **Biomarqueurs de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)**

Des altérations de la fonction de l'axe HHS ont été identifiées chez des patientes atteintes de FLC. Plusieurs études de Bower *et al.* en 2005 ont constaté que les survivantes fatiguées présentaient des altérations de la fonction de l'axe HHS, notamment une pente de cortisol diurne aplatie, et une réponse de cortisol émoussée au stress expérimental. De plus, il existe des preuves que des réductions de la production de cortisol suite au stress peuvent être associées à une augmentation des cytokines pro-inflammatoires (Kunz-Ebrecht).

## Discussion

Pour Schmidt *et al.*, 2 types de fatigue sont à distinguer : la fatigue principalement liée à la chimio-radiothérapie, et la fatigue persistant des mois ou des années après la fin du traitement, qui semble être associée à des troubles dépressifs ou psychologiques et des facteurs liés à la douleur, (utilisation d'analgésiques, migraine, arthrite et maladie artérielle occlusive).

En effet, des groupes de symptômes comprenant fatigue, dépression et douleur ont été observés dans plusieurs études, et ces auteurs ont suggéré que la fatigue associée à ces 2 symptômes présente une physiopathologie différente de celle de la fatigue non liée à ces troubles.

Les travaux analysés ont justement montré que les conditions médicales ou psychologiques préexistantes associées à la fatigue à long terme étaient des déterminants significatifs de la fatigue pendant et après le traitement. La thérapie anticancéreuse, en particulier la chimiothérapie, est apparue comme un facteur déclenchant majeur de la fatigue chez les patientes atteintes de cancer du sein. Cependant, elle n'a pas été retrouvée associée à une FLC persistante à long terme. La composition corporelle, l'inactivité physique et le faible niveau d'éducation étaient également associés à un niveau de fatigue à long terme, mais pas au développement de la fatigue pendant le traitement. Le tabagisme était quant à lui associé à une fatigue réduite pendant et après le traitement.

Il existe peu d'informations concernant les relations entre la fatigue et les autres symptômes et la QdV avant, pendant et après les traitements de chimiothérapie. Les femmes atteintes de CS qui avaient tendance à «catastrophiser» davantage leur fatigue rapportaient une moins bonne QdV.

La majorité des études incluses sur les SCS n'ont pas trouvé d'association significative entre la fatigue et le fait d'avoir un partenaire, un stade de maladie, une chimiothérapie et des modalités de traitement du cancer. Il est probable que la taille des échantillons dans ces revues était trop petite pour détecter une association significative.

La relation de causalité entre le CRF et l'état mental reste difficile à confirmer en raison du manque de données sur la fatigue avant la maladie et de la petite taille des échantillons, qui empêchent d'effectuer d'autres analyses statistiques.

Et enfin, la dysrégulation de l'axe HPA et les altérations de la réponse immunitaire ont été associées à une FLC plus élevée chez les SCS. De plus, les altérations de l'axe HPA peuvent survenir suite à des changements de comportement associés à la fatigue, telles qu'une perturbation du sommeil, une activité réduite et par conséquent des troubles de l'humeur. Pour Schmidt *et al.*, les dérèglements des hormones du stress et des cytokines (ainsi que les dysfonctionnements hypothalamiques ou mitochondriaux) engendrent de la fatigue. Ils spéculent que chez les patientes présentant de tels dérèglements préexistants, les dommages induits par la chimiothérapie, l'inflammation ou la perturbation du rythme circadien peuvent ne pas être gérables par l'organisme, entraînant ainsi la persistance de la fatigue. Des études prospectives sont nécessaires pour clarifier la contribution de ces mécanismes dans la fatigue chez les patientes atteintes de CS.

De plus, les patientes incluses dans les articles observés ont été recrutées sur une période de plus de 20 ans. Il est important de noter que les traitements et les critères diagnostiques du cancer ont

changé au cours de cette période. En effet, les schémas thérapeutiques sont devenus plus intensifs depuis 2007. Cependant, une analyse de sensibilité sur la période d'étude (avant et après 2007) n'a pas montré de différences substantielles dans les taux de prévalence de fatigue sévère entre les deux périodes d'étude.

Et enfin, la fatigue était généralement décrite comme un concept unifié, alors que la fatigue consiste en réalité en de multiples dimensions telles que la fatigue mentale, la fatigue physique et l'impact de la fatigue (15). Nous n'avons eu accès qu'aux résultats totaux des questionnaires et n'avons pas été en mesure de sélectionner des éléments spécifiques qui permettent de distinguer différentes dimensions de la fatigue.

Pour conclure, les travaux inclus dans cette analyse ont examiné de nombreuses variables différentes associées à la FLC, mais nos résultats nous poussent à ne pas conclure trop vite sur leurs interprétations.

En effet, la grande variabilité de la prévalence de la fatigue et les résultats parfois contradictoires sur les facteurs associés à la FLC peuvent s'expliquer par l'inconstance des périodes d'étude (avant, pendant et après les traitements adjuvants), l'hétérogénéité des traitements, la variété des outils de mesure utilisés d'une étude à l'autre, et à l'utilisation prédominante d'une notion de FLC globale. En effet, de nombreux instruments différents sont disponibles pour mesurer la FLC, avec des échelles à une ou plusieurs dimensions.

Les explorations concernant les SCS sont concernées par des limites supplémentaires : le manque de conception longitudinale et le manque de groupe témoin sains. En effet, seules quelques analyses évaluant les SCS ont utilisé un groupe témoin apparié de femmes sans antécédents de cancer. Tout le monde ressentant de la fatigue au quotidien, il est difficile de distinguer la fatigue ordinaire de la FLC. D'où la nécessité de comparer à des sujets témoins sains dans une étude longitudinale pour lever ces limites.

De plus, plusieurs travaux n'ont effectué aucun ajustement pour des comparaisons multiples dans leur analyse statistique, de sorte que leurs résultats doivent également être interprétés avec précaution.

Par conséquent, des études longitudinales, prospectives, évaluant les femmes avant le début du traitement, et incluant un groupe de comparaison sain sont nécessaires pour déterminer si la fatigue est liée au diagnostic et au traitement du cancer, et pour identifier simultanément les prédicteurs potentiels psychologiques et physiologiques de la FLC chez les femmes atteintes d'un CS en cours du traitement, les SCS, et les femmes en bonne santé.

## SECONDE PARTIE : PROGRAMME DE RECHERCHE

---

### Synopsis en français

---

Aujourd'hui, de plus en plus de femmes survivent au CS, grâce au dépistage précoce et aux progrès thérapeutiques. Cependant, cette augmentation de la survie, acquise au moyen de lourds traitements, provoque des effets secondaires persistants. La fatigue est rapportée par ces femmes comme étant le symptôme le plus fréquent et le plus pénible.

#### Objectifs

Les objectifs de la présente étude étaient d'identifier des trajectoires distinctes dans la fatigue générale et chacune de ses 4 dimensions (physique, mentale, réduction des activités et réduction de la motivation) pendant 2 ans après la chirurgie du CS, et d'explorer les caractéristiques démographiques, cliniques et de personnalité potentielles - particulièrement l'anxiété et l'optimisme des traits - associées à ces profils de fatigue.

#### Méthodes

Ce travail a utilisé les données de l'étude FATSEIN, une cohorte multicentrique prospective en France, qui a suivi 466 patientes durant 24 mois, en mesurant de manière répétée leur fatigue. Les patientes incluses dans notre étude avaient un cancer du sein invasif confirmé avec chirurgie programmée, un bon état général (score OMS  $\leq 2$ ) et avaient fourni un consentement éclairé.

Incluses la veille de leur chirurgie, les patientes ont rempli 4 questionnaires évaluant leur fatigue (MFI-20), leur QdV (EORTC QLQ-C30), leur optimisme (LOT) et leur personnalité anxieuse (STAI). Les informations socio-démographiques (âge, niveau d'éducation, état marital, emploi) et médicales (stade tumoral, type de chirurgie, traitements) ont également été recueillies à cette occasion.

Le critère de jugement principal de notre étude était la fatigue, de nouveau mesurée par le MFI-20 au cours de 9 suivis tout au long de l'étude. Le MFI-20 décrit la fatigue générale et ses 4 dimensions - fatigue physique, fatigue mentale, activité réduite, motivation réduite -.

Puis différentes trajectoires de fatigue distinctes ont été caractérisées, séparant les patientes selon leur parcours de fatigue, le tout dans chacune des dimensions de la fatigue. Un modèle de trajectoire basé sur les groupes homogènes a été utilisé dans ce but. Et enfin, pour identifier les variables indépendantes significativement associées à ces trajectoires, nous avons réalisé une régression logistique multinomiale dans chaque dimension de la fatigue.

#### Résultats

Sur les 459 femmes ayant un score MFI-20 disponible, il y avait 14,4% de questionnaires MFI-20 manquants aux temps de suivi. Leurs caractéristiques démographiques et cliniques sont dans le **tableau 3**. La **figure 10** montre les scores du MFI-20 dans chacune des dimensions de la fatigue, pour l'ensemble de la population étudiée.

La **figure 11** montre les trajectoires de fatigue générale et ses dimensions. La fatigue générale (fig. 11A) s'est vue identifier 4 trajectoires de fatigue : « Aucune fatigue » et « Augmentation faible/modérée/sévère et transitoire de la fatigue ». Des patterns de fatigue similaires ont été trouvés pour la fatigue mentale (fig. 11B) et pour la fatigue physique (fig. 11C, où seulement 3 trajectoires ont été retenues). Quant à la réduction d'activités, 4 trajectoires représentent une activité non réduite, et une faible/modérée/sévère réduction de l'activité (fig. 11D). Et enfin, la réduction de la motivation s'est vue attribuer 5 trajectoires, allant de la motivation non réduite à une légère/modérée/sévère réduction de la motivation, avec 2 trajectoires d'augmentation et de réduction constante de la motivation (fig. 11E).

Le **tableau 4** présente les caractéristiques associées aux trajectoires de fatigue, suite aux analyses multivariées. En comparaison avec le groupe « pas de fatigue », le risque de fatigue générale sévère diminuait pour les femmes avec un niveau d'éducation équivalent au baccalauréat, une bonne QdV et un bon appétit avant la chirurgie. Les femmes optimistes, avec une fonction cognitive élevée et une bonne QdV étaient moins exposées à une fatigue mentale sévère. Le risque de fatigue physique sévère, lui, était réduit par des fonctions physique et émotionnelle élevées avant la chirurgie, une bonne QdV et un niveau d'éducation équivalent au bac.

Subir une chimiothérapie réduisait sévèrement l'activité de ces femmes, mais avoir une bonne QdV les en protégeait. Et enfin, la réduction de la motivation était plus sévère pour les femmes plus âgées, qui vivaient loin de l'hôpital et avaient subi une dissection axillaire. En revanche, être optimiste et avoir un bon appétit ainsi qu'une bonne QdV les mettait à l'abri de subir une réduction sévère de leur motivation.

## Discussion

Cette étude a été la première étude portant sur les trajectoires de la fatigue à long terme des femmes atteintes du CS en France. Un bon taux de participation parmi les 459 femmes suivies et un schéma sans équivoque de la fatigue générale et de ses 4 dimensions avant, pendant et après la chimiothérapie a pu y être observé.

Tous les scores de fatigue ont augmenté après la chirurgie et ont culminé à 6 mois (la fin de la chimiothérapie), puis diminué jusqu'à 18 mois et ont légèrement augmenté au cours des derniers mois de suivi. La fatigue physique mais surtout l'activité réduite ont été les plus affectées lors du traitement adjuvant. Un sous-groupe de 15% des femmes démarrait l'étude avec une fatigue générale sévère, et l'ont gardée jusqu'à la fin du suivi. Malgré une légère amélioration observée après 18 mois, les niveaux de fatigue individuelle et globale étaient toujours supérieurs aux moyennes de base.

Dans notre étude, des caractéristiques démographiques, telles que le statut marital, la cohabitation, l'emploi, l'activité physique ou l'aide quotidienne, n'ont pas été retrouvées significativement liées à la FLC. Le jeune âge était associé à une augmentation de la fatigue dans certaines études, mais nous avons constaté le contraire. Une autre étude a corroboré nos résultats, montrant que les personnes âgées, quel que soit le type de cancer qu'elles avaient, rapportaient plus de fatigue que les adultes plus jeunes. Les femmes ayant un niveau d'éducation élevé avaient des niveaux de fatigue plus élevés dans d'autres études, ce que nos résultats suggèrent également.



