



HAL
open science

Déterminants psychosociaux des trajectoires de fatigue chez des patients traités en chimiothérapie pour un cancer colorectal métastatique

Louise Baussard

► **To cite this version:**

Louise Baussard. Déterminants psychosociaux des trajectoires de fatigue chez des patients traités en chimiothérapie pour un cancer colorectal métastatique. Psychologie. Université Paul Valéry - Montpellier III, 2018. Français. NNT : 2018MON30040 . tel-02074015

HAL Id: tel-02074015

<https://theses.hal.science/tel-02074015>

Submitted on 20 Mar 2019

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.

THÈSE

Pour obtenir le grade de
Docteur

Délivré par
L'UNIVERSITE PAUL VALÉRY, Montpellier 3

Préparée au sein de l'école doctorale
« Territoires, Temps, Sociétés et Développement »
Et de l'unité de recherche
« Laboratoire Epsilon EA 4556 – Dynamique des Capacités
Humaines et des Conduites de Santé »

Spécialité : **Psychologie du Développement**

Présentée par **Louise BAUSSARD**

**DETERMINANTS PSYCHOSOCIAUX
DES TRAJECTOIRES DE FATIGUE CHEZ
DES PATIENTS SUIVIS EN
CHIMIOThERAPIE POUR UN CANCER
COLORECTAL METASTATIQUE**

Soutenu le 6 décembre 2018 devant le jury composé de

Madame **Florence COUSSON-GÉLIE**, Professeure
Université Paul Valéry, Montpellier 3

Directrice de

Madame **Véronique CHRISTOPHE**, Professeure
Université Charles de Gaulle, Lille 3

Rapporteur

Madame **Isabelle MERCKAERT**, Professeure
Université Libre de Bruxelles, Belgique

Rapporteur

Monsieur **Stéphane RAFFARD**, Professeur
Université Paul Valéry, Montpellier 3

Examineur

Monsieur **Marc YCHOU**, Professeur et oncologue
Institut du Cancer de Montpellier

Examineur

Préface

Avant de présenter mes remerciements, j'aimerais revenir sur ce qu'a été cette thèse d'un point de vue intime. Une thèse n'est pas seulement un sujet d'étude, un protocole ou des résultats. Une thèse c'est aussi, forcément, une production personnelle. Elle est un chemin, une construction, une force. Quatre ans, c'est quarante-huit mois. Quatre ans, c'est la phase durant laquelle un enfant apprend à voir, sourire, marcher, écrire et compter. Quatre ans, c'est le temps qu'il faut pour se rendre compte que l'adolescence se transforme en responsabilité. Quatre ans, c'est le temps que l'université m'a donnée pour choisir le domaine de la recherche.

Cette thèse s'est montrée tout autant stimulante que fatigante, intéressante que blessante, enrichissante que déprimante. Il faut un moral volontaire, une directrice attentionnée, et des proches aimants pour pouvoir gérer cet ascenseur émotionnel. Souvent, je me suis comparée à Sisyphe. Mais comme me l'a fait comprendre A. Camus : « *La lutte elle-même vers les sommets suffit à remplir un cœur d'homme. Il faut imaginer Sisyphe heureux.* ». Alors, effectivement la thèse c'est dur, fatigant, et long. La montagne que nous avons à gravir est difficile, mais à l'issue de toute cette ascension je peux dire que le bonheur est dans le chemin parcouru. Nous partons d'un point pour en arriver à un autre, à celui qui était prévu. Et même si le parcours, avec ses hauts et ses bas, n'avait rien de prévu, nous arrivons transformés, pas épuisés mais au contraire pleins de force. Exactement avec la même adrénaline qui nous conduit en sprintant vers une ligne d'arrivée.

Mon travail auprès des patients m'a confronté aux doutes, à la panique, à la fatigue, ainsi qu'à la maladie, à la souffrance, à la peur, et à la douleur. Beaucoup penseraient que c'est difficile, mais j'y ai surtout vu la force, le courage, des sourires, des rires, du partage, et beaucoup d'amour. Les remercier ne suffirait pas pour exprimer ce que je voudrais leur transmettre, et certains nous ont quittés avant même de connaître les finalités de ce travail. J'aurai aimé pourtant qu'ils soient là, pour lire, rire et profiter des « après » de ce travail. Ce travail, mon évolution, vient d'eux. Sans le savoir, sans fierté ni arrogance, par simple sagesse, ils ont fait de moi leur disciple. Ils étaient Epicure, j'étais Ménécée : « *Qu'on ne remette pas la philosophie à plus tard parce qu'on est jeune, et qu'on ne se lasse pas de philosopher parce qu'on est vieux. Il n'est en effet, pour personne, ni trop tôt ni trop tard lorsqu'il s'agit d'assurer la santé de l'âme [...] Il faut donc consacrer ses soins à ce qui produit le bonheur, tant il est vrai que, lorsqu'il est présent, nous avons tout, et que, lorsqu'il est absent, nous faisons tout pour l'avoir.* »

Ce travail est entièrement pour eux.

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier Florence Cousson-Gélie, ma directrice de thèse. Depuis le Master 1 où tu m'as encadrée pour un mémoire, je me suis sentie soutenue, épaulée, en confiance et surtout estimée. Pour la première fois j'ai eu confiance. Florence, merci pour tout ce chemin, merci de m'avoir donnée des ailes pour me lancer dans le monde de la recherche. Cette thèse est la fin d'un encadrement, et je l'espère, le début d'une épopée enrichissante. Ta bonne humeur et ton optimisme m'ont beaucoup appris, grâce à tes conseils avisés j'ai été au-delà de mes capacités. Je m'excuse pour les moments de doute et de stress et te remercie d'avoir toujours su me faire rebondir. Si je rends ce travail aujourd'hui, c'est avant tout et surtout pour l'encadrement que j'ai reçu, alors merci.

Je tiens à remercier le Pr Marc Ychou, directeur général de l'Institut du Cancer de Montpellier et oncologue digestif. Tout d'abord pour avoir participé au projet, pour nous avoir permis d'inclure des patients de l'ICM, pour avoir facilité les inclusions, mais également pour laisser une place de choix aux Sciences Humaines et Sociales dans la Recherche contre le Cancer. Enfin, merci d'avoir accepté d'être un membre du jury pour ce travail de thèse.

Je tiens à remercier le Pr Stéphane Raffard, membre de mon équipe de recherche au sein du Laboratoire Epsilon. Vous avez évalué mon travail de Master 2 qui portait sur la fatigue des patients atteints de cancer, il semblait opportun de vous inviter à cette soutenance de thèse. Merci d'avoir accepté.

Je tiens à remercier mes deux rapporteurs, les Professeures Véronique Christophe et Isabelle Merckaert, pour avoir acceptées de juger ce travail. A l'initiation de mon parcours en thèse j'avais déjà connaissance de vos équipes respectives et de vos travaux en psychoncologie. Des rencontres en congrès m'ont permis d'échanger avec vous. J'ai aujourd'hui le plaisir et l'honneur de vous compter parmi les membres de mon jury, merci beaucoup.

Je tiens à remercier les personnes impliquées dans le projet, les médecins oncologues, Dr Fabienne Portales, Dr Thibaut Mazard, et Dr Emmanuelle Samalin pour m'avoir aidés à inclure des patients. Merci aux autres centres qui ont bien voulu participer au projet, aux médecins oncologues et aux attachés de recherche de clinique également. Merci aux infirmières du service de consultation, merci aux infirmières et aides-soignantes d'hôpital de jour de l'ICM. Votre bienveillance et votre gentillesse sont indéniables, j'ai pu le constater auprès des patients suivis, et plus intimement ensuite, alors merci.

Je tiens à remercier le Dr Cécile Proust-Lima, pour son aide précieuse en statistiques sur le projet. Merci tout d'abord d'avoir accepté cette collaboration, sans tes connaissances et tes qualités de statisticienne, ce projet aurait un tout autre aspect. Mais je voulais surtout te remercier pour ta gentillesse et ta pédagogie. En tant qu'étudiante en Psychologie, je n'avais jamais autant poussé des analyses et j'ai pris du plaisir à acquérir ses nouvelles connaissances grâce à toi. J'en profite également pour remercier Viviane Philipps, ingénieure en biostatistique qui m'a aidée à apprivoiser le logiciel R. Merci de ta patience, de tes réponses, et de ta bienveillance lorsque je suis venue à Bordeaux apprendre, et même ensuite lorsque j'avais besoin d'aide. J'espère vivement pouvoir retravailler avec vous.

Je voudrais remercier les personnes d'Epidaure, département de prévention de l'ICM, dans lequel j'ai passé ces quatre ans de thèse. Je remercie mes fidèles collègues de bureau, Kéla merci pour ta bienveillance et ta gentillesse, Marie-Ève, chère collègue, pour moi tu as toujours été dans ce bureau ! Merci d'avoir été ma madeleine de Proust Chti'mi, merci de m'avoir impliquée dans tes recherches, d'avoir eu confiance en mes connaissances. J'espère que nous continuerons à discuter de ce qui nous anime ! Enfin, merci à Fanny, collègue devenue amie. Qu'aurait été cette thèse sans toi dans mon dos (littéralement ! ton bureau était dans mon dos). Merci pour tes relectures. Merci pour les échanges, pour ton écoute, pour être passée par la thèse et les doutes avant moi. Merci pour ta sincérité, ton authenticité et ta pudeur qui te rendent si sensible et si vraie. Ne change rien, le mieux est devant toi, devant nous !