En ce qui concerne les variables cliniques, ni le stade de la maladie ni l'IMC n'ont influé sur les trajectoires de fatigue. Concernant la chimiothérapie (CT), des études antérieures ont montré des résultats opposés. Nous avons trouvé une association significative de la CT avec la fatigue mais seulement dans une de ses dimensions, une activité réduite, ce qui était prévisible, l'étude portant sur une période de 2 ans. En effet, si nous avions uniquement étudié la période de traitement adjuvant, nous aurions probablement retrouvé une association beaucoup plus forte entre CT et fatigue.

Quant à la QdV et les traits de personnalité, notre étude a rapporté un fonctionnement physique, émotionnel et cognitif significativement plus faible chez les patientes gravement fatiguées. Les fonctions mentale et sociale n'étaient pas associées à la fatigue, et la personnalité anxieuse n'était pas davantage associée à la gravité de la fatigue. Nos résultats ont montré une réduction du risque de fatigue pour les femmes optimistes, ce qui a été confirmé par des études antérieures.

Nos résultats sont difficiles à comparer avec les études précédentes qui se concentraient sur la période de chimiothérapie, n'incluaient pas les fonctions de base, ou manquaient de suivi à long terme (6 mois à 1 an après le diagnostic). Les études disponibles sont également limitées par de petits échantillons ou une conception transversale. De plus, la fatigue est généralement décrite dans les études précédentes comme un concept unifié, alors que nous la divisons en 4 dimensions par le questionnaire MFI-20. Aucune étude des profils de fatigue n'a comparé ces différentes dimensions, ce qui permettrait pourtant de mieux cibler les facteurs associés à la FLC.

Notre étude a plusieurs points forts, notamment une taille d'échantillon relativement importante avec exclusion de seulement 7 femmes à l'inclusion, un bon taux de participation, un recrutement multicentrique et non compétitif et donc un échantillon représentatif de centres de recrutement, et une conception longitudinale avec des évaluations répétées d'avant chirurgie jusqu'à 2 ans plus tard. Une autre force était l'utilisation de questionnaires valides et complémentaires qui mesuraient la personnalité anxieuse, l'optimisme, la qualité de vie et les différentes dimensions de la fatigue.

En termes de limites, le suivi sur 2 ans n'a pas permis d'évaluer la stabilité des trajectoires, ni d'observer les niveaux de fatigue rejoindre leurs niveaux de base. De plus, une connaissance croissante de la biologie tumorale et de nouveaux médicaments efficaces sont disponibles, et à prendre en compte dans les études futures.

En conclusion, nous avons identifié plusieurs trajectoires distinctes de fatigue et ses 4 dimensions chez les femmes avec un CS. Avant le début du traitement, les femmes souffrant de fatigue intense (15%) avaient un fonctionnement physique, cognitif et émotionnel faible, ainsi qu'une faible QdV et une personnalité pessimiste. Ces femmes étaient plus âgées, avaient subi une chimiothérapie, une dissection axillaire et vivaient loin de l'hôpital. Par rapport à l'enseignement supérieur, un enseignement de niveau baccalauréat protégeait ces femmes contre une fatigue sévère. Confirmer ces résultats dans de nouvelles études fournirait des arguments pour améliorer le dépistage de la FLC, identifier les patientes les plus à risque de fatigue sévère, afin de leur fournir un traitement préventif et curatif plus précoce et adapté, ainsi qu'un soutien psychologique approprié.

### ABSTRACT

**Background:** Breast cancer (BC) is the most common cancer in women. The treatments are long and multiple, with many side effects. Fatigue is the most burdensome side effect because of its frequency, painfulness and long duration. The aims of this study were to identify distinct trajectories in 4 fatigue dimensions during 2 years after BC surgery and to explore the potential demographic, clinical and personality characteristics associated with these profiles.

**Methods:** We included women from the FATSEIN cohort, a prospective longitudinal multicenter study in France. Women were followed for 24 months after BC surgery and completed the Multidimensional Fatigue Inventory questionnaire (MFI-20) at 9 follow-up visits. A group-based trajectory model was used to identify distinct trajectories in each fatigue dimension. Multinomial logistic regression was used to determine factors associated with each profile, estimating odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs).

**Results:** We included 459 women (mean [SD] age 56.9 [10.4] years) who were followed for 3 to 5 fatigue trajectories in each of the 4 fatigue dimensions, describing fatigue from its absence to its severest degree. On multivariate analysis, risk of severe fatigue was high with chemotherapy (OR=9.41, 95% CI 2.28; 38.79) and low with high optimism before surgery (OR=0.94, 95% CI 0.9; 0.97). High level of fatigue was associated with poor quality of life (OR=0.91, 95% CI 0.87; 0.95): the women showed reduced physical, emotional and cognitive function.

**Conclusion:** Targeting women at risk for severe fatigue can provide early preventive and curative treatment and appropriate psychological support.

## INTRODUCTION

Today, women with breast cancer (BC) are increasingly being cured of the disease because of the greater use of early detection methods. However, despite the increase in survival, many women experience multiple and persistent symptoms related to the diagnosis and treatment. Indeed, BC treatments are long, severe and complex. Concomitant administration of symptomatic treatments improves the tolerability of chemotherapy, but adverse effects persist and fatigue remains by far the most frequently reported symptom (1,2).

Cancer-related fatigue (CRF) is a multi-causal and complex phenomenon that still remains not optimally dealt with. Common fatigue in healthy people differs from CRF. In healthy people, fatigue is manifested after physical or mental effort and dissipates with sleep. In contrast, CRF is defined by the National Comprehensive Cancer Network as a distressing persistent subjective sense of physical, emotional, and/or cognitive tiredness related to cancer or cancer treatment, not proportional to recent activity and interfering with usual functioning (3). Often overlooked by the oncologist, not reported by patients, and little measured in everyday life, CRF interferes with the course of treatment, has a negative impact on quality of life (QoL), and especially persists for months or years (4). The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20) is widely used to measure CRF and describes fatigue in 4 dimensions: general/physical, mental, reduced activity and reduced motivation (5).

The suggested causes of fatigue are numerous, including direct effects of cancer (inflammation), characteristics of the disease (tumor size, high disease stage), treatments (mastectomy, chemo-radio-hormonal therapy) and their side effects, psychosocial factors such as anxiety and depression, exacerbating comorbid symptoms such as pain and sleep disturbance, comorbid medical conditions (anemia and infection), sociodemographic factors (older age, no partner, low level of education), poor QoL, overweight and physical inactivity (6–9).

Many studies investigated fatigue in BC, but only a few analyzed its evolution. All of them focused on the adjuvant therapy period only, did not include baseline functions, and lasted less than 1 year (6,10–14).

The aims of the present study were first to identify distinct trajectories in each of the 4 fatigue dimensions for 2 years after BC surgery and second to explore the potential demographic, clinical and personality characteristics — particularly trait anxiety and optimism — associated with these trajectories to determine the profiles of the most fatigued women. One would expect that women with the most fatigue at inclusion would remain so during follow-up and that young age, physical inactivity, anxiety and pessimism are linked to a severe fatigue.

## **MATERIALS AND METHODS**

### **The FATSEIN study**

The present study used the FATSEIN study data, a prospective multicenter cohort in France, with longitudinal follow-up of 466 patients and repeated measures of fatigue, anxiety and QoL (15). Women were recruited from August 2008 to January 2011 in 3 French cancer centers: the Oncology Institute Center of Lorraine, the Paul Strauss Comprehensive Cancer Center of Alsace, and the Georges-François Leclerc Comprehensive Cancer Center of Burgundy. They were followed for 24 months. Eligibility criteria included age  $\geq 18$  years, newly diagnosed BC at American Joint Committee on Cancer classification stage I-IIIa, having undergone breast surgery, WHO performance status score  $\leq 2$ , and able to provide informed consent, speak French and complete self-reporting questionnaires. Exclusion criteria were pregnancy; bilateral, inflammatory or metastatic BC; history of cancers other than BC; other major disabling medical or psychiatric conditions that would confound the evaluation of QoL and fatigue; and previous chemotherapy or radiotherapy. The required number of subjects calculated for the FATSEIN study was 541 patients, 466 of whom were followed. For the present study, women with missing fatigue scores at baseline were excluded. Written informed consent before the study entry was obtained from all patients. The FATSEIN study was approved by French ethics committees (CCTIRS and CNIL), and registered at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (NCT01064427).

### **Study design and data collection**

Data were collected 10 times over 2 years: the day before surgery (baseline), and 9 follow-ups during and after adjuvant treatment until the end of the study (**Fig. 9**). The endpoint was fatigue measured at each follow-up time by the MFI-20. At inclusion, patients completed 4 questionnaires: the MFI-20, the European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item QoL questionnaire (EORTC QLQ-C30), the Life Orientation Test (LOT), and the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). The MFI-20 was repeated at each follow-up.

### **Outcome**

The MFI-20 is used to assess fatigue in cancer patients. It is a 20-item self-reporting questionnaire, validated in its French version (5), that describes 4 dimensions — physical fatigue, mental fatigue, reduced activity, reduced motivation — and gives a general score of fatigue. Each item is answered on a 5-point Likert scale. All scores were linearly transformed from 0 (no fatigue) to 100 (highest level of fatigue). The scores for each of the 4 dimensions and the general fatigue score were determined when an answer was obtained for at least half of the items.

### **Other measures**

#### *Sociodemographic and clinical data*

Sociodemographic information collected were age, education level, marital status, number of children, living alone, residency (urban/rural/semi-rural), employment and life habits before surgery (daily help and physical activity practice). Medical information gathered were body mass index (BMI), type of surgery, tumor pathology (histologic grade of tumor, lymph node status, axillary dissection, hormone-receptor status, and human epidermal growth factor receptor 2 expression), and treatments.

### *Global health and QoL*

The EORTC QLQ-C30 is a well-validated self-reporting QoL instrument (16). It consists of 30 items that incorporate 5 functional scales to evaluate physical, emotional, role, cognitive and social functioning; eight symptoms scales to measure fatigue, nausea and vomiting, pain, dyspnea, insomnia, appetite loss, constipation, and diarrhea; and a global QoL scale. All scores are standardized on 0 to 100 scales, with high scores representing high QoL or high level of symptom disturbance.

### *Personality traits*

To study the trait anxiety personality, we used the STAI in its French validated version (Spielberger, 1989). This test consists of 20-item scales for measuring state and trait anxiety. We used only the Trait Anxiety Scale, which describes how people generally feel and conceive of anxiety as a personality disposition. Each item is answered on a 4-point Likert scale. The scores were standardized on a 0 to 100 scale, with high scores indicating a high level of anxiety.

To measure optimism, we used the LOT, including 12 items (17). Each item is answered on a 5-point rating scale. The scores were linearly transformed from 0 to 100. After excluding 4 “lure” items and reversing the scores for 4 inverse items, scores were summed to yield a global score. High scores indicate increased optimism.

### **Statistical analyses**

Descriptive statistics were calculated for sociodemographic and medical characteristics and self-reporting questionnaires collected at baseline and at each follow-up time as well as differences between MFI-20 scores over each time and proportion of missing MFI-20 questionnaires.

We identified distinct fatigue trajectories in the cohort of patients who experienced a similar fatigue course for each of the 4 dimensions of fatigue (physical, mental, reduced activity and reduced motivation) and for the general fatigue score. We used a change analysis method based on individual development trajectories, the group-based trajectory model (18). This model is useful in the absence of prior knowledge of the number and structure of groups. Missing data were assumed to be missing at random, with no imputation performed. All participants with at least 2 assessments of fatigue were included in the analyses. The optimal number of groups was assessed first by the Bayesian information criterion (BIC), the smaller the value of this criterion (closer to 0), the better fit of the model, and second by the minimal group size set at 5% of participants. Then, to represent the shapes of fatigue trajectories, different polynomial trends were tested (linear, quadratic and cubic); we selected the most complex polynomial that was statistically significant and clinically relevant (groups of sufficient size and distinct trajectories).

To determine independent variables significantly associated with changes in CRF and its trajectories, we performed multinomial logistic regression for each dimension of fatigue trajectories identified in the previous step, estimating odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (CIs) for outcome variables with more than 2 categories. All variables statistically significant at  $p < 0.2$  on bivariate analyses were entered into multivariate models. Tests were two-sided, and  $p < 0.05$  was considered statistically significant. Statistical analyses involved use of SAS 9.4.