Merci aux collègues docteurs. Je pense à Mathieu, merci pour ta bienveillance à toute épreuve, ta douceur dans les conseils que tu donnes, ça fait du bien d'être entourée par des gens comme toi, c'est rassurant. Olivier, merci pour ton pessimisme et ton cynisme, au fond ils m'ont permis de décoder la meilleure partie de toi. Merci de partager le même humour que moi, merci d'être passé par la case « thèse » avant moi, et merci pour ton réalisme qui s'avère être de bon conseil parfois. C'est fou comme les névroses rapprochent ! J'espère que nous serons collègues longtemps. Bertrand, compliqué au départ mais aujourd'hui je suis heureuse de dire que nous avons partagé, appris ensemble, collaboré même. Merci aussi pour tes conseils, j'espère que tu parviendras à atteindre tout ce que tu vises, je n'en doute pas ! Merci à Marion C., merci pour nos discussions, le partage et l'aide lorsque j'en avais besoin. J'espère que tu te plairas à Toulon.

Merci aux autres collègues d'Epidaure. Merci à Marion M, fervante défenseuse de l'accent de Montagnac, du vin et de la cigarette électronique. Merci pour les moments passés à m'évader de la thèse, pour les rires aux pauses café et pour les sorties hors-contexte bureau. Je

soutiens le Moi(s) sans tabac ! Merci d'encourager la recherche et continue d'être passionnée par ce que tu fais. Merci à Apolline, Jordan, et les nouveaux que je connais trop peu. Et pour finir, merci à Valérie. Merci pour ta disponibilité et ton aide, que serait Epidaure sans toi ?! Merci d'être authentique, de dire les choses quand ça ne va pas. Merci pour la machine à café, pour les bonbons et les guimauves en chocolat !!

L'état se ressers, merci à mes copains psycho ou doctorants. D'abord, merci à Fabrice, depuis le M2 côte à côte dans cette aventure ! Je ne sais trop quoi dire à part que je suis heureuse de t'avoir dans ma vie. Pourvu que nos discussions nous animent pour encore bien longtemps ! Merci à Philippe, pour le coup on finit main dans la main ! Merci d'avoir vécu avec une parfaite synchronie le moment du rendu, des corrections et des impressions. Merci à ceux du M2, Micka, Antonin, Mélissa et aussi Arthur ou Sandra. Merci à ma Mégane, même à distance je sens ton soutien et vivement nos prochaines vacances ensemble. Merci à Lydie, c'est drôle d'avoir pu te donner cours et aujourd'hui te voir terminer cette thèse. Tu es brillante, sincère, et trop modeste ! J'ai confiance en toi, prends-en de la graine. Merci d'être celle que tu es, pour ta simplicité dans la complexité, pour me comprendre et me ressembler. Je te souhaite pleins de jolies choses. Merci à Sarah, meilleure stagiaire de l'année et plus encore. Te voilà en thèse toi aussi, quel beau passage de flambeau, j'en suis fière si j'ai contribué à cette petite vocation dans la recherche. Merci pour ton aide précieuse, ta gentillesse. Courage pour le chemin à venir, mais te connaissant et connaissant ta directrice, je n'ai aucun doute sur la réussite du projet.

Merci aux copains copines, les essentiels d'une vie remplie et épanouie. Merci à Margaux et Juliette, amies de toujours. On ne se lassera jamais des bancs de Gustave Jaume et à 15 comme à 40 ans nous rigolerons des mêmes bêtises. Merci aux copains d'Ardèche, je pense à Billy, Bruno, mon Laulau, Laura, pour les souvenirs et les retours aux sources nécessaires pendant ces quatre dernières années. Merci à ma Cécilou, compère depuis la L2 et colocataire complice pendant deux ans (et quelles années !). Merci pour ton rayonnement qui même quand il fait gris nous donne envie de danser sous la pluie, merci pour ton rire si communicatif, merci pour ton écoute toujours disponible. Tu es de la famille oui ! Merci à Hélène, compère des amphis aussi et aujourd'hui très chère amie. Les vrais amis se comptent sur les doigts d'une main, et toi tu es l'annulaire gauche, c'est signé ! Merci aux copains swingueurs pour les soirées de danse à la Gazette et pour bien plus aujourd'hui, merci Gilles, Merci Claire, parce que grâce à vous, Montpellier est la plus belle ville de France, et puis aussi parce que sans vous je ne nagerais pas dans le bonheur aujourd'hui. Merci aux copines de Zépétra, Canelle, Luna, Elise. Ces mercredis soir étaient nos échappatoires à toutes ! Merci à tous ceux que j'oublie, pour qui

mon cœur est reconnaissant et pardon de ne pas vous citer accolés à une anecdote. Le cœur y est sans aucun doute.

Enfin, je dois remercier mes proches, si importants et pour lesquels le mot « merci » est bien trop insuffisant. D'abord merci à mes parents. Papa, pour commencer merci d'être un père dévoué, attentionné, et aimant depuis toujours. J'ai compris le sens de tes « tu me remercieras un jour ». Effectivement je te remercie d'avoir fait de moi quelqu'un de volontaire, curieuse, et perfectionniste, même si la leçon fut parfois difficile à accepter. Cette réussite a été possible par toi, et elle est pour toi. Tu es aussi fort que sensible, tu m'as transmis cette nuance qui nous rend si humains. Tu m'as appris sur tellement d'aspects, alors MERCI. Maman, merci pour tout et encore plus. Merci de nous avoir fait passer par des moments difficiles pour apprendre à n'en retenir que le meilleur, merci de m'avoir appris la remise en question, de m'avoir soutenu dans toutes les épreuves. Merci de m'avoir offert la plus belle des fratries. Tu es née pour être mère, et tu remplis ce rôle haut la main. Cette année plus que n'importe qu'elle autre, tu t'es montrée forte, ô combien forte. Ce travail est pour tout ce que tu as traversé, c'est une fierté que d'avoir une maman comme toi, alors MERCI. Joli-papa, merci d'être entré dans nos vies depuis plus de vingt ans maintenant. Merci pour le rôle que tu as eu avec nous et avec maman. Cette si belle famille, et cet amour incontestable qui déborde à chaque coin de table est aussi de ton effet. J'espère un jour pouvoir vous rendre la pareille, vous faire oublier l'ingratitude de l'adolescence, et vous apporter le bonheur dont vous vous nourrissez, un grand MERCI ! Charlotte, Valentin, Léa, Zoé, et Martin, merci à vous ma fratrie de l'amour. Charlotte, grande soeur, merci d'avoir été mon plus bel exemple. Quelle chance de grandir avec toi et par toi, aujourd'hui on se complète tellement (comme on complète nos phrases d'ailleurs). Merci d'être cette étoile qui font de mes ambitions passées des réalités aujourd'hui. Léa, je suis devenue une grande sœur grâce à toi. Quel beau rôle que celui-là, et pourtant j'apprends aussi grâce à toi. Cette fratrie toute entière est une telle force au quotidien, Zoé, Martin, « les petits » qui resteront toujours « les petits » dans mon cœur de grande sœur. Merci d'être dans ma vie.

Enfin, mon plus beau cadeau durant ces quatre ans, merci à toi. Mon Fabio, mon amour. Merci pour ta compréhension, ta patience au quotidien, et ton amour qui me porte bien au-dessus des complexités. J'ai changé de vie, changé de moi (en mieux) depuis que tu marches à mes côtés. Tout le monde s'accorde à dire que tu as été ma métamorphose. Merci pour ton soutien, mais pas que. Merci pour ce quotidien si rassurant, mais aussi pour nos moments d'évasion qui ont un goût d'inoubliable. Traverser cette étape avec toi l'a rendue plus douce et facile. Merci pour tes relectures, pour tes traductions. Merci à tes parents bien évidemment.

Merci pour tes plats italiens, pour tes attentions, et pour me dire quand j'exagère (souvent).
Merci d'être cette preuve que le bonheur existe, merci d'afficher ce sourire sur mes lèvres
chaque jour de l'année, merci de rendre la vie si belle.

Résumé

Introduction. La fatigue associée au cancer est un symptôme subjectif et envahissant, en lien avec la maladie et ses traitements, qui peut être autant physique qu'émotionnelle et qui impacte considérablement la qualité de vie des patients. Cette étude a deux objectifs fondamentaux : (1) identifier différentes trajectoires de fatigue chez des patients suivis en chimiothérapie pour un cancer colorectal métastatique (2) identifier certains déterminants psychosociaux de ces trajectoires de fatigue.

Méthode. Au total, 169 patients (99 hommes, 70 femmes, âge moyen : 64 ans) ont été évalués sur leur niveau de fatigue dès l'initiation d'un nouveau cycle de chimiothérapie, puis ont été suivis toutes les deux semaines sur une période de 6 mois. Les variables psychosociales telles que l'anxiété, la dépression, le contrôle perçu, les stratégies de coping et le soutien social ont été mesurées dès l'inclusion.

Résultats. Quatre trajectoires de fatigue physique ont été identifiées : 1) une trajectoire de « fatigue intense » (6,51% des patients) qui présente un niveau de fatigue élevée qui se maintient durant les six mois de traitement, 2) une trajectoire de « fatigue moyenne » (48,52%) qui présente un niveau de fatigue moyen et stable au cours du temps, 3) une trajectoire de « fatigue en augmentation » au cours du temps caractérisée par des patients non fatigués à l'inclusion (11,83%), et enfin 4) une trajectoire de patients résilients qui ne rapportent « pas de fatigue » durant les traitements (33,14%). S'il apparaît que la fatigue physique et la dépression soit fortement associée, les résultats montrent également qu'une mauvaise adaptation (coping centré sur l'émotion) et peu de contrôle sur l'évolution de la maladie contribuent à l'intensité et l'augmentation de la fatigue au cours du temps. Nous retrouvons également quatre trajectoires de fatigue psychologique mais avec des patterns différents (lassitude intense et en augmentation avec des niveaux élevés dès l'inclusion, lassitude moyenne, et pas de lassitude), qui sont expliquées par les mêmes déterminants psychologiques (coping centré sur le problème et contrôle perçu) mais également par le niveau d'anxiété des patients.

Conclusion. Les résultats de ce travail doctoral ont montré que plusieurs évolutions différentielles caractérisent la fatigue associée au cancer. L'identification de variables transactionnelles dans l'explication d'un tel symptôme permet d'envisager des prises en charge psychosociales adaptées, tournées vers une médecine plus personnalisée.

Mots-clés. Trajectoires de fatigue, cancer, colorectal, métastatique, anxiété, dépression, contrôle perçu, coping, soutien social perçu, lassitude.

Abstract

Introduction. Cancer-related fatigue is a subjective and pervasive symptom, related to the disease and its treatments. It can be both physical and emotional, and has a significant impact on patients' quality of life. This study has two fundamental goals: (1) to identify different fatigue trajectories in metastatic colorectal cancer patients undergoing chemotherapy; (2) to identify psychosocial determinants of these fatigue trajectories.

Methods. A total of 169 patients (99 men, 70 women, mean age: 64) were assessed for their level of fatigue at the beginning of a new chemotherapy cycle, and were subsequently followed every two weeks over a period of 6 months. Psychosocial variables such as anxiety, depression, perceived control, coping strategies, and social support were measured from the start.

Results. Four trajectories of physical fatigue were identified: 1) a trajectory of "intense fatigue" (6.51% of the patients) presenting a high level of fatigue maintained during the six months of treatment; 2) a trajectory of "average fatigue" (48.52%) with a moderate and stable level of fatigue over time; 3) an "increasing fatigue" trajectory over time characterized by non-fatigued patients at the inclusion (11.83%); finally 4) a trajectory of resilient patients who report "no fatigue" during treatment (33.14%). While it appears that physical fatigue and depression are strongly associated, the results also show that poor adaptation (emotionally-focused coping) and little control over the evolution of the disease contribute to the intensity and the increase of fatigue over time. We also find four trajectories of psychological fatigue but with different patterns (intense and increasing weariness at a high level since inclusion, average weariness, and no weariness) which are explained by the same psychological determinants (coping centered on the problem, and perceived control) but also by the level of anxiety of the patients.

Conclusion. A number of distinct evolutions appear to characterize cancer-associated fatigue. The identification of transactional variables in the explanation of this symptom makes it possible to envisage adapted psychosocial care, turned towards personalized medicine.

Keywords. Fatigue trajectories, cancer, colorectal, metastatic, anxiety, depression, perceived control, coping, perceived social support, weariness.

Correspondances

Laboratoire Epsilon EA 4556

« Dynamique des Capacités Humaines et des Conduites de Santé »

Université Paul Valéry, Montpellier 3 - Site Saint-Charles

Route de Mende

34199 Montpellier Cedex 5

Tél. : 04 11 75 70 65

École Doctorale 60

« Territoires, temps, sociétés et développement »

Université Paul Valéry, Montpellier 3 - Site Saint-Charles

Route de Mende

34199 Montpellier Cedex 5

Tél : 04 11 75 70 33

Table des matières

<i>Préface</i>	2
Remerciements	3
Résumé	8
Abstract	9
Correspondances	3
Table des matières	3
Liste des Annexes	12
Liste des tableaux	13
Liste des figures	15
Liste des abréviations	17
Abréviations Mathématiques et Statistiques	18
<i>Introduction</i>	19
<i>Partie I – Contexte, approche théorique et objectifs du travail de thèse</i>	23
CHAPITRE 1 : Le contexte oncologique	24
1. Le cancer colorectal	24
1.1. Quelques notions d’anatomie	24
1.2. Le cancer colorectal métastatique	26
1.2.1. Qu’est-ce qu’une métastase ?	26
1.2.2. Incidence et localisation dans le cancer colorectal	27
2. Épidémiologie du cancer colorectal	27
2.1. Incidence et mortalité en France	27
2.2. Facteurs de risques du cancer colorectal	30
2.2.1. Facteurs de risque internes du cancer colorectal	30
2.2.2. Les facteurs de risques externes du cancer colorectal	31

3.	Prise en charge du cancer colorectal _____	31
3.1	Diagnostic et classification _____	32
3.2	Les traitements du cancer colorectal _____	32
3.3	Effets secondaires de la maladie et des traitements _____	34
CHAPITRE 2 : La fatigue associée au cancer _____		35
1.	La fatigue liée au cancer (The Cancer-Related Fatigue-CRF) _____	35
1.1	. Définitions _____	36
1.2.	Particularités _____	39
1.3.	Prévalence _____	40
1.4.	Prévalence dans le cancer colorectal _____	42
2.	Impact de la fatigue sur la Qualité de Vie _____	44
2.1.	Qu'est-ce que la qualité de vie ? _____	44
2.2.	Qualité de vie et CRF _____	45
3.	Les modèles explicatifs en psychologie de la santé : une adaptation pour la CRF _	47
3.1.	Des modèles descriptifs pour son évaluation _____	47
3.1.1.	La fatigue comme un signal d'alarme ou d'état fonctionnel _____	48
3.1.2.	La fatigue comme une réponse au stress _____	49
3.1.3.	Une re-conceptualisation d'Olson (2007) _____	50
3.2.	Des modèles explicatifs pour comprendre ses déterminants _____	53
3.2.1.	Le modèle transactionnel du stress (Lazarus et Folkman, 1984) _____	53
3.2.2.	Le modèle transactionnel du stress revisité (Lazarus et Folkman, 1997) _____	54
3.2.3.	Le modèle intégratif et multifactoriel en Psychologie de la Santé (Marilou Bruchon-Schweitzer, 2002) _____	55
3.2.4.	Le modèle TIM (Bruchon-schweitzer & Boujut, 2014) _____	56
CHAPITRE 3 : Une approche en psychologie de la santé _____		60
1.	Les déterminants de la CRF _____	60

1.1.	Les antécédents sociodémographiques _____	60
1.1.1.	L'âge _____	60
1.1.2.	Le genre, le statut marital et le niveau d'étude _____	62
1.2.	Les antécédents biomédicaux _____	63
1.2.1.	Marqueurs biologiques _____	63
1.2.2.	Les traitements _____	64
1.2.3.	La récurrence ou l'évolution métastatique _____	66
2.	L'état émotionnel du patient _____	67
2.1.	L'anxiété chez les patients atteints de cancer _____	67
2.2.	La dépression chez les patients atteints de cancer _____	68
2.3.	Anxiété, dépression et CRF _____	69
3.	Les ressources du patient _____	71
3.1.	Le contrôle perçu _____	71
3.1.1.	Définition _____	71
3.1.2.	Mesure du contrôle _____	72
3.1.3.	Contrôle et cancer _____	73
3.1.4.	Contrôle et CRF _____	76
3.2.	Le soutien social _____	77
3.2.1.	Définition _____	77
3.2.2.	Mesure du soutien social _____	78
3.2.3.	Soutien social et cancer _____	80
3.2.4.	Soutien social et CRF _____	81
3.3.	Les stratégies de coping _____	82
3.3.1.	Définitions _____	82
3.3.2.	Mesures des stratégies de coping _____	83
3.3.3.	Stratégies de Coping et Cancer _____	84

3.3.4. Stratégies de coping et CRF _____	85
4. Évolution de la CRF _____	88
4.1. Études longitudinales sur l'évolution de la CRF _____	88
4.2. L'intérêt des classes latentes _____	90
CHAPITRE 4 : Problématique de recherche _____	107
1. Problématique et hypothèses de recherche _____	107
2. Modèle d'analyse _____	116
<i>Partie II – Méthode _____</i>	117
CHAPITRE 1 : Méthodologie de l'étude _____	118
1. Considération éthique _____	118
1.1. Le contexte de l'Appel à Projet _____	118
1.2. L'accord du comité d'éthique et du Comité consultatif su le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé _____	119
2. Design de l'étude _____	119
3. Population d'étude _____	120
3.1. Choix de la population d'étude _____	120
3.2. Critères d'inclusion _____	120
3.3. Critères de non inclusion _____	121
3.4. Critères d'exclusion _____	121
4. Opérationnalisation des variables _____	122
4.1. Variable dépendante : la fatigue _____	122
4.1.1. Recommandations pour l'évaluation de la CRF _____	122
4.1.2. Dans un contexte de mesures répétées _____	123
4.1.3. Besoin d'un outil adapté : création d'une EVA fatigue _____	124
4.1.4. L'échelle de fatigue associée au cancer (DFCS) _____	124
4.2. Variables contrôlées _____	126

4.2.1.	Variables sociodémographiques _____	126
4.2.2.	Variables biomédicales _____	127
4.3.	Variables indépendantes : les déterminants psychosociaux _____	128
4.3.1.	La fatigue antérieure : Le Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) _____	128
4.3.2.	L'état émotionnel : Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) _____	130
4.3.3.	Le soutien social : Le Questionnaire de Soutien Social spécifique au Cancer (QSSSC) _____	134
4.3.4.	Le contrôle perçu : La Cancer Locus of Control Scale (CLCS) _____	135
4.3.5.	Les stratégies de coping: La Way of Coping Checklist (WCC-21) _____	136
5.	Procédure _____	138
5.1.	Schéma d'étude _____	138
5.2.	Suivi des patients _____	138
5.3.	Établissement du premier temps d'évaluation de la recherche _____	140
5.4.	Première visite, inclusion et questionnaires (T0) _____	140
5.5.	Une visite toutes les deux semaines (v2-v12) _____	141
5.6.	Les évaluations intermédiaires (T1 et T2) _____	141
5.7.	Suivi à 6 mois et fin d'étude (T3) _____	141
6.	Nos hypothèses opérationnelles _____	143
CHAPITRE 2 : Modélisation et analyses statistiques _____		145
1.	Les modèles mixtes à classes latentes _____	145
1.1.	Notions mathématiques _____	146
1.2.	Choix du nombre de classes _____	147
1.3.	Précautions _____	148
2.	Analyses des données _____	149
2.1.	Saisie et importation des données _____	149
2.2.	Analyses descriptives des données _____	149