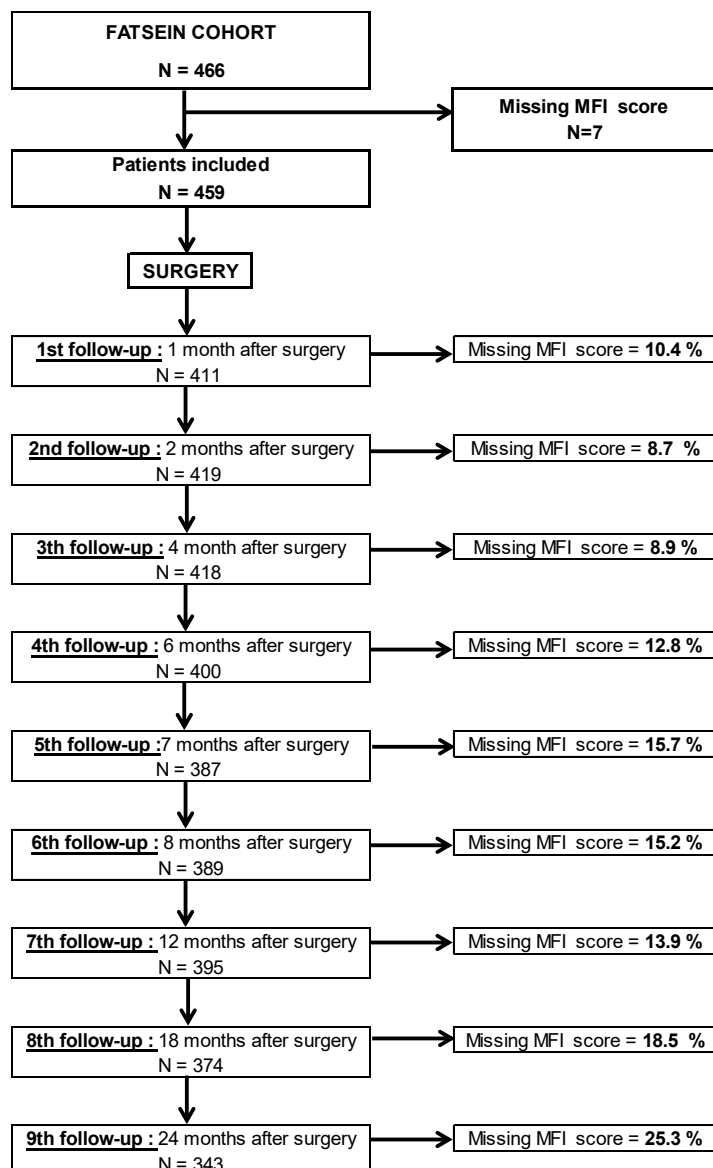
## RESULTS

### Participant characteristics

Among the 459 women with available MFI-20 score, 400 (87.1%) completed the MFI-20 at 6 months after surgery and 343 (74.7%) at the end of the study (**Fig. 9**), which resulted in a mean of 14.4% MFI-20 questionnaires missing at follow-up times. Their demographic and clinical characteristics are in **Table 3**.

The general MFI-20 fatigue score for the entire study population at baseline was 26.3, then increased and peaked at 6 months to 42.9, the high score indicating the greatest fatigue. From 6 to 24 months, the mean fatigue score decreased to 30.6. The other dimensions of fatigue showed similar evolutions in MFI-20 score (**Fig. 10**).

The most affected dimensions during treatment were physical fatigue and reduced activity, which gained 18.4 and 20.7 points, respectively. Two years after surgery, the same dimensions were still the most affected, at 5 and 8 points above baseline, respectively. The less affected dimension during treatment and after 2 years was mental fatigue. No dimension scores returned to baseline levels.



**Figure 9. Flow chart of patients in the study**

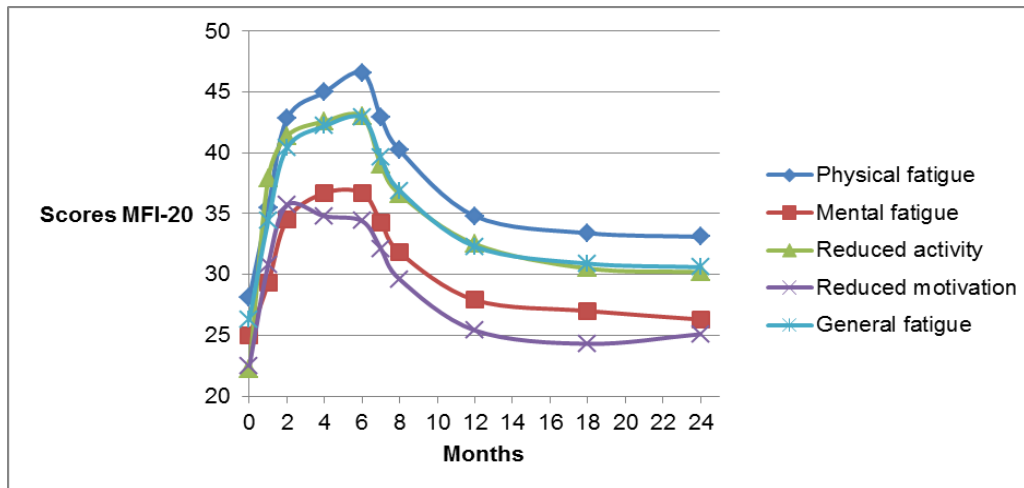


Figure 10. Mean fatigue scores (MFI-20)

**Table 3.** Baseline demographic, clinical and patient-reported outcome characteristics of women with breast cancer undergoing surgery (n=459 with available Multidimensional Fatigue Inventory [MFI-20] score)

| Moyenne (Ecart-type) et %                         |             | Moyenne (Ecart-type) et %                                                 |             |
|---------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Age (years)                                       | 56.9 (10.4) | <b>Questionnaires</b>                                                     |             |
| Body mass index (BMI) $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> | 46.8%       | QLQ-C30 questionnaire                                                     |             |
| Marital status                                    |             | Physical function <sup>2</sup>                                            | 89.8 (14.0) |
| Married/with a partner                            | 74.9%       | Mental function <sup>2</sup>                                              | 88.6 (19.6) |
| Single/divorced/widowed                           | 25.1%       | Cognitive function <sup>2</sup>                                           | 84.3 (19.5) |
| Living alone                                      | 17.0%       | Emotional function <sup>2</sup>                                           | 61.7 (25.1) |
| No. of children                                   |             | Social function <sup>2</sup>                                              | 92.2 (17.2) |
| None                                              | 10.6%       | Pain <sup>3</sup>                                                         | 11.6 (18,5) |
| 1 or 2                                            | 62.8%       | Constipation <sup>3</sup>                                                 | 11.2 (22,5) |
| 3 or more                                         | 26.6%       | Diarrhea <sup>3</sup>                                                     | 9.5 (18,9)  |
| Education level                                   |             | Loss of appetite <sup>3</sup>                                             | 12.0 (22.5) |
| Low                                               | 52.1%       | Global health status and QoL <sup>4</sup>                                 | 72.1 (19.8) |
| Bachelor degree                                   | 21.0%       | MFI-20 questionnaire                                                      |             |
| Higher education                                  | 26.9%       | Global fatigue <sup>5</sup>                                               | 26.3 (20.3) |
| Employed                                          | 58.0%       | Physical fatigue <sup>5</sup>                                             | 28.1 (23.0) |
| Physical activity (before surgery)                | 60.2%       | Mental fatigue <sup>5</sup>                                               | 25.0 (22.7) |
| Daily help (before surgery)                       | 9.8%        | Activity reduction <sup>5</sup>                                           | 22.2 (21.2) |
| Distance between home and hospital, km            |             | Motivation reduction <sup>5</sup>                                         | 22.5 (25.2) |
| < 20                                              | 20.6%       | Personality traits                                                        |             |
| 20-49                                             | 16.1%       | Optimism <sup>6</sup>                                                     | 60.4 (17.4) |
| 50-99                                             | 28.6%       | Trait anxiety <sup>7</sup>                                                | 43.1 (12.3) |
| > 100                                             | 34.7%       | <i>Note.</i>                                                              |             |
| Residence                                         |             | <sup>1</sup> AJCC, American Joint Committee on Cancer                     |             |
| Urban                                             | 29.0%       | <sup>2</sup> 0 = no function to 100 = highest level of functioning        |             |
| Rural area                                        | 50.9%       | <sup>3</sup> 0 = no symptom to 100 = highest level of symptom disturbance |             |
| Semi-rural                                        | 20.1%       | <sup>4</sup> 0 = no QoL to 100 = highest level of QoL                     |             |
| Disease stage <sup>1</sup>                        |             | <sup>5</sup> 0 = no fatigue to 100 = highest level of fatigue             |             |
| Stage I                                           | 53.3%       | <sup>6</sup> 0 = no optimism to 100 = highest level of optimism           |             |
| Stage II                                          | 40.4%       | <sup>7</sup> 0 = no anxiety to 100 = highest level of anxiety             |             |
| Stage III                                         | 6.3%        |                                                                           |             |
| Surgery                                           |             |                                                                           |             |
| Lumpectomy                                        | 78.1%       |                                                                           |             |
| Mastectomy                                        | 21.9%       |                                                                           |             |
| Axillary dissection                               | 48.2%       |                                                                           |             |
| Chemotherapy                                      | 54.6%       |                                                                           |             |

## Identification of fatigue trajectories

**Figure 11** shows the trajectories for general fatigue and its dimensions.

### General, mental and physical fatigue

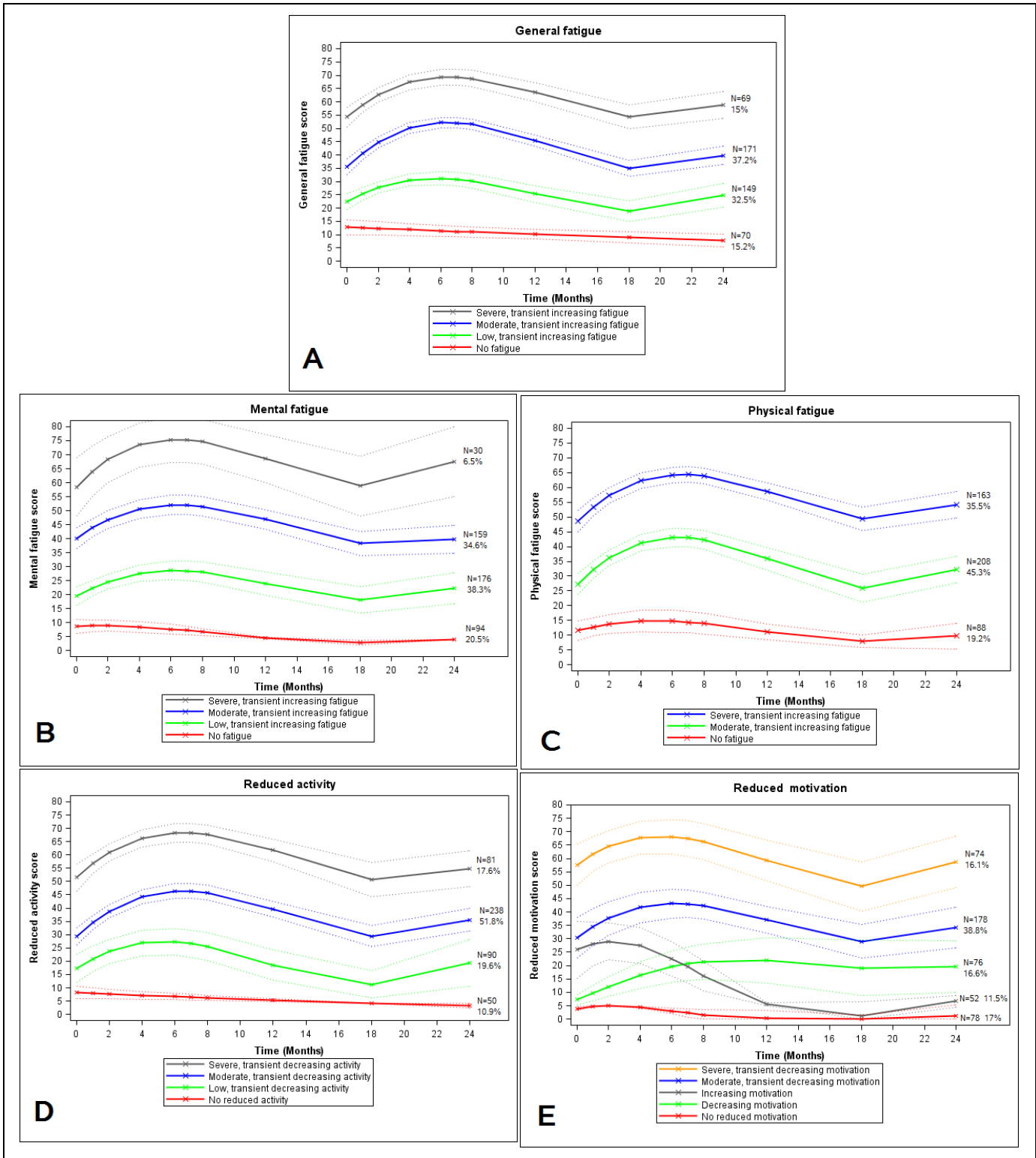
We identified 4 fatigue trajectories of similar profile for general fatigue (Fig. 9A): “No fatigue” (15.2%), “Low, Transient Increasing (LTI)” fatigue (32.5%), “Moderate, Transient Increasing (MTI)” fatigue (37.2%) and “Severe, Transient Increasing” fatigue (STI) (15%). Similar fatigue trajectories were found for mental fatigue (Fig. 9B): “No fatigue” (20.5%), LTI (38.3%), MTI (34.6%) and STI (6.5%) fatigue. For physical fatigue, we found 3 trajectories similar to previous ones (Fig. 9C). “No-fatigue” (19.2%), MTI (45.3%) and STI (35.5%) fatigue.