2.3.	Données manquantes _____	150
3.	Stratégie de modélisation pour la thèse _____	150
3.1.	Choix de la fonction de lien (normalisation des données) _____	150
3.2.	Choix des effets fixes (la base de temps) _____	151
3.3.	Choix de la forme de la trajectoire _____	151
4.	Test des hypothèses _____	152
4.1.	Choix du nombre de trajectoires (Hypothèse 1) _____	152
4.2.	Discrimination des classes _____	153
4.3.	Identifications des variables explicatives des trajectoires _____	153
4.4.	Analyse multivariées pour les variables explicatives des trajectoires (hypothèses 2 et 3) _____	154
Partie III - Résultats _____		155
Chapitre 1 : analyses préliminaires et description de l'échantillon _____		156
1.	Recrutement _____	156
2.	Attrition _____	156
3.	Description de l'échantillon _____	158
Chapitre 2 : Analyses des hypothèses, identifications et descriptions des trajectoires de fatigue _____		169
1.	Description des données longitudinales _____	169
1.1.	Transformation des données _____	171
1.2.	Trajectoires individuelles _____	172
1.3.	Évolution moyenne de la fatigue _____	173
2.	Analyses préliminaires et choix du modèle de base _____	174
2.1.	Choix des effets fixes _____	174
2.1.1.	Choix de la base de temps _____	174
2.1.2.	Forme de la trajectoire _____	174
2.1.3.	Ajustement sur le décès _____	175

3.	Analyses en classes latentes sur l'EVA physique _____	177
3.1.	Hypothèse 1 : Identification du nombre de trajectoires _____	177
3.2.	Représentation graphique _____	178
3.3.	Probabilité à posteriori : valeur discriminante des classes _____	180
3.4.	Synthèse des résultats sur l'hypothèse 1 _____	181
4.	Identification des variables explicatives sur l'EVA physique _____	182
4.1.	Description des trajectoires _____	182
4.2.	Hypothèse 2 et 3 : quels sont les déterminants psychosociaux des trajectoires de fatigue physique ? _____	187
4.2.1.	Analyses univariées : comparaison des classes _____	187
4.2.2.	Analyses multivariées : explication des trajectoires _____	190
4.3.	Synthèse des résultats sur les hypothèses 2 et 3 _____	193
5.	Analyses en classes latentes sur l'EVA psychologique _____	195
5.1.	Hypothèse 1 : Identification du nombre de trajectoires _____	195
5.2.	Représentation graphique _____	196
5.3.	Probabilités à posteriori : valeur discriminante des classes _____	198
5.4.	Synthèse des résultats sur l'évolution de la fatigue psychologique _____	199
6.	Croisement des trajectoires de fatigue physique et de fatigue psychologique ____	200
7.	Identification des variables explicatives sur l'EVA psychologique _____	202
7.1.	Description des trajectoires _____	202
7.2.	Hypothèse 2 et 3 : Quels sont les déterminants psychosociaux des trajectoires de fatigue psychologique ? _____	207
7.2.1.	Analyses univariées: comparaison des trajectoires _____	207
7.2.2.	Analyse confirmatoire : explication des trajectoires _____	210
7.3.	Synthèse des résultats sur les variables explicatives d'une fatigue psychologique _____	212
	Partie IV – Discussion _____	214

Chapitre 1 : La fatigue associée au cancer	215
1. Identifications des trajectoires de fatigue	216
2. Les déterminants de la fatigue	219
3. Fatigue physique et fatigue psychologique : quelle(s) différence(s) ?	229
4. Un point de prévalence	233
4.1. Prévalence de la fatigue intense	233
4.2. Lien entre l'intensité de la fatigue, son évolution et la survie	234
Chapitre 2 : Forces et limites de cette étude	235
1. Limites principales	235
1.1. Les problèmes de sommeil	235
1.2. Le cas « trop » particulier des patients atteints d'un cancer métastatique	236
1.3. L'attrition	237
2. Forces de l'étude	237
2.1. Une population d'intérêt	237
2.2. Un protocole ambitieux et original	238
2.3. Des analyses innovantes en Sciences Humaines et Sociales	239
Chapitre 3 : Des perspectives cliniques et de recherches	240
1. L'évaluation de la fatigue dans le parcours de soin	240
2. Prise en charge de la fatigue en oncologie	242
2.1. L'éducation du patient	242
2.2. L'activité physique	243
2.3. Les médecines alternatives et thérapies complémentaires	244
3. Vers une recherche interventionnelle en psycho-oncologie	245
3.1. L'efficacité des Thérapies Comportementales et Cognitives (TCC)	245
3.2. Un programme mêlant TCC et hypnose, comparé à de l'hypnose seule	248
Conclusion	250

Références bibliographiques	253
<i>Annexes</i>	285
Résumé	360
Abstract	360

Liste des Annexes

Annexe A : Accord du Comité de Protection des Personnes (CPP)	285
Annexe B : Accord du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche (CCTIRS)	286
Annexe C : Accord de la Commission Nationale de l'Information et des Libertés	287
Annexe D : Lettre d'information aux patients et consentement	288
Annexe E : Cahier du suivi type pour un patient inclus dans l'étude	291
Annexe F : Outils d'évaluation de la fatigue en oncologie (Recommandations NCCN)	311
Annexe G : Questionnaires de l'étude (MFI, HADS, CLCS, WCC-21, QSSSC)	313
Annexe H : Article de validation de l'EVA fatigue	324
Annexe I : Article de validation du MFI-10	331
Annexe J : Rappels des modèles de régression	337
Annexe K : Tableau des résultats sur l'évolution des variables, pour les trajectoires de fatigue physique « je manque d'énergie »	340
Annexe L : Tableau des résultats sur l'évolution des variables, pour les trajectoires de fatigue psychologique « je ressens de la lassitude »	345
Annexe M : Tableau de comparaison des classes 1, 2 et 4 (sur l'item « je manque d'énergie »), par rapport à la classe de référence, aux différents temps de l'étude	350
Annexe N : Tableau de comparaison des classes 1, 2 et 3 (sur l'item « je ressens de la lassitude »), par rapport à la classe de référence, aux différents temps de l'étude	355

Liste des tableaux

TABLEAU 1 : PRINCIPAUX INDICATEURS EN 2012 POUR LE CANCER COLORECTAL, EN FRANCE METROPOLITAINE (D'APRES BINDER-FOUCARD ET AL., 2013)	29
TABLEAU 2 : TERMINOLOGIES DU CONCEPT DE FATIGUE AU REGARD DE LA LITTERATURE INTERNATIONALE (TRADUIT DE OLSON, 2007)	51
TABLEAU 3 : SYNTHÈSE DES ÉTUDES RÉFÉRENCÉES DANS PUBMED SUITE À LA RECHERCHE BOLEENNE ("LATENT CLASS" AND CANCER[TIAB] AND "FATIGUE")	92
TABLEAU 4 : SYNTHÈSE DES EFFETS POSITIFS OU NÉGATIFS DES VARIABLES DU MODÈLES POUR EXPLIQUER LA FATIGUE ASSOCIÉE AU CANCER	109
TABLEAU 5 : CONCEPTIONS UNI/BI OU TRIDIMENSIONNELLE DE L'HADS (D'APRES LAMBERT ET AL., 2013)	133
TABLEAU 6 : DESCRIPTION DE L'ÉCHANTILLON SUR LES VARIABLES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES ET MÉDICALES	159
TABLEAU 7 : VARIABLES MÉDICALES, SCORES SUR L'EVA, ET SCORES AUX QUESTIONNAIRES À 2, 4 ET 6 MOIS (T1, T2 ET T3)	163
TABLEAU 8 : COMPARAISON DES SCORES OBTENUES AUX DIFFÉRENTES ÉCHELLES, ENTRE NOTRE ÉTUDE ET LES ÉTUDES DE VALIDATION	168
TABLEAU 9 : CHOIX DES NŒUDS POUR LA FONCTION DE LIEN PAR SPLINES QUADRATIQUES INTÉGRÉS	171
TABLEAU 10 : AIC AUX DEUX EVA POUR LE CHOIX DE LA FORME DE LA TRAJECTOIRE	175
TABLEAU 11 : INDICES D'AJUSTEMENT, ENTROPIE ET POURCENTAGES DE SUJET PAR CLASSE EN FONCTION DES MODÈLES TESTÉS POUR L'EVA PHYSIQUE	177
TABLEAU 12 : PROBABILITÉ A POSTERIORI POUR CHACUNE DES CLASSES, ET SEUIL DE PROBABILITÉS	180
TABLEAU 13 : CARACTÉRISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES ET MÉDICALES DES PATIENTS POUR CHACUNE DES TRAJECTOIRES SUR L'EVA PHYSIQUE (À L'INCLUSION)	183
TABLEAU 14 : COMPARAISON DES SCORES MÉDIANS SUR LES VARIABLES PSYCHOSOCIALES POUR LES CLASSES 1, 2 ET 4 PAR RAPPORT À LA CLASSE DE RÉFÉRENCE (PAS DE FATIGUE)	189
TABLEAU 15 : EFFETS DE LA DÉPRESSION, DU CONTRÔLE ET DES STRATÉGIES DE COPING À L'INCLUSION, DANS LE MODÈLE D'APPARTENANCE AUX CLASSES	191
TABLEAU 16 : EFFETS DU CONTRÔLE ET DES STRATÉGIES DE COPING À L'INCLUSION, DANS LE MODÈLE D'APPARTENANCE AUX CLASSES	192
TABLEAU 17 : INDICES D'AJUSTEMENT, ENTROPIE ET POURCENTAGES DE SUJET PAR CLASSE EN FONCTION DES MODÈLES TESTÉS POUR L'EVA PHYSIQUE	195
TABLEAU 18 : PROBABILITÉ A POSTERIORI POUR CHACUNE DES CLASSES, ET SEUIL DE PROBABILITÉS	198
TABLEAU 19 : EFFECTIFS (N) POUR CHACUNE DES CLASSES ET CROISEMENT ENTRE LES DEUX EVA PHYSIQUE ET PSYCHOLOGIQUE (« JE MANQUE D'ÉNERGIE », « JE RESENS DE LA LASSITUDE »)	201