### Reduced activity and reduced motivation

From the day before surgery to 2 years, we identified 4 trajectories of reduced activity: “No reduced” activity (10.9%), “Low, Transient Decreasing” activity (LTD) (19.6%), “Moderate, Transient Decreasing” activity (MTD) (51.8%) and “Severe, Transient Decreasing” activity (STD) (17.6%) (fig. 9D).

For reduced motivation, we identified 5 trajectories (Fig. 9E): “No reduced” (17%), “Decreasing” (16.6%), “Increasing” (11.5%), “MTD” (38.8%) and “STD” (16.1%), motivation.





**Figure 11. Fatigue trajectories for general fatigue and the 4 fatigue dimensions among 459 women with breast cancer during the 2 years after surgery**

## Characteristics associated with fatigue trajectory groups

**Table 4** shows the results of multivariate multinomial logistic regression analysis of factors associated with fatigue.

### General and mental fatigue

Risk of the most severe trajectory of general fatigue, STI, was decreased with bachelor-level education (OR=0.13, 95% CI 0.03; 0.59), high global health status and QoL (OR=0.91, 95% CI 0.87; 0.95), and a good appetite before surgery (OR=0.97, 95% CI 0.94; 0.99) as compared with “no fatigue”. As well, risk of STI mental fatigue was decreased with high cognitive function (OR=0.95, 95% CI 0.91; 0.99), high optimism (OR=0.93, 95% CI 0.89; 0.97) and high global health status and QoL before surgery (OR=0.94, 95% CI 0.89; 0.97).

### Physical fatigue

Risk of STI physical fatigue was reduced with high physical function (OR=0.89, 95% CI 0.83; 0.95) and good emotional function before surgery (OR=0.97, 95% CI 0.95; 0.99) as compared with “no fatigue”. The risk was decreased with bachelor’s degree (OR=0.27, 95% CI 0.08; 0.89), high global health status and QoL before surgery (OR=0.94, 95% CI 0.91; 0.97). Meaningful associations for the MTI fatigue group are shown in Table 4 in bold.

### Reduced activity

Risk of STD reduced activity was reduced with high global health status and QoL before surgery (OR=0.96, 95% CI 0.92; 0.99) but was increased with chemotherapy after surgery (OR=9.41, 95% CI 2.28; 38.79).

### Reduced motivation

Risk of STD reduced motivation was increased with older age (OR=1.11, 95% CI 1.03; 1.2), living far from the hospital (OR=5.48, 95% CI 1.09; 27.64), and undergoing axillary dissection (OR=4.38, 95% CI 1.09; 17.56) but was reduced with good global health status and QoL (OR=0.92, 95% CI 0.89; 0.96), a good appetite (OR=0.97, 95% CI 0.94; 0.99) and high optimism before surgery (OR=0.94, 95% CI 0.9; 0.97).

**Table 4.** Demographic and medical characteristics associated with each trajectory (3 to 5) of fatigue dimensions among 459 women with breast cancer during the 2 years after surgery

| Patients characteristics                   | Low , transient increasing fatigue<br>VS no-fatigue |             |              | Moderate, transient increasing fatigue<br>VS no-fatigue |             |                   | Severe, transient increasing fatigue<br>VS no-fatigue |             |                   |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------|--------------|---------------------------------------------------------|-------------|-------------------|-------------------------------------------------------|-------------|-------------------|
|                                            | OR                                                  | 95% CI      | p            | OR                                                      | 95% CI      | p                 | OR                                                    | 95% CI      | p                 |
| <b>General fatigue <sup>1</sup> N=346</b>  |                                                     |             |              |                                                         |             |                   |                                                       |             |                   |
| Bachelor degree (ref= higher education)    | 0.70                                                | 0.26 ; 1.88 | 0.47         | 0.41                                                    | 0.13 ; 1.28 | 0.12              | 0.13                                                  | 0.03 ; 0.59 | <b>0.009</b>      |
| Good appetite                              | 0.98                                                | 0.96 ; 1.01 | 0.15         | 0.98                                                    | 0.96 ; 1.00 | 0.105             | 0.97                                                  | 0.94 ; 0.99 | <b>0.03</b>       |
| Global health status and QoL               | 0.98                                                | 0.94 ; 1.01 | 0.13         | 0.95                                                    | 0.91 ; 0.98 | <b>0.001</b>      | 0.91                                                  | 0.87 ; 0.95 | <b>&lt;0.0001</b> |
| <b>Mental fatigue <sup>1</sup> N=344</b>   |                                                     |             |              |                                                         |             |                   |                                                       |             |                   |
| Cognitive function                         | 0.98                                                | 0.95 ; 1.02 | 0.32         | 0.97                                                    | 0.94 ; 1.00 | 0.05              | 0.95                                                  | 0.91 ; 0.99 | <b>0.02</b>       |
| No constipation                            | 1.02                                                | 0.99 ; 1.05 | 0.13         | 1.02                                                    | 0.99 ; 1.05 | 0.07              | 1.04                                                  | 1.01 ; 1.07 | <b>0.04</b>       |
| Global health status and QoL               | 0.95                                                | 0.93 ; 0.98 | <b>0.003</b> | 0.93                                                    | 0.90 ; 0.96 | <b>&lt;0.0001</b> | 0.94                                                  | 0.89 ; 0.98 | <b>0.01</b>       |
| Optimism                                   | 0.97                                                | 0.95 ; 0.99 | <b>0.008</b> | 0.96                                                    | 0.94 ; 0.99 | <b>0.003</b>      | 0.93                                                  | 0.89 ; 0.97 | <b>0.0009</b>     |
| <b>Physical fatigue <sup>1</sup> N=346</b> |                                                     |             |              |                                                         |             |                   |                                                       |             |                   |
| Bachelor level (ref=higher education)      |                                                     |             |              | 0.75                                                    | 0.29 ; 1.87 | 0.53              | 0.27                                                  | 0.08 ; 0.89 | <b>0.03</b>       |
| Physical function                          |                                                     |             |              | 0.92                                                    | 0.86 ; 0.98 | <b>0.01</b>       | 0.89                                                  | 0.83 ; 0.95 | <b>0.0007</b>     |
| Emotional function                         |                                                     |             |              | 0.99                                                    | 0.97 ; 1.01 | 0.41              | 0.97                                                  | 0.95 ; 0.99 | <b>0.03</b>       |
| Global health status and QoL               |                                                     |             |              | 0.97                                                    | 0.94 ; 0.99 | <b>0.03</b>       | 0.93                                                  | 0.91 ; 0.96 | <b>&lt;0.0001</b> |

Note.

Data are odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) adjusted on variables significant at p < 0.2 in bivariate analysis. Values with p < 0.05 are shown in bold.

Empty boxes occur depending on the number of trajectories. For example, for reduced activity, 4 trajectories were found, and 3 were compared with the reference.

CT = chemotherapy.

AD = axillary dissection

<sup>1</sup> Compared to "No fatigue" trajectory

<sup>2</sup> Compared to "No reduced activity" trajectory

<sup>3</sup> Compared to "No reduced motivation" trajectory

| Patients characteristics              | Low , transient decreasing<br>VS no reduction |              |              | Moderate, transient<br>decreasing<br>VS no reduction |              |              | Severe, transient<br>decreasing<br>VS no reduction |              |                   | Decreasing<br>VS no reduction |              |      | Increasing<br>VS no reduction |              |              |
|---------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------|--------------|------------------------------------------------------|--------------|--------------|----------------------------------------------------|--------------|-------------------|-------------------------------|--------------|------|-------------------------------|--------------|--------------|
|                                       | OR                                            | 95% CI       | p            | OR                                                   | 95% CI       | p            | OR                                                 | 95% CI       | p                 | OR                            | 95% CI       | p    | OR                            | 95% CI       | p            |
| Reduced activity <sup>2</sup> N=332   |                                               |              |              |                                                      |              |              |                                                    |              |                   |                               |              |      |                               |              |              |
| Chemotherapy (ref= no CT)             | 7.33                                          | 2.00 ; 26.85 | <b>0.003</b> | 4.85                                                 | 1.43 ; 16.39 | <b>0.01</b>  | 9.41                                               | 2.28 ; 38.79 | <b>0.002</b>      |                               |              |      |                               |              |              |
| Global health status and QoL          | 1.004                                         | 0.96 ; 1.04  | 0.84         | 0.98                                                 | 0.95 ; 1.02  | 0.41         | 0.96                                               | 0.91 ; 0.99  | <b>0.04</b>       |                               |              |      |                               |              |              |
| Reduced motivation <sup>3</sup> N=328 |                                               |              |              |                                                      |              |              |                                                    |              |                   |                               |              |      |                               |              |              |
| Age                                   |                                               |              |              | 1.05                                                 | 0.99 ; 1.11  | 0.11         | 1.11                                               | 1.03 ; 1.20  | <b>0.009</b>      | 0.99                          | 0.93 ; 1.05  | 0.73 | 1.02                          | 0.95 ; 1.09  | 0.53         |
| Residence semi-rural (ref= urban)     |                                               |              |              | 0.48                                                 | 0.14 ; 1.62  | 0.24         | 0.2                                                | 0.04 ; 0.98  | <b>0.047</b>      | 0.7                           | 0.18 ; 2.70  | 0.60 | 0.13                          | 0.03 ; 0.55  | <b>0.006</b> |
| > 100 km from hospital (ref= <20 km)  |                                               |              |              | 2.21                                                 | 0.67 ; 7.28  | 0.19         | 5.48                                               | 1.09 ; 27.64 | <b>0.04</b>       | 1.82                          | 0.47 ; 6.98  | 0.38 | 2.73                          | 0.64 ; 11.6  | 0.17         |
| Mastectomy (ref= lumpectomy)          |                                               |              |              | 0.54                                                 | 0.17 ; 1.72  | 0.3          | 0.21                                               | 0.05 ; 0.98  | <b>0.047</b>      | 0.62                          | 0.17 ; 2.18  | 0.45 | 0.53                          | 0.14 ; 2.08  | 0.36         |
| Axillary dissection (ref=no AD)       |                                               |              |              | 2.32                                                 | 0.79 ; 6.77  | 0.12         | 4.38                                               | 1.09 ; 17.56 | <b>0.04</b>       | 3.13                          | 0.95 ; 10.30 | 0.06 | 4.75                          | 1.31 ; 17.22 | <b>0.02</b>  |
| Good appetite                         |                                               |              |              | 0.98                                                 | 0.96 ; 1.01  | 0.06         | 0.97                                               | 0.94 ; 0.99  | <b>0.02</b>       | 0.98                          | 0.96 ; 1.01  | 0.15 | 0.99                          | 0.97 ; 1.02  | 0.53         |
| Global health status and QoL          |                                               |              |              | 0.95                                                 | 0.92 ; 0.98  | <b>0.003</b> | 0.92                                               | 0.89 ; 0.96  | <b>&lt;0.0001</b> | 0.99                          | 0.96 ; 1.03  | 0.83 | 0.97                          | 0.93 ; 1.01  | 0.09         |
| Optimism                              |                                               |              |              | 0.98                                                 | 0.96 ; 1.005 | 0.12         | 0.94                                               | 0.90 ; 0.97  | <b>&lt;0.0001</b> | 0.98                          | 0.96 ; 1.01  | 0.27 | 0.98                          | 0.95 ; 1.01  | 0.14         |

## DISCUSSION

This study was the first longitudinal prospective study of long-term, self-reported fatigue trajectories of survivors of BC in France. We found high compliance to the study among the 459 women followed from before BC surgery for 2 years. We also found an unequivocal pattern of the 4 fatigue dimensions before, during and after chemotherapy. All fatigue scores increased after surgery and peaked at 6 months (the end of chemotherapy), then decreased until 18 months and increased slightly during the last months of follow-up. Physical fatigue but especially reduced activity were the most affected during adjuvant treatment.