TABLEAU 20 : CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES ET MEDICALES DES PATIENTS POUR CHACUNE DES TRAJECTOIRES SUR L'EVA PSYCHOLOGIQUE (A L'INCLUSION) _____	203
TABLEAU 21 : COMPARAISON DES CLASSES 1, 2 ET 3 A LA CLASSE DE REFERENCE (PAS DE LASSITUDE), SUR LES VARIABLES PSYCHOSOCIALES A L'INCLUSION _____	209
TABLEAU 22 : EFFETS DE LA DEPRESSION, DE L'ANXIETE, DU CONTROLE ET DU SOUTIEN SOCIAL NEGATIF A L'INCLUSION, DANS LE MODELE D'APPARTENANCE AUX CLASSES _____	210
TABLEAU 23 : EFFETS DU CONTROLE ET DU SOUTIEN SOCIAL NEGATIF A L'INCLUSION, DANS LE MODELE D'APPARTENANCE AUX CLASSES _____	211

Liste des figures

FIGURE 1: ANATOMIE DU GROS INTESTIN ET RECTUM _____	26
FIGURE 2 : ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE ET DE LA MORTALITE POUR LE CANCER COLORECTAL, SELON LE SEXE, DE 1980 A 2012 EN FRANCE METROPOLITAINE (BINDER-FOUCARD ET AL., 2013) _____	29
FIGURE 3 : INTERRELATIONS ENTRE LES DIMENSIONS PHYSIQUE, EMOTIONNELLE ET COGNITIVE DE LA CRF (ISSU DE GLEDHILL, 2005) _____	38
FIGURE 4 : FREQUENCE DES EFFETS SECONDAIRES RAPPORTES PAR LES PATIENTS (N= 379) QUI SONT SUIVIS EN CHIMIOETHERAPIE (DONNEES DE CURT ET AL., 2000 DANS HOFMAN ET AL., 2007) _____	41
FIGURE 5 : INTENSITE DE LA FATIGUE DES PATIENTS TRAITES PAR CHIMIOETHERAPIE : PERCEPTION DES PATIENTS, DES MEDECINS ET DES INFIRMIERES ; NOTES : DE 1 (PAS INTENSE DU TOUT) A 10 (TRES INTENSE) (% DE REpondANT) (ISSU DE CHOUAÏD ET AL., 2010) _____	44
FIGURE 6 : SYNDROME GENERAL D'ADAPTATION (SGA) DE SELYE (1952) _____	49
FIGURE 7 : MODELE D'ADAPTATION DE LA FATIGUE (OLSON, 2007) _____	52
FIGURE 8 : MODELE ORIGINAL DU STRESS ET DU COPING (LAZARUS & FOLKMAN, 1984 ; ISSU DE BRUCHON-SCHWEITZER ET BOUJUT, 2014) _____	54
FIGURE 9 : LE MODELE TIM (ISSU DE BRUCHON-SCHWEITZER ET BOUJUT, 2014) _____	58
FIGURE 10 : MODELE D'ANALYSE ADAPTE DU MODELE INTEGRATIF ET MULTIFACTORIEL EN PSYCHOLOGIE DE LA SANTE (BRUCHON-SCHWEITZER & BOUJUT, 2014) _____	116
FIGURE 11 : L'ECHELLE QUOTIDIENNE DE FATIGUE ASSOCIEE AU CANCER (DFCS), RECTO EN HAUT ET VERSO EN BAS	125
FIGURE 12 : SCHEMA DE L'ETUDE LONGITUDINALE (LEGENDE : *=PASSATION DE QUESTIONNAIRES EN PLUS DE L'EVA FATIGUE) _____	139
FIGURE 13 : NOMBRE DE PATIENT A L'INCLUSION PUIS PERDUS DE VUE EN COURS DE SUIVI _____	157
FIGURE 14 : DIAGRAMMES POUR LES DISTRIBUTIONS DES SCORES SUR LES DEUX EVA A T0, T1, T2 ET T3 (PHYSIQUE A GAUCHE, PSYCHOLOGIQUE A DROITE) _____	170
FIGURE 15 : TRAJECTOIRES INDIVIDUELLES (N=169) SUR LES DEUX EVA (ITEM « JE MANQUE D'ENERGIE » EN HAUT ; ITEM « JE RESSENS DE LA LASSITUDE » EN BAS) ; SCORES (0/10) EN ORDONNEE, EN FONCTION DU TEMPS ____	172
FIGURE 16 : PROFILS MOYENS D'EVOLUTION SUR L'ENSEMBLE DE L'ECHANTILLON, SUR LES DEUX EVA (PHYSIQUE A GAUCHE, PSYCHOLOGIQUE A DROITE) _____	173
FIGURE 17 : REPRESENTATION DES 4 CLASSES LATENTES/TRAJECTOIRES DE FATIGUE IDENTIFIEES POUR L'ITEM « JE MANQUE D'ENERGIE », EN FONCTION DU TEMPS _____	179
FIGURE 18 : COURBES DE SURVIE (A DROITE, AVEC LA PROBABILITE D'EVENEMENT EN ORDONNEE) ASSOCIEES A CHACUNE DES TRAJECTOIRES DE FATIGUE IDENTIFIEES _____	185
FIGURE 19 : REPRESENTATION DES 4 CLASSES LATENTES/TRAJECTOIRES DE FATIGUE IDENTIFIEES POUR L'ITEM « JE RESSENS DE LA LASSITUDE », EN FONCTION DU TEMPS _____	197

FIGURE 20 : COURBES DE SURVIE (A DROITE, AVEC LA PROBABILITE D'EVENEMENT EN ORDONNEE) ASSOCIEES A
CHACUNE DES TRAJECTOIRES IDENTIFIEES POUR L'ITEM « JE RESSENS DE LA LASSITUDE » _____ 205

Liste des abréviations

AAP : Appel A Projet	INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques
APAD : Adapted Physical Activity and Diet	IPOS : International Psycho-Oncology Society
ARC : Association pour le Recherche sur le Cancer	IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
CAM : Complementary and Alternative Medicine	IV : Intra-Veineuse
CCGM : Centre de Cancérologie du Grand Montpellier	LCA : Latent Class Analysis
CCR : Cancer ColoRectal	LOC : Locus Of Control
CCRm : Cancer ColoRectal métastatique	MAC : Mental Adjustment to Cancer
CCTIRS : Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche en Santé	MADRS : Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
CLCS : Cancer Locus of Control Scale	MFI : Multidimensional Fatigue Inventory
CNIL : Commission National de l'Informatique et des Libertés	MHLCS : Multidimensional Health Locus of Control Scale
CPP : Comité de Protection des Personnes	MOS-SSS : Medical Outcomes Study-Social Support Survey
CRF : Cancer-Related-Fatigue	MSPSS : Multidimensional Scale of Perceived Social Support
CSP : Catégorie Socio-Professionnelle	NCCN : National Comprehensive Cancer Network
DFCS : Daily Fatigue Cancer Scale	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
DSM-V : Manuel Diagnostic et Statistique des Troubles Mentaux	POMS-F : Profile of Mood State - Fatigue
EORTC-QLQC30 : European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire	PFS : Piper Fatigue Scale
EVA : Échelle Visuelle Analogique	QdV : Qualité de Vie
FACIT-F : Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue Scale	QdVS : Qualité de Vie associée à la Santé
FACT-F : Functional Assessment of Cancer Therapy - Fatigue	QSSSC : Questionnaire de Soutien Social Spécifique au Cancer
FACT-G : Functional Assessment of Cancer Therapy - General	RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale	RCT : Randomized Control Trial
HdJ : Hôpital de Jour	SGA : Syndrome Général d'Adaptation
ICM : Institut du Cancer de Montpellier	SSQ : Social Support Questionnaire
IMC : Indice de Masse Corporel	TCC : Thérapies Cognitives et Comportementales
INCa : Institut National du Cancer	TIM (modèle) : Transactionnel Intégré et Multifactoriel
	USII : Unsupportive Social Interactions Inventory
	VICAN (étude) : Vie après un CANcer
	WCC (R) : Way of Coping Checklist(-Revised)
	WHOQOL : World Health Organization Quality of Life

Abbréviations Mathématiques et Statistiques

AIC : Akaike Information Criterion

BIC : Bayesian Information Criterion

CFA : Confirmatory Factor Analysis

CFI : Confirmatory Fit index

ET : Écart-Type

HR : Hazard Ratio

NNFI : Non-Normed Fit Index

OR : Odd Ratio

P : Probabilité

RMSEA : Root Mean Square Error of Approximation

ROC : Receiver Operating Characteristic (curve)

RR : Risk Ratio

SABIC : sample-Size Adjusted BIC

Introduction

Depuis l'Antiquité, de nombreuses disciplines tentent de comprendre l'émergence des maladies somatiques ou psychologiques, tout en fonctionnant chacune en autarcie. La médecine, la biologie et la psychologie ont permis de mieux connaître l'impact de facteurs biomédicaux et psychosociaux sur la santé. Dès les années 1980, émerge la discipline dans laquelle s'inscrit ce travail de thèse aujourd'hui : la psychologie de la santé. Ce champ de recherche puise ses ressources dans plusieurs domaines. Comme l'épidémiologie, elle tient compte de facteurs contextuels, et comme les approches psychosomatiques, elle intègre des variables dispositionnelles que sont la personnalité, les événements de vie ou les croyances individuelles. Enfin, elle s'inspire des modèles biomédicaux en cherchant à expliquer des issues de santé physique ou mentale (Bruchon-Schweitzer, 2002). La psychologie de la santé présente donc l'avantage de considérer un ensemble de facteurs, d'abord étudiés séparément, comme entraînant des effets sur la santé globale.