The proportion of women with “transient fatigue” increased in response to treatment. The transitory nature of this trajectory suggests that such women would likely not be identified in fatigue screening before treatment.

A subgroup of 15% of women experienced continuous STI general fatigue. Before initiating treatment, more than half of the women (52.2%) already had a least moderate fatigue. After 8 months, when most women have completed chemotherapy and radiation therapy, women in the MTI and STI fatigue groups were still experiencing the same fatigue level, which may indicate a persistent problem. Despite a small improvement seen after 18 months, the individual and overall fatigue levels were still above the baseline means. Also, as predicted, the most fatigued women at inclusion remained so during follow-up.

### Comparison with literature

Little is known about the mechanisms of CRF. The condition is associated with many biochemical, physiological, psychological, psychosocial and behavioral factors (19,20). However, whether these factors are a cause, a consequence, or concomitant with fatigue is unknown.

The few previous studies to identify distinct subgroups of fatigue trajectories in women with BC generally identified only 1 or 2 groups with general fatigue (high and low fatigue) (9,10,21,22), whereas we disentangled a four-dimensional fatigue.

Most demographical characteristics — marital status, cohabitation, employment, physical activity and daily help — were not significantly related to CRF. Young age was associated with increased levels of fatigue in some research (23), but we found the contrary. Another study supported our findings, showing that older adults, whatever the type of cancer they had, reported more fatigue than did younger adults ((24). Women with increased educational level had high levels of fatigue according to some authors (21), but our study suggested that a bachelor’s degree would protect against severe fatigue. Earlier studies favored a beneficial effect of physical activity on fatigue ((25,26). However, we found no significant association at baseline between physical activity and fatigue, which can be explained by CRF before surgery limiting the practice of physical activity.

With regard to clinical variables, neither the disease stage nor BMI affected fatigue trajectories, but both emerged as significant factors of high fatigue in some other works (2). In other studies, mastectomy appeared associated with risk of severe fatigue rather than lumpectomy (9,27), but we found results in the opposite direction, similar to another study (12). Other authors have shown opposite results with regard to chemotherapy. We found a significant association of chemotherapy with fatigue but only one fatigue dimension, reduced activity, which was a predictable result because

we explored long-term fatigue. Chemotherapy would certainly have been more associated if we had considered only the adjuvant therapy period (6,21,28).

Regarding other patient-reported outcomes and personality traits, a study focusing on the treatment period (13) reported significantly poorer physical, emotional, and social functioning for severely fatigued patients. We had similar findings, except for social functioning. As well, cognitive function was a protective factor. Mental function and social function were not associated with fatigue, nor was the trait anxiety associated with fatigue severity. Several longitudinal studies supported an association between increased anxiety and fatigue (10,29,30). Our results showed reduced risk of fatigue for optimistic women, which was confirmed by other authors (2).

Our results are difficult to compare with previous discoveries because they focused on the chemotherapy period, did not include baseline functions, or lacked long-term follow-up (6 months to 1 year after diagnosis). The available research are also limited by small samples or a cross-sectional design. Furthermore, fatigue is generally described in former studies as a unified concept, whereas we split it into 4 dimensions by the MFI-20 questionnaire. No study of fatigue profiles has compared these various dimensions, which allowed for better targeting the factors associated with CRF.

Our study has several strengths, including a relatively large sample size, a good participation rate, with a multicentric and non-competitive recruitment and therefore a representative sample of recruiting centers, and a longitudinal design with repeated assessments from before surgery to 2 years later. Another strength was the use of valid questionnaires that measured anxiety personality, optimism, QoL, and the different dimensions of fatigue.

In terms of limitations, our study featured limited patient selection by excluding only 7 women at baseline, with a mean of 14.4% missing MFI-20 questionnaires at follow-up times (range 8.7–25.3%). Some missing data, on which there was no imputation, for age, treatment, anxiety symptoms and physical activity, may have implied other possible biases, but they contributed very few additional missing cases. As well, the 2-year follow-up did not allow for examining the evolution of fatigue after this period. Further studies are needed to replicate the fatigue trajectories and evaluate their stability over a longer period, to determine whether the fatigue level returns to its baseline pre-operative level. Moreover, an increasing knowledge of tumor biology and new effective drugs are available; the evolution of treatment conditions should be taken into account in future analyses.

In conclusion, we identified several distinct trajectories of CRF and its 4 dimensions in women with BC. The pattern of results highlights different types of fatigue involved in BC and its treatment. Before the initiation of treatment, women with severe fatigue (15%) had low physical, cognitive and emotional functioning, together with low QoL and a pessimistic personality. These women were older, underwent chemotherapy and axillary dissection, and lived far from the hospital. As compared with higher education, a bachelor-level education protected against severe fatigue. Our results confirmed in future research will give arguments for promoting CRF screening, to identify patients at the greatest risk of severe fatigue or long-term fatigue, to provide them with earlier, tailored preventive and curative treatment and appropriate psychological support.

## REFERENCES

1. Berger AM, Gerber LH, Mayer DK. Cancer-related fatigue: implications for breast cancer survivors. *Cancer*. 15 avr 2012;118(8 Suppl):2261-9.
2. Bower JE. Cancer-related fatigue: Mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. oct 2014;11(10):597-609.
3. Mock V, Atkinson A, Barsevick A, Cella D, Cimprich B, Cleeland C, et al. NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncol Williston Park N*. nov 2000;14(11A):151-61.
4. Holley S. Cancer-related fatigue. Suffering a different fatigue. *Cancer Pract*. avr 2000;8(2):87-95.
5. Gentile S, Delarozière JC, Favre F, Sambuc R, San Marco JL. Validation of the French « multidimensional fatigue inventory » (MFI 20). *Eur J Cancer Care (Engl)*. mars 2003;12(1):58-64.
6. Abrahams HJG, Gielissen MFM, Schmits IC, Verhagen C a. HHVM, Rovers MM, Knoop H. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Ann Oncol*. 6 janv 2016;27(6):965-74.
7. Goldstein D, Bennett BK, Webber K, Boyle F, de Souza PL, Wilcken NRC, et al. Cancer-related fatigue in women with breast cancer: outcomes of a 5-year prospective cohort study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2012;30(15):1805-12.
8. Jacobsen PB, Hann DM, Azzarello LM, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates. *J Pain Symptom Manage*. oct 1999;18(4):233-42.
9. Jong N de, Candel MJJM, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM. Course of mental fatigue and motivation in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 3 janv 2005;16(3):372-82.
10. Bødtcher H, Bidstrup PE, Andersen I, Christensen J, Mertz BG, Johansen C, et al. Fatigue trajectories during the first 8 months after breast cancer diagnosis. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. nov 2015;24(11):2671-9.
11. Goedendorp MM, Andrykowski MA, Donovan KA, Jim HS, Phillips KM, Small BJ, et al. Prolonged impact of chemotherapy on fatigue in breast cancer survivors: a longitudinal comparison with radiotherapy-treated breast cancer survivors and noncancer controls. *Cancer*. 1 août 2012;118(15):3833-41.
12. Huang H-P, Chen M-L, Liang J, Miaskowski C. Changes in and predictors of severity of fatigue in women with breast cancer: A longitudinal study. *Int J Nurs Stud*. avr 2014;51(4):582-92.
13. Jungheanel DU, Cohen J, Schneider S, Neerukonda AR, Broderick JE. Identification of distinct fatigue trajectories in patients with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. sept 2015;23(9):2579-87.
14. Schmidt ME, Chang-Claude J, Vrieling A, Heinz J, Flesch-Janys D, Steindorf K. Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: temporal courses and long-term pattern. *J Cancer Surviv Res Pract*. mars 2012;6(1):11-9.
15. Rotonda C, Guillemin F, Bonnetain F, Velten M, Conroy T. Factors associated with fatigue after surgery in women with early-stage invasive breast cancer. *The Oncologist*. 2013;18(4):467-75.
16. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*. 3 mars 1993;85(5):365-76.
17. Scheier MF, Carver CS. Optimism, coping, and health: assessment and implications of generalized outcome expectancies. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc*. 1985;4(3):219-47.
18. Kuwahara K, Honda T, Nakagawa T, Yamamoto S, Hayashi T, Mizoue T. Body mass index trajectory patterns and changes in visceral fat and glucose metabolism before the onset of type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2017;7:43521.
19. Richardson A. Fatigue in cancer patients: a review of the literature. *Eur J Cancer Care (Engl)*. mars 1995;4(1):20-32.
20. Wagner LI, Cella D. Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *Br J Cancer*. 6 juill 2004;91(5):822-8.
21. Kober KM, Smoot B, Paul SM, Cooper BA, Levine JD, Miaskowski C. Polymorphisms in Cytokine Genes Are Associated With Higher Levels of Fatigue and Lower Levels of Energy in Women After Breast Cancer Surgery. *J Pain Symptom Manage*. 1 nov 2016;52(5):695-708.e4.

22. Servaes P, Gielissen MFM, Verhagen S, Bleijenberg G. The course of severe fatigue in disease-free breast cancer patients: a longitudinal study. *Psychooncology*. sept 2007;16(9):787-95.
23. Peoples P, Roscoes R, Block B, Heckler H, Ryan R, Mustian M, et al. Nausea and disturbed sleep as predictors of cancer-related fatigue in breast cancer patients: a multicenter NCORP study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. avr 2017;25(4):1271-8.
24. Butt Z, Rao AV, Lai J-S, Abernethy AP, Rosenbloom SK, Cella D. Age-Associated Differences in Fatigue Among Patients with Cancer. *J Pain Symptom Manage*. 1 août 2010;40(2):217-23.
25. Gerber LH, Stout N, McGarvey C, Soballe P, Shieh C, Diao G, et al. Factors predicting clinically significant fatigue in women following treatment for primary breast cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. oct 2011;19(10):1581-91.
26. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. avr 2002;13(4):589-98.
27. Haghighat S, Akbari ME, Holakouei K, Rahimi A, Montazeri A. Factors predicting fatigue in breast cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. août 2003;11(8):533-8.
28. Schmidt ME, Chang-Claude J, Seibold P, Vrieling A, Heinz J, Flesch-Janys D, et al. Determinants of long-term fatigue in breast cancer survivors: results of a prospective patient cohort study. *Psychooncology*. janv 2015;24(1):40-6.
29. Fabi A, Falcicchio C, Giannarelli D, Maggi G, Cognetti F, Pugliese P. The course of cancer related fatigue up to ten years in early breast cancer patients: What impact in clinical practice? *The Breast*. 1 août 2017;34:44-52.
30. Ho RTH, Fong TCT, Cheung IKM. Cancer-related fatigue in breast cancer patients: factor mixture models with continuous non-normal distributions. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. déc 2014;23(10):2909-16.

## TROISIÈME PARTIE : CONCLUSION ET PERSPECTIVES

### Rappel des résultats

L'analyse des données de la fatigue des patientes dans notre étude a retrouvé un profil similaire des trajectoires de la fatigue générale et de ses différentes dimensions au cours des 2 ans de suivi, avec des scores de fatigue qui augmentaient durant les 6 premiers mois, avant de redescendre lentement jusqu'à la fin du suivi, sans toutefois retrouver leur niveau de fatigue de base avant la chirurgie. Cette évolution de la FLC dans le temps a été retrouvée dans les études d'Abrahams et de Fabi *et al.*, mais qui n'avaient étudié que la fatigue générale.

Nos résultats ont mis également en évidence des facteurs associés à une fatigue sévère, déjà connus de la littérature. En effet, les femmes plus âgées, ayant subi une chimiothérapie ou un curage axillaire, avec une personnalité pessimiste, une basse QdV (avec des fonctions physique, cognitive et émotionnelles faibles avant la chirurgie), un niveau d'éducation élevé, des troubles de l'appétit ou une constipation avant la chirurgie, ou encore vivant loin de l'hôpital, sont apparues davantage à risque de subir une fatigue sévère.