La santé est au cœur des préoccupations sociétales, garder une population en bonne santé et augmenter son espérance de vie est un objectif universel. Dans les pays développés, et notamment en France, la question n'est pas tant d'augmenter l'espérance de vie mais plutôt d'accroître l'espérance de vie en bonne santé. Selon le dernier bilan démographique de l'INSEE, publié le 16 janvier 2018, l'espérance de vie à la naissance est de 79.5 ans (+2,1 point par rapport à 2007) pour les hommes, et de 85.3 ans (+0.9 point par rapport à 2007) pour les femmes (INSEE, 2018). En revanche, l'espérance de vie en bonne santé est respectivement de 62.7 ans chez les hommes, et 64.1 ans chez les femmes (Robine & Cambois, 2017). Ces données indiquent que les personnes au-delà de soixante-trois ans en moyenne, rencontrent des problèmes de santé et peuvent subir des pathologies liées à l'âge qui tendent à se chroniciser avec les progrès de la médecine. Chez les personnes touchées par un cancer, les indicateurs révèlent une amélioration de la survie nette standardisée¹ à 5 ans pour la plupart des localisations (pour la période 1989-2010), et il est estimé que trois millions de personnes en France ont eu un cancer au cours de leur vie et sont toujours vivantes. Vivre avec un cancer ou avoir un passé de « patient » n'est pas simple, l'amélioration de la qualité de vie des personnes touchées pendant et après la maladie est devenue un objectif important du Plan Cancer 2014-2019. Plusieurs mesures sont engagées et poursuivies pour préserver la continuité et la qualité

¹ La survie nette est définie comme la survie qui serait observée si la seule cause de décès possible était le cancer étudié. Dans un souci de comparaison, la survie nette est standardisée sur l'âge.

de vie, et ainsi limiter l'impact de la maladie sur la vie des personnes touchées (Machavoine et al., 2007)

Le cancer colorectal est le deuxième cancer le plus fréquent chez les femmes, le 3^{ème} chez les hommes, ainsi que la seconde cause de mortalité par cancer en France (Institut National du Cancer, 2016). Toutefois, depuis une quinzaine d'année, le taux de survie chez ces patients s'améliore et la majorité survit au-delà de 24 mois après la fin des traitements (Zacharakis et al., 2010). Les avancées thérapeutiques et l'efficacité des traitements contribuent à l'augmentation du nombre de personne vivant avec un cancer, et permettent également de maintenir l'état de santé même si la maladie progresse. Le nombre de patients dont la maladie est métastasée augmente et ces derniers connaissent des mois voire des années de traitements, ce qui entraîne la présence d'effets secondaires qui persistent et handicapent considérablement la vie du patient (Wagland et al., 2015). L'un des plus envahissant, et pour lequel les patients se plaignent énormément est la fatigue associée au cancer et ses traitements (Lawrence, Kupelnick, Miller, Devine, & Lau, 2004). La fatigue associée au cancer constitue une plainte subjective, certains patients ne s'en plaignent pas quand d'autres la ressentent dès le diagnostic et s'en plaindront des années durant. Ainsi, 80% à 90% des patients l'évoquent. Elle est un réel frein dans la vie quotidienne du patient et impacte davantage que les nausées ou les douleurs (Curt et al., 2000). Trop souvent évoquée comme la simple conséquence des traitements ou de la maladie, son aspect multidimensionnel est maintenant bien assumé. La fatigue est alors attribuable au type de traitement, aux données biomédicales et sociodémographiques du patient, mais également à des variables individuelles intrapersonnelles. La compréhension de ce symptôme doit alors tenir compte d'un ensemble de facteurs, qui de manière conjointe expliquent son intensité, sa variabilité et son évolution.

Comme le souligne l'étude de Ghasarossian et Lafortune (2011), la fatigue est présente au moment du diagnostic chez 50% à 75% des patients, s'aggrave durant le traitement chez 60% à 90% des patients, et persiste au-delà chez 13% à 35% d'entre eux (Ghasarossian & Lafortune, 2011). Ces variations nous renseignent sur l'évolution de la fatigue au cours du temps. Ainsi, Miller, Maguire, & Kearney (2007) montrent que la fatigue était rapportée par 57% des patients, dont 15% présentaient une fatigue sévère. Toutefois, son évolution était représentée par une trajectoire unique (un seul profil moyen d'évolution pour tout l'échantillon), en reportant graphiquement la fatigue moyenne quotidienne des 249 patients au cours du temps. Bien que les auteurs indiquent que cette fatigue soit associée à la détresse, aucune autre variable explicative n'est intégrée au modèle (Miller, Maguire, & Kearney, 2007).

En outre, ces études longitudinales rapportent trop souvent un seul profil d'évolution moyenne et entraînent une perte d'information tant au niveau des différences interindividuelles qu'intra-individuelles. Depuis une quinzaine d'année, les recherches en psychologie de la santé, et particulièrement dans le champ de l'oncologie, s'orientent vers les notions de soins personnalisés en considérant, à juste titre, l'individu et ses particularités.

Ce travail de thèse tentera alors de répondre à deux objectifs principaux : le premier sera d'identifier plusieurs trajectoires de fatigue chez des patients suivis en chimiothérapie pour un cancer colorectal métastatique. Il s'agira d'identifier des sous-groupes de patients reflétant des évolutions distinctes de fatigue au cours du traitement de leur cancer ; le deuxième, sera d'expliquer l'appartenance à ces trajectoires au regard d'un ensemble de variables décrites et sélectionnées à partir du modèle intégratif et multifactoriel en psychologie de la santé (Bruchon-Schweitzer, 2002) et à partir de la revue de la littérature internationale. A notre connaissance, il s'agit de la première étude qui identifiera des trajectoires distinctes de fatigue, propre à cette population suivie en chimiothérapie, tout en essayant de les expliquer par un ensemble de variables psychosociales. Nous pensons que plusieurs profils d'évolution se distingueront au sein de notre échantillon, et que chacun de ces patterns sera expliqué par différentes variables dispositionnelles ou transactionnelles.

Le manuscrit s'articule autour de quatre grandes parties. La première sera l'ancrage contextuel et théorique de notre étude. D'abord nous définirons les notions médicales et l'épidémiologie de notre population d'intérêt, puis nous soulignerons l'importance que revêt la fatigue dans la vie du patient. Ensuite, nous guiderons le lecteur dans nos choix théoriques et présenterons les déterminants psychosociaux qui influencent la fatigue associée au cancer. Enfin, nous développerons la problématique de ce travail en soulignant l'intérêt d'étudier l'évolution de la fatigue et ses déterminants. La deuxième partie sera consacrée à la description de la méthodologie pour mettre à l'épreuve nos hypothèses. Ainsi, nous décrirons avec soin l'ensemble du protocole d'étude et les analyses statistiques mises en œuvre pour répondre à nos questions. La présentation des résultats se fera en troisième partie. Enfin, la quatrième partie sera une discussion de l'ensemble de ce travail, en écho avec la revue de la littérature présentée dans la première partie et nous permettra de conclure sur les apports tant théoriques que cliniques de notre recherche. Tout ceci sera approfondi afin de conduire nos réflexions vers des perspectives de recherche et futurs champs d'applications.

Partie I – Contexte, approche théorique et objectifs du travail de thèse

CHAPITRE 1 : Le contexte oncologique

D'après le dictionnaire Larousse, l'oncologie dérive du grec *onkos* « masse » et *logos* « discours/science ». Elle constitue l'étude des tumeurs, et plus spécifiquement des tumeurs malignes dites cancéreuses (Larousse, 2018d). Galien, médecin et chirurgien de l'Antiquité, fut le premier à utiliser le terme *onkos* pour désigner une tumeur. Le mot cancer, qui provient du grec *carcinoma*, rencontre ses premières références dans des manuscrits égyptiens ou de la Grèce antique. Aujourd'hui, nous parlons de cancérologie aussi bien que d'oncologie pour désigner la science ou la médecine qui s'attache à l'étude du cancer.

Il n'existe pas un mais des cancers, car cette maladie touche une grande partie des organes du corps humain. Puisque chacun de nos organes sont différents et assurent différentes fonctions, il faut considérer que chaque cancer est différent. Ils n'ont donc pas la même incidence, ne touchent pas les mêmes populations, n'ont pas la même gravité ni même des traitements identiques (Tubiana, 1997). Ce travail de thèse s'est attaché à une population d'étude spécifique que sont les patients atteints de cancer colorectal.

1. Le cancer colorectal

1.1. Quelques notions d'anatomie

Le terme colorectal est composé des termes « côlon » et « rectum ». Ces deux éléments font partie du système digestif. Le cancer du côlon se développe à partir de la muqueuse du côlon (figure 1). Dans 70 % des cas, la tumeur se développe dans le côlon sigmoïde (boucle située dans la fosse iliaque gauche). Les cancers du côlon et du rectum étant assez semblables, on les regroupe sous le terme de cancer colorectal (CCR)².

² American Cancer Society: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html>

Le CCR est essentiellement un adénocarcinome³ (dans 95% des cas), c'est-à-dire que la tumeur primitive se développe à partir de l'épithélium glandulaire : un tissu composé de cellules. Plus précisément, il se développe à partir des glandes de Lieberkühn du côlon et du rectum, qui sont des glandes intestinales situées sur la muqueuse interne (« What Is Colorectal Cancer? », American Cancer Society). Mais, comment se développe-t-il ?

Souvent, les cancers colorectaux évoluent à partir de polypes. Les polypes sont des amas de cellules ressemblant à une petite grappe sur la surface interne du côlon ou du rectum. Ces polypes sont le plus souvent bénins, mais lorsque leur taille devient supérieure à un centimètre de diamètre, ils peuvent devenir cancéreux. 60 et 80 % des cancers se développeraient à partir d'un polype (« Le B.a.-ba sur le cancer colorectal - Association France Côlon », s. d.).

Dans le cadre du CCR, la tumeur peut être localisée au niveau (voir figure 1) :

- du côlon : cæcum, appendice, ascendant, transverse, descendant et sigmoïde,
- de la jonction recto-sigmoïdienne,
- du rectum : de la jonction recto-sigmoïdienne au bord supérieur du sphincter interne ;
il est divisé en trois parties : le bas rectum situé entre 3 et 5 cm de la marge anale, le moyen rectum entre 5 et 10 cm de la marge anale et le haut rectum situé entre 10 et 15 cm de la marge anale,
- du canal anal et de l'anus : zone particulière de transition histologique allant d'un épithélium glandulaire à un épithélium épidermoïde.