Cependant, ces déterminants n'ont pas eu d'impact sur toutes les dimensions de la fatigue. Par exemple, plus les patientes étaient âgées, plus leur motivation se réduisait. De la même manière, les sujets avec un niveau d'éducation élevé présentaient uniquement une fatigue générale et physique sévère. Le seul facteur retrouvé associé à toutes les dimensions de la FLC est la QdV (dans ses dimensions physique, cognitive et émotionnelle). Nous pouvons également noter que la réduction de la motivation semble impactée par 2/3 des facteurs retenus dans notre étude (**Tableau 5**).

**Tableau 5. Les facteurs associés à la FLC dans ses différentes dimensions**

| Facteurs \ Dimensions                                            | Fatigue générale | Fatigue mentale | Fatigue physique | Réduction activités | Réduction motivation |
|------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|------------------|---------------------|----------------------|
| Age plus élevé                                                   |                  |                 |                  |                     | ✓                    |
| Personnalité pessimiste                                          |                  | ✓               |                  |                     | ✓                    |
| Basse QdV (fonctions physique, cognitive et émotionnelle basses) | ✓                | ✓               | ✓                | ✓                   | ✓                    |
| Chimiothérapie                                                   |                  |                 |                  | ✓                   |                      |
| Curage axillaire                                                 |                  |                 |                  |                     | ✓                    |
| Niveau d'éducation élevé                                         | ✓                |                 | ✓                |                     |                      |
| Vivant loin de l'hôpital                                         |                  |                 |                  |                     | ✓                    |
| Troubles de l'appétit                                            | ✓                |                 |                  |                     | ✓                    |
| Constipation                                                     |                  | ✓               |                  |                     |                      |



Dans l'analyse de la littérature, les facteurs de risque de FLC les plus fréquemment retrouvés en cours de traitement adjuvant étaient une basse QdV, l'inactivité physique, des symptômes dépressifs/anxiété et des troubles du sommeil, la douleur et les comorbidités, le stade tumoral, la chimiothérapie et la combinaison de chirurgie-radiothérapie-chimiothérapie, avec ou sans hormonothérapie (**Tableau 2C**, ci-dessous).

Tandis qu'avoir un partenaire, recevoir seulement une intervention chirurgicale et une chirurgie plus la radiothérapie a diminué le risque de FLC chez ces femmes.

| Tableau 2C. Variables associées à la FLC chez les patientes en cours de traitement |                           |                 |                           |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------|---------------------------|
| Variables                                                                          | Références                | Nombre d'études | Taille totale échantillon |
| QdV                                                                                | (23,40,43,45,46,50,57,65) | 8               | 994                       |
| AP                                                                                 | (26,48,54,62,65,69,93)    | 7               | 1110                      |
| Age                                                                                | (49,62,63,68,94,95,96)    | 7               | 2885                      |
| Statut matrimonial                                                                 | (23,26,48,49)             | 4               | 647                       |
| Niveau d'éducation                                                                 | (23,62)                   | 2               | 598                       |
| IMC                                                                                | (51,60)                   | 2               | 461                       |
| Troubles du sommeil                                                                | (40,41,43,63,67,69)       | 6               | 1501                      |
| Douleur                                                                            | (24,40,66,68,70)          | 5               | 663                       |
| Comorbidités                                                                       | (41,62,93)                | 3               | 780                       |
| Fatigue de base                                                                    | (24,43,61,63)             | 4               | 1261                      |
| Hémoglobine                                                                        | (46,53,64)                | 3               | 640                       |
| Nausées, vomissements                                                              | (40,63)                   | 2               | 602                       |
| Faiblesse/douleur musculaire                                                       | (40,53)                   | 2               | 484                       |
| Symptômes ménopause                                                                | (46,88)                   | 2               | 161                       |
| Symptômes dépressifs                                                               | (23,49,50,57,59,66,68)    | 7               | 993                       |
| Anxiété                                                                            | (26,43,59,61,66)          | 5               | 1148                      |
| Troubles émotionnels                                                               | (40,46,70,75,93)          | 5               | 337                       |
| Détresse                                                                           | (24,45)                   | 2               | 144                       |
| Catastrophisation                                                                  | (51)                      | 1               | 288                       |
| Névrosisme                                                                         | (59)                      | 1               | 117                       |
| Troubles de l'humeur                                                               | (58)                      | 1               | 44                        |
| Marqueurs inflammation (CRP, IL1-10)                                               | (58,62,65,98)             | 4               | 606                       |
| Cortisol                                                                           | (58)                      | 1               | 44                        |
| Sérotonine diurne                                                                  | (56)                      | 1               | 11                        |
| Protocole traitement                                                               | (44,45,49,62,76,86)       | 6               | 2929                      |
| Chimiothérapie                                                                     | (23,47,51,62,64,75,78)    | 7               | 1389                      |
| Type de chirurgie                                                                  | (23,48,49,54,66,95)       | 6               | 501                       |
| Stade II ou III                                                                    | (41,44)                   | 2               | 2296                      |
| Radiothérapie                                                                      | (47,48)                   | 2               | 291                       |
| Combinaison traitements                                                            | (94)                      | 1               | 322                       |
| Hormono-thérapie                                                                   | (66)                      | 1               | 112                       |

— Etudes transversales

— Etudes longitudinales

Chez les survivantes du CS, les facteurs associés à une FLC les plus souvent observés étaient également une basse QdV, une inactivité physique, des symptômes dépressifs/anxiété, la douleur et des troubles du sommeil, ainsi que les marqueurs inflammatoires (**Tableau 2D**, ci-dessous).

Tous ces facteurs représentent donc des cibles thérapeutiques indépendantes pour ce symptôme débilisant.

| Tableau 2D. Variables associées à la FLC chez les SCS |                                 |                 |                           |
|-------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------|
| Variables                                             | Références                      | Nombre d'études | Taille totale échantillon |
| QdV                                                   | (29,74,81,84,86)                | 5               | 572                       |
| Age                                                   | (13,39,68,76,77,82,84,99)       | 8               | 4901                      |
| AP                                                    | (39,44,85,86)                   | 4               | 2943                      |
| Statut matrimonial                                    | (50,73,78)                      | 3               | 328                       |
| Niveau d'éducation                                    | (14,44,75)                      | 3               | 2125                      |
| IMC                                                   | (44,73)                         | 2               | 2186                      |
| Troubles du sommeil                                   | (13,39,76,82,83,84,86)          | 7               | 4749                      |
| Douleur                                               | (13,25,72,82,93,84)             | 6               | 7061                      |
| Dyspnée                                               | (76,82,84)                      | 3               | 2269                      |
| Comorbidités                                          | (13,44)                         | 2               | 3885                      |
| TA                                                    | (13,72)                         | 2               | 2720                      |
| Troubles appétit                                      | (82,85)                         | 2               | 2703                      |
| Symptômes ménopause                                   | (13,71)                         | 2               | 2061                      |
| Hémoglobine                                           | (53,79)                         | 2               | 509                       |
| Symptômes dépressifs                                  | (13,29,39,44,53,72,76,82,83,87) | 10              | 7762                      |
| Anxiété                                               | (14,29,41,68,74,79,83)          | 7               | 1202                      |
| Catastrophisation                                     | (73)                            | 1               | 261                       |
| Névrosisme                                            | (79)                            | 1               | 79                        |
| Détresse                                              | (29)                            | 1               | 78                        |
| Marqueurs inflammation(CRP-IL1b - IL10 - IL6)         | (77,78,80,87,100,101,102)       | 8               | 547                       |
| Cortisol                                              | (77,78)                         | 2               | 78                        |
| Chimiothérapie                                        | (13,28,72,75,83)                | 5               | 3312                      |
| Protocole traitement                                  | (13,74)                         | 2               | 2107                      |
| Temps écoulé depuis traitement                        | (44,74)                         | 2               | 2070                      |
| Radiothérapie                                         | (72,83)                         | 2               | 1041                      |
| Type de chirurgie                                     | (76,81)                         | 2               | 181                       |
| Intervalle chirurgie-CT, durée ttt                    | (74)                            | 1               | 150                       |
| Hormono-thérapie, analgésiques                        | (44)                            | 1               | 1928                      |

— Etudes transversales

— Etudes longitudinales

## Conclusion

---

Grâce aux récents progrès thérapeutiques, les femmes guéries du CS sont de plus en plus nombreuses plus de dix ans après leur diagnostic. Mais le revers à payer pour cette augmentation du taux de survie est lourd : bon nombre de traitements subis présentent une toxicité chronique, engendrent des effets secondaires à long terme, impactent la QdV des patientes et s'accompagnent de dépenses de santé importantes pour la société. La fatigue, bien qu'en tête de file de ces effets secondaires, est clairement sous-traitée.

Malgré l'intérêt croissant des chercheurs pour comprendre le phénomène de la FLC, nous en savons peu aujourd'hui sur l'évolution de la fatigue au cours du cancer du sein, et sur les facteurs de risque cliniques, démographiques et de personnalité qui pourraient prédire le développement de la fatigue chez ces patientes, ainsi que sa persistance chez les survivantes.

Au vu des enjeux médicaux, psychosociaux et économiques, l'étude que nous avons mise en place a relevé un schéma clair et répétitif de la FLC au cours du temps dans ses différentes dimensions, ce que d'autres travaux ont également observé. L'analyse des données a également montré que des conditions médicales ou psychologiques préexistantes seraient des déterminants significatifs d'une fatigue sévère pendant et après le traitement, ce que corrobore notre travail sur la littérature, qui remonte jusqu'en 1998.

Cependant, nous avons observé différentes associations de facteurs selon le degré de fatigue et les dimensions de la fatigue. Ces résultats illustrent la complexité de l'impact de ces facteurs sur la FLC, notamment sur la fatigue physique et mentale, qui restent les dimensions les plus atteintes 2 ans après le diagnostic.

La théorie de Schmidt *et al.*, selon laquelle il existe 2 types de fatigue, la fatigue aiguë en cours de thérapie, et la fatigue persistante à long terme, semble pertinente.

En effet, la FLC aiguë est davantage influencée par la tumeur elle-même et par des niveaux de stress physique et psychologiques liés au diagnostic et au traitement (Andrykowski *et al.*). Tandis que la FLC persistante jusqu'à 10 ans après la fin des traitements adjuvants est associée à des facteurs plus génériques (problèmes de sommeil, faibles niveaux d'activité physique, cognitions dysfonctionnelles), à des troubles dépressifs ou psychologiques, à des facteurs liés à la douleur, au début de nouveaux événements de vie stressants et aux comorbidités associées au vieillissement.

Il serait donc intéressant de faire la distinction entre ces 2 types de fatigue, en ce qui concerne la physiopathologie et le traitement. Cette analyse, étendue à un plus grand échantillon, pourrait mettre en évidence des sous-groupes spécifiques de patientes, caractérisées par des variables cliniques, démographiques et psychologiques. Cela permettrait non seulement de stratifier les patientes dans les prochaines études, mais aussi de cibler les mesures prophylactiques et les mesures de suivi visant à améliorer la FLC, en fonction de sa sévérité.

## Perspectives

---

### Recommandations pour la pratique

Bien qu'il n'existe actuellement aucune référence pour le traitement de la fatigue, plusieurs approches ont montré des effets bénéfiques et pourraient être recommandées aux patients.

#### Dépister la fatigue :

Une surveillance particulière devrait être accordée aux patientes exposées à un risque accru de fatigue sévère (e.g. les femmes plus jeunes ou sans partenaire) dès le début de leur traitement et pendant les examens de suivi, afin de détecter une éventuelle FLC le plus tôt possible.

#### Prévenir la fatigue :

Du côté soigné, l'objectif de la prise en charge médicale vise à identifier des symptômes corrélés spécifiques et potentiellement réversibles. Il faudrait encourager les patientes à pratiquer une activité physique régulière dès le début de la prise en charge, même en cas de radio-chimiothérapie, (qui n'est pas une contre-indication en soi). Il serait également souhaitable de prévenir la dénutrition, traiter la douleur dès qu'elle apparaît et prendre en charge les troubles psychologiques. Dépister la détresse psychologique – qui peut persister durant tout le traitement voire des années après – serait bénéfique dès l'annonce du diagnostic du cancer.

Du côté soignant, sensibiliser les équipes soignantes sur l'importance de la fatigue dans le parcours thérapeutique et à son impact sur l'état de santé et la QdV de la patiente. Les encourager à évaluer la fatigue en routine clinique, constitueraient une aide réelle à la prise en charge thérapeutique et globale de la patiente.