³ Les autres types sont les tumeurs neuroendocrines, les lymphomes digestifs, les tumeurs stromales et les sarcomes. Ce travail de thèse ne décrira pas ce type de CCR.

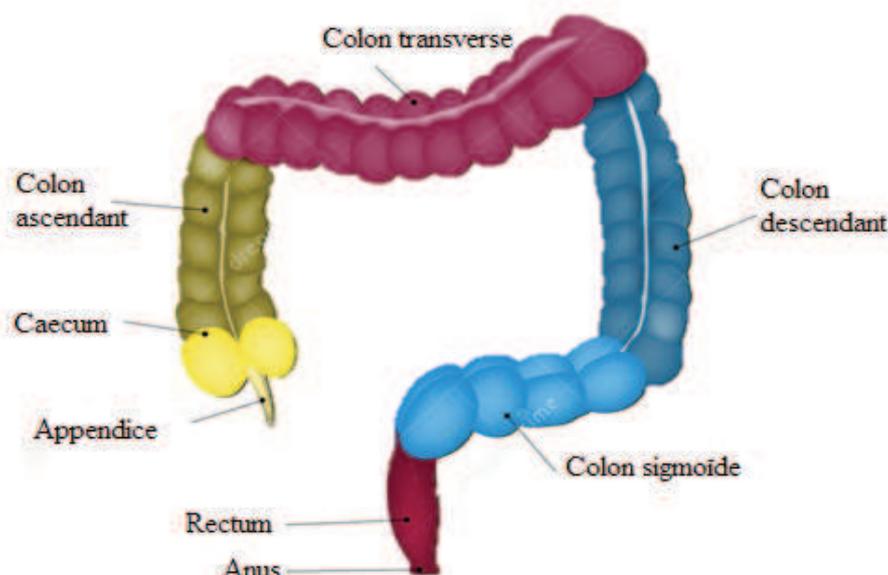


Figure 1: Anatomie du gros intestin et rectum⁴

1.2. Le cancer colorectal métastatique

1.2.1. Qu'est-ce qu'une métastase ?

D'après le Larousse Médical, les métastases représentent un « foyer de cellules cancéreuses provenant d'un cancer initial, dit primitif, et développé sur un autre organe. » (Larousse, 2018c). Les cellules cancéreuses du cancer primitif se propagent dans le corps et atteignent d'autres organes : ce sont des métastases.

Les métastases cancéreuses représentent la dernière étape de l'évolution spontanée de la plupart des cancers. L'étape métastatique, par le biais de la circulation sanguine, peut aboutir à une dissémination du cancer à grande distance et dans plusieurs organes. Les cellules métastatiques sont mobiles, ce qui leur permet de se déplacer jusqu'à un vaisseau capillaire. Ensuite, elles traversent ce vaisseau capillaire et se laissent transporter par le flux sanguin. C'est ainsi qu'elles gagnent l'intérieur d'un autre organe, où elles peuvent rester dormantes de longues années, ou bien prolifère (Larousse, 2018c).

⁴ <https://www.odicis.org/small/small-large-intestine-diagram> et traduit.

1.2.2. Incidence et localisation dans le cancer colorectal

Le développement des métastases dans des organes secondaires n'est pas un phénomène aléatoire : les cellules cancéreuses d'un type de cancer donné sélectionnent des organes cibles bien déterminés pour former leurs tumeurs secondaires. Les cancers colorectaux forment préférentiellement des métastases au niveau du foie et des poumons (Hess et al., 2006). On parle alors de cancer secondaire de ces organes. Le siège des métastases dépend dans certains cas de la position anatomique du cancer primitif : les cancers de l'intestin métastasent facilement dans le foie, car le sang passe de l'intestin dans la veine porte, et termine dans le foie.

Au moment du diagnostic 15 à 25% des patients atteints de cancer colorectaux présentent d'emblée des métastases hépatiques (dites synchrones) et entre 25 à 50% des patients sans métastases hépatiques préalables en développeront par la suite (Rocha & D'Angelica, 2010). Les métastases, quand elles existent, prolifèrent plus vite que le cancer primitif. Elles sont aussi plus résistantes aux traitements. Les stratégies thérapeutiques tiennent compte de cette résistance, ainsi que du risque de présence de métastases encore non décelées.

Si les mécanismes de carcinogénèse sont bien connus pour la plupart des localisations, les données épidémiologiques sont différentes en fonction du cancer en question.

2. Épidémiologie du cancer colorectal

En 2012, le cancer colorectal se situe au 3^{ème} rang de l'ensemble des cancers chez les hommes, et atteint la deuxième place chez les femmes. Nous sommes de plus en plus sédentaires et nos apports caloriques trop importants. Ces raisons expliquent pour beaucoup l'augmentation de l'incidence depuis les années 1980 (Institut National du Cancer, 2016).

2.1. Incidence et mortalité en France

Avec 42 152 nouveaux cas estimés en France, en 2012, dont 55 % survenant chez l'homme, le cancer colorectal se situe, tous sexes confondus, au 3^{ème} rang des 19 localisations les plus fréquentes après le cancer de la prostate et le cancer du sein. Il représente près de 12% de l'ensemble des cancers incidents, tous sexes confondus. Les taux d'incidence (standardisés monde pour 100 000 pers/année) sont de 38,4 chez l'homme et de 23,7 chez la femme, soit un rapport hommes/femmes de 1,62 (tableau 1). Chez l'homme comme chez la femme, la majorité des nouveaux cas, estimés en 2012, concernent les personnes de 50 ans et plus (95%). Avant

50 ans, ces taux restent faibles. L'incidence augmente donc en fonction de l'âge, cependant plus rapidement chez les hommes que chez les femmes (Binder-Foucard et al., 2013).

Chez l'homme et la femme, l'incidence qui avait augmenté jusqu'en l'an 2000 se stabilise à partir de 2005 et diminue après. Chez l'homme, le taux d'incidence standardisé augmente de 0,3% par an entre 1980 et 2012 (34,7 cas pour 100 000 personnes/année en 1980 contre 38,4 cas en 2012). Chez la femme, l'incidence augmente de 0,1% par an (23,0 en 1980 contre 23,7 en 2012), et diminue entre 2005 et 2012 (figure 2).

Ce cancer constitue la deuxième cause de décès par cancer en France. Il représente près de 12% de l'ensemble des décès par cancer, en particulier chez les 65 ans et plus. Toutefois, la mortalité diminue régulièrement depuis 1980 (Institut National du Cancer, 2016). Avec 17 722 décès, dont 52% chez l'homme, ce cancer se situe au 2e rang derrière le cancer du poumon et devant le cancer du sein. Il représente près de 11% des décès par cancer chez l'homme et 13,5% chez des décès par cancer chez la femme. Environ 80% des décès par cancer colorectal surviennent chez des hommes de 65 ans et plus, et cette proportion s'élève à 85% chez les femmes. Les taux de mortalité (standardisés monde pour 100 000 pers/année) sont de 13,3 chez l'homme et 7,9 chez la femme, soit un rapport homme/femme de 1,68 (tableau 1). L'âge médian au décès, estimé en 2012, est de 77 ans chez les hommes et 81 ans chez les femmes. La mortalité diminue régulièrement chez l'homme comme chez la femme entre 1980 et 2012. La diminution est de 1,2 % par an chez l'homme et de 1,4 % par an chez la femme (figure 2). Enfin, le risque de décéder de ce cancer entre 0 et 74 ans s'est stabilisé pour les cohortes les plus récentes.

En résumé, alors que les taux d'incidences et de mortalité variaient de façons opposées jusqu'au début des années 2000, à présent ces deux indicateurs tendent à baisser. La baisse de l'incidence du cancer colorectal, observée au États-Unis depuis 1985, est désormais observée en France (Cress, Morris, Ellison, & Goodman, 2006). L'accès au dépistage et la résection des lésions précancéreuses expliquent en partie cette diminution. Les tendances évolutives à long terme résultent d'une modification du niveau d'exposition aux principaux facteurs de risques identifiées (Center, Jemal, & Ward, 2009).

Tableau 1 : Principaux indicateurs en 2012 pour le cancer colorectal, en France métropolitaine (d'après Binder-Foucard et al., 2013)

	Sexe	Taux bruts	Taux standardisés Europe	Taux standardisés monde	Incidence
Incidence	Hommes	75,2	57,4	38,4	23 226
	Femmes	57,7	35,1	23,7	18 926
Mortalité	Hommes	30,0	21,2	13,3	9 275
	Femmes	25,7	12,6	7,9	8 447