#### Traiter la fatigue :

Les symptômes associés à la fatigue tels que douleur ou anémie doivent être traités (traitement de la douleur, transfusion de globules rouges concentrés, fer, ou encore injections d'EPO. Les patientes souffrant de troubles du sommeil peuvent recevoir des consignes pour améliorer leur hygiène du sommeil sans recourir à des somnifères, ou des prescriptions médicamenteuses.

Par ailleurs, la FLC est fréquemment associée à des troubles psychologiques, notamment la dépression majeure. Mais les médicaments concomitants doivent être distribués avec précaution (analgésiques, hypnotiques, antidépresseurs : beaucoup agissent sur le système nerveux central), pouvant considérablement aggraver la fatigue.

Les interventions factuelles disponibles pour traiter la fatigue chez les survivantes du CS sont l'exercice physique et les interventions psychosociales : la thérapie cognitivo-comportementale (ajustement des dysfonctions cognitives) et les thérapies psychopédagogiques (gestion du stress, la relaxation et les groupes de soutien).

Quant à l'activité physique, la promotion d'une activité régulière pendant la thérapie pourrait être une recommandation pour améliorer la QdV et réduire «indirectement» la fatigue (en utilisant les effets bénéfiques de l'exercice sur l'humeur, le fonctionnement immunitaire et le sommeil).

## Recommandations pour de futures recherches

Des nouvelles recherches sur les facteurs associés à la FLC dans le cancer du sein sont nécessaires pour obtenir des preuves scientifiques claires sur le sujet, afin d'établir des recommandations de bonne pratique pour la gestion de la FLC.

Ce travail nous a cependant permis de suggérer un design pour les études à venir.

En effet, mesurer la FLC de manière régulière lors des consultations ou en auto-évaluation, permettrait d'établir un suivi sur le long terme de la FLC et de déterminer les patientes guérissant spontanément de la fatigue et celles restant fatiguées et pouvant avoir besoin d'interventions axées sur la fatigue.

Evaluer la fatigue avant le début du traitement avec un groupe de contrôle révélerait l'association entre la FLC et le traitement du cancer, et identifierait les prédicteurs spécifiques de la FLC chez les SCS et les femmes en bonne santé.

Accorder les études futures sur une seule définition (avec un concept multidimensionnel) permettrait d'évaluer les différents domaines de la fatigue, et ainsi de réduire l'hétérogénéité de la prévalence de la fatigue. En effet, différents instruments ont été utilisés pour mesurer la fatigue, ce qui reflète l'absence d'une définition générale de la FLC.

Dans notre étude, les facteurs associés variaient selon les dimensions de la fatigue et la sévérité de la fatigue, pendant et après le traitement adjuvant. Des recherches longitudinales similaires permettraient d'appuyer nos résultats et d'analyser plus finement l'effet de ces facteurs sur la FLC.

En conclusion, des études prospectives, longitudinales avec mesures répétées régulières, évaluant la FLC dans ses différentes dimensions avec un instrument de mesure validé, sur des grands échantillons, incluant les patientes avant leur thérapie et avec un groupe de comparaison sain : tous ces éléments sont nécessaires pour déterminer si la fatigue est liée au traitement du cancer et pour identifier simultanément les prédicteurs potentiels psychologiques et physiologiques de la FLC dans 3 groupes : les femmes en cours de traitement pour leur CS, les SCS et les femmes en bonne santé.

Ces futures études, en analysant les mécanismes de dégradation des différentes dimensions de la fatigue, ouvriraient la voie à des interventions ciblant l'amélioration du fonctionnement dans chacune de ces dimensions chez les patientes atteintes d'un CS, et chez celles qui en ont guéri.

Quant au rôle des facteurs chronobiologiques, des thérapies pharmacologiques (psychostimulants, suppléments tels que vitamine D) et des approches corps-esprit (basées sur la conscience, le yoga et l'acupuncture) dans la FLC, de nouvelles études sont nécessaires pour clarifier la contribution de ces mécanismes dans la fatigue.

Pour conclure, la FLC est un réel problème pour les femmes durant les traitements adjuvants, mais il ne faut pas oublier les survivantes, qui sont certes guéries de leur cancer du sein, mais continuent d'en payer sévèrement le tribut.

## Bibliographie

---

1. Fact Sheets by Cancer [Internet]. [cité 30 nov 2016]. Disponible sur: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
2. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz J-M, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol.* août 2008;9(8):730-56.
3. Stan D, Loprinzi CL, Ruddy KJ. Breast cancer survivorship issues. *Hematol Oncol Clin North Am.* août 2013;27(4):805-827, ix.
4. Traitements - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 30 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Traitements>
5. Rotonda C, Guillemin F, Bonnetain F, Conroy T. Factors correlated with fatigue in breast cancer patients before, during and after adjuvant chemotherapy: The FATSEIN study. *Contemp Clin Trials.* mars 2011;32(2):244-9.
6. Di Lascio S, Pagani O. Is it time to address survivorship in advanced breast cancer? A review article. *Breast Edinb Scotl.* 18 nov 2016;31:167-72.
7. BEH n°35-36-37/2012 / 2012 / Archives / BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / Accueil [Internet]. [cité 13 janv 2018]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-35-36-37-2012>
8. Les cancers en France - Edition 2015 - Ref : ETKFRANCE16 | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 30 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-Edition-2015>
9. Prévention et dépistage [Internet]. [cité 30 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.oncomel.org/prevention-et-depistage.html>
10. Le cancer du sein : points clés - Cancer du sein | Institut National Du Cancer [Internet]. [cité 13 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-points-cles>
11. Mock V, Atkinson A, Barsevick A, Cella D, Cimprich B, Cleeland C, et al. NCCN Practice Guidelines for Cancer-Related Fatigue. *Oncol Williston Park N.* nov 2000;14(11A):151-61.
12. Holley S. Cancer-related fatigue. Suffering a different fatigue. *Cancer Pract.* avr 2000;8(2):87-95.
13. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Rowland JH, Meyerowitz BE, Belin TR. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* févr 2000;18(4):743-53.
14. Andrykowski MA, Curran SL, Lightner R. Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: a controlled comparison. *J Behav Med.* févr 1998;21(1):1-18.

15. Servaes P, Verhagen C, Bleijenberg G. Fatigue in cancer patients during and after treatment: prevalence, correlates and interventions. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. janv 2002;38(1):27-43.
16. Stone P, Richards M, Hardy J. Fatigue in patients with cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. oct 1998;34(11):1670-6.
17. de Jong N, Courtens AM, Abu-Saad HH, Schouten HC. Fatigue in patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy: a review of the literature. *Cancer Nurs.* août 2002;25(4):283-297; quiz 298-299.
18. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D, Curt GA, Groopman JE, Horning SJ, et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. *Semin Hematol.* juill 1997;34(3 Suppl 2):4-12.
19. Irvine DM, Vincent L, Graydon JE, Bubela N. Fatigue in women with breast cancer receiving radiation therapy. *Cancer Nurs.* avr 1998;21(2):127-35.
20. Abrahams HJG, Gielissen MFM, Schmits IC, Verhagen C a. HHVM, Rovers MM, Knoop H. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Ann Oncol.* 6 janv 2016;27(6):965-74.
21. Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 juin 2014;32(17):1840-50.
22. Stanton AL. What happens now? Psychosocial care for cancer survivors after medical treatment completion. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 avr 2012;30(11):1215-20.
23. Huang H-P, Chen M-L, Liang J, Miaskowski C. Changes in and predictors of severity of fatigue in women with breast cancer: A longitudinal study. *Int J Nurs Stud.* avr 2014;51(4):582-92.
24. Reidunsdatter RJ, Albrektsen G, Hjermstad MJ, Rannestad T, Oldervoll LM, Lundgren S. One-year course of fatigue after post-operative radiotherapy in Norwegian breast cancer patients--comparison to general population. *Acta Oncol Stockh Swed.* févr 2013;52(2):239-48.
25. Schmidt ME, Chang-Claude J, Vrieling A, Heinz J, Flesch-Janys D, Steindorf K. Fatigue and quality of life in breast cancer survivors: temporal courses and long-term pattern. *J Cancer Surviv Res Pract.* mars 2012;6(1):11-9.
26. Bødtcher H, Bidstrup PE, Andersen I, Christensen J, Mertz BG, Johansen C, et al. Fatigue trajectories during the first 8 months after breast cancer diagnosis. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* nov 2015;24(11):2671-9.
27. Junghaenel DU, Cohen J, Schneider S, Neerukonda AR, Broderick JE. Identification of distinct fatigue trajectories in patients with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* sept 2015;23(9):2579-87.
28. Goedendorp MM, Andrykowski MA, Donovan KA, Jim HS, Phillips KM, Small BJ, et al. Prolonged impact of chemotherapy on fatigue in breast cancer survivors: a longitudinal comparison with radiotherapy-treated breast cancer survivors and noncancer controls. *Cancer.* 1 août 2012;118(15):3833-41.

29. Fabi A, Falcicchio C, Giannarelli D, Maggi G, Cognetti F, Pugliese P. The course of cancer related fatigue up to ten years in early breast cancer patients: What impact in clinical practice? *The Breast*. 1 août 2017;34:44-52.
30. Marie-Jeanne. k-means, comment ça marche? [Internet]. Lovely Analytics. 2016 [cité 13 janv 2018]. Disponible sur: <https://lovelyanalytics.com/2016/09/06/k-means-comment-ca-marche/>
31. Trevino A. Introduction to K-means Clustering [Internet]. [cité 13 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.datascience.com/blog/k-means-clustering>
32. Marie-Jeanne. Classification ascendante hiérarchique comment ça marche? [Internet]. Lovely Analytics. 2017 [cité 13 janv 2018]. Disponible sur: <https://lovelyanalytics.com/2017/03/25/cah-comment-ca-marche/>
33. Zahodne LB, Marsiske M, Okun MS, Rodriguez RL, Malaty I, Bowers D. Mood and motor trajectories in Parkinson's disease: multivariate latent growth curve modeling. *Neuropsychology*. janv 2012;26(1):71-80.
34. Hallquist MN, Lenzenweger MF. Identifying latent trajectories of personality disorder symptom change: growth mixture modeling in the longitudinal study of personality disorders. *J Abnorm Psychol*. févr 2013;122(1):138-55.
35. Rhebergen D, Lamers F, Spijker J, de Graaf R, Beekman ATF, Penninx BWJH. Course trajectories of unipolar depressive disorders identified by latent class growth analysis. *Psychol Med*. juill 2012;42(7):1383-96.
36. Klein Entink RH, Fox J-P, van den Hout A. A mixture model for the joint analysis of latent developmental trajectories and survival. *Stat Med*. 15 août 2011;30(18):2310-25.
37. Piper BF, Lindsey AM, Dodd MJ. Fatigue mechanisms in cancer patients: developing nursing theory. *Oncol Nurs Forum*. déc 1987;14(6):17-23.
38. Richardson A. Fatigue in cancer patients: a review of the literature. *Eur J Cancer Care (Engl)*. mars 1995;4(1):20-32.
39. Servaes P, Verhagen S, Bleijenberg G. Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. avr 2002;13(4):589-98.
40. Jacobsen PB, Hann DM, Azzarello LM, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates. *J Pain Symptom Manage*. oct 1999;18(4):233-42.
41. Goldstein D, Bennett BK, Webber K, Boyle F, de Souza PL, Wilcken NRC, et al. Cancer-related fatigue in women with breast cancer: outcomes of a 5-year prospective cohort study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 mai 2012;30(15):1805-12.
42. Cella D. Factors influencing quality of life in cancer patients: anemia and fatigue. *Semin Oncol*. juin 1998;25(3 Suppl 7):43-6.
43. Rotonda C, Guillemin F, Bonnetain F, Velten M, Conroy T. Factors associated with fatigue after surgery in women with early-stage invasive breast cancer. *The Oncologist*. 2013;18(4):467-75.



44. Schmidt ME, Chang-Claude J, Seibold P, Vrieling A, Heinz J, Flesch-Janys D, et al. Determinants of long-term fatigue in breast cancer survivors: results of a prospective patient cohort study. *Psychooncology*. janv 2015;24(1):40-6.
45. Berger AM, Walker SN. An explanatory model of fatigue in women receiving adjuvant breast cancer chemotherapy. *Nurs Res*. févr 2001;50(1):42-52.
46. Tchen N, Juffs HG, Downie FP, Yi Q-L, Hu H, Chemerynsky I, et al. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 nov 2003;21(22):4175-83.
47. Donovan KA, Jacobsen PB, Andrykowski MA, Winters EM, Balducci L, Malik U, et al. Course of Fatigue in Women Receiving Chemotherapy and/or Radiotherapy for Early Stage Breast Cancer. *J Pain Symptom Manage*. oct 2004;28(4):373-80.
48. de Jong N, Candel MJJM, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM. Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. juin 2004;15(6):896-905.
49. Jong N de, Candel MJJM, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM. Course of mental fatigue and motivation in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 3 janv 2005;16(3):372-82.
50. Mills PJ, Parker B, Dimsdale JE, Sadler GR, Ancoli-Israel S. The relationship between fatigue and quality of life and inflammation during anthracycline-based chemotherapy in breast cancer. *Biol Psychol*. avr 2005;69(1):85-96.
51. Andrykowski MA, Schmidt JE, Salsman JM, Beacham AO, Jacobsen PB. Use of a case definition approach to identify cancer-related fatigue in women undergoing adjuvant therapy for breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 sept 2005;23(27):6613-22.
52. Liu L, Marler MR, Parker BA, Jones V, Johnson S, Cohen-Zion M, et al. The relationship between fatigue and light exposure during chemotherapy. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. déc 2005;13(12):1010-7.
53. Nieboer P, Buijs C, Rodenhuis S, Seynaeve C, Beex LVAM, van der Wall E, et al. Fatigue and relating factors in high-risk breast cancer patients treated with adjuvant standard or high-dose chemotherapy: a longitudinal study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 nov 2005;23(33):8296-304.
54. de Jong N, Kester ADM, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM. Course of fatigue between two cycles of adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer Nurs*. déc 2006;29(6):467-77.
55. de Jong N, Candel MJJM, Schouten HC, Abu-Saad HH, Courtens AM. Course of the fatigue dimension « activity level » and the interference of fatigue with daily living activities for patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *Cancer Nurs*. oct 2006;29(5):E1-13.
56. Payne J, Piper B, Rabinowitz I, Zimmerman B. Biomarkers, fatigue, sleep, and depressive symptoms in women with breast cancer: a pilot study. *Oncol Nurs Forum*. 1 juill 2006;33(4):775-83.

57. Byar KL, Berger AM, Bakken SL, Cetak MA. Impact of adjuvant breast cancer chemotherapy on fatigue, other symptoms, and quality of life. *Oncol Nurs Forum*. 1 janv 2006;33(1):E18-26.
58. Von Ah DM, Kang D-H, Carpenter JS. Predictors of cancer-related fatigue in women with breast cancer before, during, and after adjuvant therapy. *Cancer Nurs*. avr 2008;31(2):134-44.
59. De Vries J, Van der Steeg AF, Roukema JA. Determinants of fatigue 6 and 12 months after surgery in women with early-stage breast cancer: A comparison with women with benign breast problems. *J Psychosom Res*. 1 juin 2009;66(6):495-502.
60. Gerber LH, Stout N, McGarvey C, Soballe P, Shieh C, Diao G, et al. Factors predicting clinically significant fatigue in women following treatment for primary breast cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. oct 2011;19(10):1581-91.
61. Lockefer JPM, De Vries J. What is the relationship between trait anxiety and depressive symptoms, fatigue, and low sleep quality following breast cancer surgery? *Psychooncology*. mai 2013;22(5):1127-33.
62. Kober KM, Smoot B, Paul SM, Cooper BA, Levine JD, Miaskowski C. Polymorphisms in Cytokine Genes Are Associated With Higher Levels of Fatigue and Lower Levels of Energy in Women After Breast Cancer Surgery. *J Pain Symptom Manage*. 1 nov 2016;52(5):695-708.e4.
63. Peoples P, Roscoes R, Block B, Heckler H, Ryan R, Mustian M, et al. Nausea and disturbed sleep as predictors of cancer-related fatigue in breast cancer patients: a multicenter NCORP study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. avr 2017;25(4):1271-8.
64. Manir KS, Bhadra K, Kumar G, Manna A, Patra NB, Sarkar SK. Fatigue in breast cancer patients on adjuvant treatment: Course and prevalence. *Indian J Palliat Care*. 5 janv 2012;18(2):109.
65. Zimmer P, Baumann FT, Oberste M, Schmitt J, Joisten N, Hartig P, et al. Influence of Personalized Exercise Recommendations During Rehabilitation on the Sustainability of Objectively Measured Physical Activity Levels, Fatigue, and Fatigue-Related Biomarkers in Patients With Breast Cancer. *Integr Cancer Ther*. 15 juin 2017;1534735417713301.
66. Haghighat S, Akbari ME, Holakouei K, Rahimi A, Montazeri A. Factors predicting fatigue in breast cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. août 2003;11(8):533-8.
67. Ancoli-Israel S, Liu L, Marler MR, Parker BA, Jones V, Sadler GR, et al. Fatigue, sleep, and circadian rhythms prior to chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. mars 2006;14(3):201-9.
68. Reuter K, Classen CC, Roscoe JA, Morrow GR, Kirshner JJ, Rosenbluth R, et al. Association of coping style, pain, age and depression with fatigue in women with primary breast cancer. *Psychooncology*. sept 2006;15(9):772-9.
69. Berger AM, Farr LA, Kuhn BR, Fischer P, Agrawal S. Values of sleep/wake, activity/rest, circadian rhythms, and fatigue prior to adjuvant breast cancer chemotherapy. *J Pain Symptom Manage*. avr 2007;33(4):398-409.

70. Bortolon C, Krikorian A, Carayol M, Brouillet D, Romieu G, Ninot G. Cancer-related fatigue in breast cancer patients after surgery: a multicomponent model using partial least squares-path modeling. *Psychooncology*. avr 2014;23(4):444-51.
71. Fan HGM, Houédé-Tchen N, Yi Q-L, Chemerynsky I, Downie FP, Sabate K, et al. Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 nov 2005;23(31):8025-32.
72. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, Bernaards C, Rowland JH, Meyerowitz BE, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer*. 15 févr 2006;106(4):751-8.
73. Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, Munster P, Jacobsen PB. Utility of a cognitive-behavioral model to predict fatigue following breast cancer treatment. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc*. juill 2007;26(4):464-72.
74. Servaes P, Gielissen MFM, Verhagen S, Bleijenberg G. The course of severe fatigue in disease-free breast cancer patients: a longitudinal study. *Psychooncology*. sept 2007;16(9):787-95.
75. Mast ME. Correlates of fatigue in survivors of breast cancer. *Cancer Nurs*. avr 1998;21(2):136-42.
76. Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, Okamura H, Imoto S, Nakano T, et al. Factors correlated with fatigue in disease-free breast cancer patients: application of the Cancer Fatigue Scale. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. mai 2000;8(3):215-22.
77. Bower JE, Ganz PA, Aziz N, Fahey JL. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom Med*. août 2002;64(4):604-11.
78. Bower JE, Ganz PA, Dickerson SS, Petersen L, Aziz N, Fahey JL. Diurnal cortisol rhythm and fatigue in breast cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology*. janv 2005;30(1):92-100.
79. Sugawara Y, Akechi T, Okuyama T, Matsuoka Y, Nakano T, Inagaki M, et al. Occurrence of fatigue and associated factors in disease-free breast cancer patients without depression. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. août 2005;13(8):628-36.
80. Collado-Hidalgo A, Bower JE, Ganz PA, Cole SW, Irwin MR. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 1 mai 2006;12(9):2759-66.
81. Mehnert A, Scherwath A, Schirmer L, Schleimer B, Petersen C, Schulz-Kindermann F, et al. The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. *Patient Educ Couns*. avr 2007;66(1):108-18.
82. Kim SH, Son BH, Hwang SY, Han W, Yang J-H, Lee S, et al. Fatigue and depression in disease-free breast cancer survivors: prevalence, correlates, and association with quality of life. *J Pain Symptom Manage*. juin 2008;35(6):644-55.

83. Minton O, Alexander S, Stone PC. Identification of factors associated with cancer related fatigue syndrome in disease-free breast cancer patients after completing primary treatment. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2012;136(2):513-20.
84. Garabeli Cavalli Kluthcovsky AC, Urbanetz AA, de Carvalho DS, Pereira Maluf EMC, Schlickmann Sylvestre GC, Bonatto Hatschbach SB. Fatigue after treatment in breast cancer survivors: prevalence, determinants and impact on health-related quality of life. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* août 2012;20(8):1901-9.
85. George SM, Alfano CM, Neuhouser ML, Smith AW, Baumgartner RN, Baumgartner KB, et al. Better postdiagnosis diet quality is associated with less cancer-related fatigue in breast cancer survivors. *J Cancer Surviv Res Pract.* déc 2014;8(4):680-7.
86. Abrahams HJG, Smits L, Lugt M de, Roos WK de, Kamm Y, Heins MJ, et al. Severe fatigue after treatment of ductal carcinoma in situ: A comparison with age-matched breast cancer survivors and healthy controls. *The Breast.* 1 févr 2017;31:76-81.
87. Xiao C, Miller AH, Felger J, Mister D, Liu T, Torres MA. Depressive symptoms and inflammation are independent risk factors of fatigue in breast cancer survivors. *Psychol Med.* juill 2017;47(10):1733-43.
88. Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mai 1998;16(5):1689-96.
89. Jain S, Boyd C, Fiorentino L, Khorsan R, Crawford C. Are there efficacious treatments for treating the fatigue&ndash;sleep disturbance&ndash;depression symptom cluster in breast cancer patients? A Rapid Evidence Assessment of the Literature (REAL<sup>&copy;</sup>) [Internet]. *Breast Cancer: Targets and Therapy.* 2015 [cité 19 déc 2017]. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/are-there-efficacious-treatments-for-treating-the-fatiguendashsleep-di-peer-reviewed-article-BCTT>
90. Ancoli-Israel S, Liu L, Rissling M, Natarajan L, Neikrug AB, Palmer BW, et al. Sleep, fatigue, depression, and circadian activity rhythms in women with breast cancer before and after treatment: a 1-year longitudinal study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* sept 2014;22(9):2535-45.
91. Manneville F, Rotonda C, Conroy T, Bonnetain F, Guillemin F, Omorou AY. The impact of physical activity on fatigue and quality of life during and after adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer.* 8 nov 2017;
92. Saligan LN, Olson K, Filler K, Larkin D, Cramp F, Yennurajalingam S, et al. The biology of cancer-related fatigue: a review of the literature. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* août 2015;23(8):2461-78.
93. Berger AM, Higginbotham P. Correlates of fatigue during and following adjuvant breast cancer chemotherapy: a pilot study. *Oncol Nurs Forum.* oct 2000;27(9):1443-8.
94. Woo B, Dibble SL, Piper BF, Keating SB, Weiss MC. Differences in fatigue by treatment methods in women with breast cancer. *Oncol Nurs Forum.* juin 1998;25(5):915-20.

95. Cimprich B, Ronis DL. Attention and symptom distress in women with and without breast cancer. *Nurs Res.* avr 2001;50(2):86-94.
96. Butt Z, Rao AV, Lai J-S, Abernethy AP, Rosenbloom SK, Cella D. Age-Associated Differences in Fatigue Among Patients with Cancer. *J Pain Symptom Manage.* 1 août 2010;40(2):217-23.
97. Bower JE. Cancer-related fatigue: Mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* oct 2014;11(10):597-609.
98. Thornton LM, Andersen BL, Blakely WP. The pain, depression, and fatigue symptom cluster in advanced breast cancer: covariation with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the sympathetic nervous system. *Health Psychol Off J Div Health Psychol Am Psychol Assoc.* mai 2010;29(3):333-7.
99. Fagundes CP, Lindgren ME, Shapiro CL, Kiecolt-Glaser JK. Child maltreatment and breast cancer survivors: social support makes a difference for quality of life, fatigue and cancer stress. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. mars 2012;48(5):728-36.
100. Maes M, Bosmans E, De Jongh R, Kenis G, Vandoolaeghe E, Neels H. Increased serum IL-6 and IL-1 receptor antagonist concentrations in major depression and treatment resistant depression. *Cytokine.* nov 1997;9(11):853-8.
101. Savard J, Simard S, Ivers H, Morin CM. Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part II: Immunologic effects. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 sept 2005;23(25):6097-106.
102. Kunz-Ebrecht SR, Mohamed-Ali V, Feldman PJ, Kirschbaum C, Steptoe A. Cortisol responses to mild psychological stress are inversely associated with proinflammatory cytokines. *Brain Behav Immun.* oct 2003;17(5):373-83.

## Permis d'imprimer

---