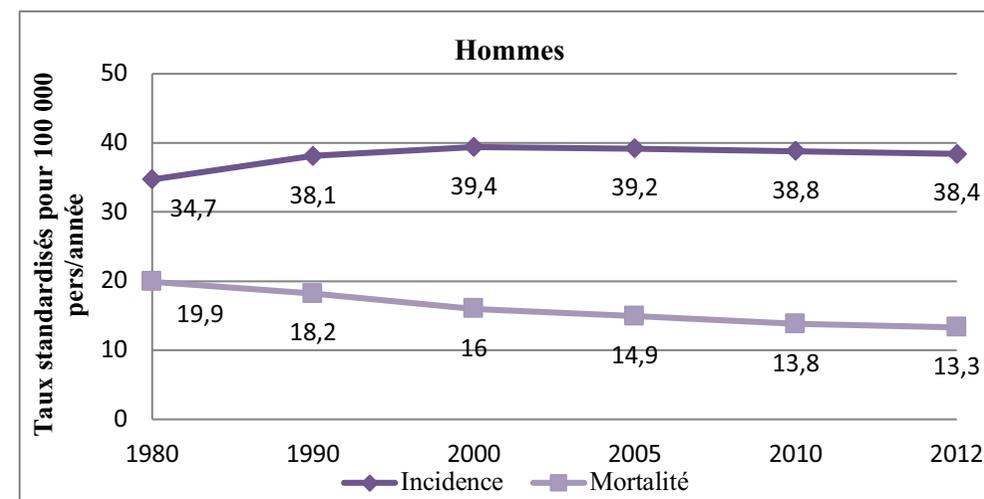
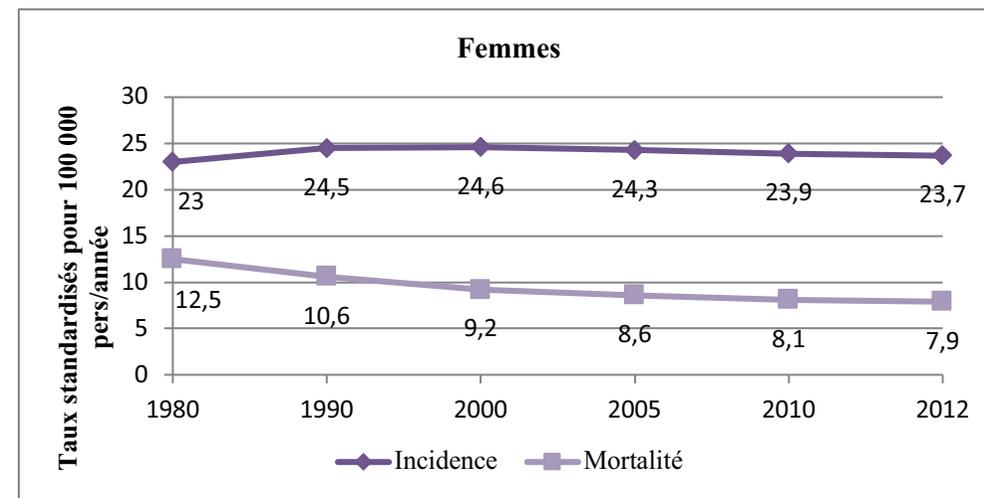


Figure 2 : Évolution de l'incidence et de la mortalité pour le cancer colorectal, selon le sexe, de 1980 à 2012 en France métropolitaine (Binder-Foucard et al., 2013)

2.2. Facteurs de risques du cancer colorectal

Un cancer n'est jamais le résultat d'une cause unique. Il faut un ensemble de facteurs, en possible interactions, pour qu'une tumeur vienne à se développer. Les facteurs qui provoquent l'apparition d'un cancer colorectal sont encore largement méconnus, mais certains facteurs de risques ont déjà été identifiés. Ces derniers peuvent être internes ou externes. Les facteurs internes renvoient aux prédispositions génétiques, alors que les facteurs externes, aussi connus sous la terminologie de facteurs « favorisant » l'apparition du dit cancer, renvoient aux facteurs comportementaux et/ou environnementaux (INCa, 2018a).

2.2.1. Facteurs de risque internes du cancer colorectal

Les facteurs internes sous-entendent les facteurs biologiques ou prédispositions génétiques. Le vieillissement par exemple joue un rôle fondamental. Même si les cancers peuvent apparaître à tout âge, ils sont beaucoup plus fréquents à partir de 60 ans. Cela est dû au cumul des agressions externes subies par les cellules et, probablement, à la moindre efficacité des mécanismes de réparation de l'ADN chez les personnes âgées (INCa, 2018a).

L'hérédité peut également jouer un rôle. Certaines personnes ont plus de risques de développer un cancer que les autres parce qu'elles sont, dès la naissance, porteuses de mutations d'un ou plusieurs de leurs gènes. Ces mutations sont le plus souvent héritées de leurs parents et présentes dans toutes leurs cellules. Tout se passe alors, comme si les cellules de ces personnes avaient déjà franchi plusieurs étapes pouvant conduire au processus de cancérisation. De fait, un nombre moins important de mutations acquises ultérieurement, lors du développement ou de la vie adulte, est alors nécessaire pour générer le processus de cancérogénèse. Dans le livre de Lecomte et Cellier (2017, p.6), il est indiqué que 25% des cancers colorectaux surviennent chez des sujets à risque élevé. Ces sujets, ont un ou plusieurs parents au 1^{er} degré (père, mère, frère ou sœur) atteint d'un cancer. Notons que ce type d'antécédent se retrouve chez environ 10% des individus de la population générale (Lecomte & Cellier, 2017). Dans une méta-analyse regroupant quarante-sept études, il est rapporté que le risque de CCR est multiplié par quatre lorsqu'il y a au moins deux apparentés au 1^{er} degré atteints, par 3,2 lorsque que ce cas index avait moins de 50 ans contre 1,9 s'il avait plus de 50 ans (Butterworth, Higgins, & Pharoah, 2006).

2.2.2. Les facteurs de risques externes du cancer colorectal

Les facteurs externes sont liés à l'environnement ou au mode de vie. Des virus et des bactéries peuvent aussi être à l'origine de certains cancers comme celui du col de l'utérus relié au papillomavirus humain, celui du foie relié au virus de l'hépatite B ou encore celui de l'estomac relié à la bactérie *Helicobacter pylori* (INCa, 2018a).

Les facteurs nutritionnels qui augmentent les risques de CCR sont : les régimes riches en protéines, en particuliers les régimes riches en viandes rouges et les régimes trop riches en graisses, surtout celles d'origine animales. D'autres facteurs nutritionnels seraient en revanche protecteurs, comme : les fibres alimentaires, contenues essentiellement dans les légumes tels que les choux, les légumes verts, etc ; et les vitamines, en particuliers A, C, D, et E (Latino-Martel et al., 2016).

Enfin, il semblerait de plus en plus que la sédentarité et le surpoids soient des facteurs de risques essentiels, sur lesquels il est nécessaire d'agir (de Gramont, Housset, Nordlinger, & Rougier, 2009).

3. Prise en charge du cancer colorectal

Le plus souvent, le diagnostic de CCR repose sur la présence de symptômes qui sont évocateurs d'une tumeur localisée sur le colon ou le rectum (Bouvier, Manfredi, & Lejeune, 2002). Toutefois, dans 10 à 20% des cas, les cancers colorectaux sont révélés par la présence de métastases à distance, le plus souvent au niveau du foie

Les principaux symptômes sont les troubles du transit, accompagnés d'une perte de poids et d'une fatigue générale. Seulement, la difficulté d'un diagnostic précoce vient du fait que ces symptômes ne sont pas spécifiques et plutôt banalisés. Les médecins alertent sur « un changement du transit habituel [...] une tendance à la diarrhée, à la constipation ou l'alternance des deux, de ballonnements inexplicables » comme des signes qui doivent conduire un patient à consulter (de Gramont et al., 2009). Les saignements digestifs sont également évocateurs, tout comme les douleurs abdominales pouvant y être associées. Cependant, il arrive qu'aucune symptomatologie soit apparente. Par exemple, les cancers du côlon droit et du caecum peuvent demeurer longtemps sans aucun signe apparent et se révéler par une masse et entraîner des complications telles qu'une occlusion ou perforation intestinales (de Gramont et al., 2009).

L'idéal est donc de participer au dépistage organisé, ou de se faire dépister en amont aux moindres signes évocateurs, afin d'avoir un diagnostic le plus précoce possible.

3.1 Diagnostic et classification

Le diagnostic de certitude, qui est indispensable, repose sur la mise en évidence de cellules tumorales à l'examen anatomopathologiques. La coloscopie permet non seulement de visualiser le cancer mais permet au même moment un prélèvement de la tumeur : la biopsie. Si le cancer est découvert des suites d'une complication, telle une occlusion qui conduit le patient aux urgences, l'opération chirurgicale devient le moyen de diagnostiquer la maladie (de Gramont et al., 2009). L'examen anatomopathologique consiste à analyser au microscope la tumeur et les ganglions pour y déceler les cellules cancéreuses. L'étendue du cancer en revanche est connue après un bilan d'extension qui recherche la présence de métastases. Ce sont ces deux bilans qui permettent de connaître le stade de la maladie.

Différents systèmes de classifications existent et permettent de quantifier l'atteinte cancéreuse. La plus connue reste la classification clinique péri-opératoire internationale : TNM.

- T pour Tumeur et se réfère à sa profondeur (T1 superficielle à T4 envahissante)
- N pour ganglions (« Node » en anglais) et se réfère au nombre de ganglions atteints (N1 pour un à trois ganglions touchés, N2 pour quatre ou plus)
- M pour Métastases pour qualifier la présence ou non de celles-ci (M1 et M0).

Cette classification est un repère précis et codifié de la maladie. L'équipe médicale discute de chaque cas particulier lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) et décide de la meilleure stratégie thérapeutique.

3.2 Les traitements du cancer colorectal

Différents types de traitements sont mis en place pour traiter un CCR. Parmi eux, la chirurgie, la radiothérapie pour les cancers du rectum, la chimiothérapie et les thérapies ciblées. Chaque traitement est différent en fonction de l'objectif de soin :

- Guérir le cancer en supprimant la totalité des cellules cancéreuses
- Empêcher le cancer de se développer et de se propager
- Réduire le risque de récurrence
- Améliorer la qualité de vie de la personne malade : en traitant les troubles causés par le cancer ou ses traitements, en atténuant les symptômes liés à la maladie

Une chirurgie simple peut suffire, mais dans certains cas elle sera associée à une chimiothérapie (dite adjuvante) qui garantira une meilleure maîtrise de la maladie et de son évolution (INCa, 2018b). Dans certains cas, pour favoriser la cicatrisation, une colostomie temporaire est placée pour une période allant de 3 à 6 mois. Il s'agit d'une petite ouverture créée lors de l'opération chirurgicale pour évacuer les selles du patient, quand il n'est plus possible pour lui de le faire de façon naturelle. Habituellement, la chirurgie permet de retirer la partie du côlon touchée par la tumeur et de faire un raccordement permettant la continuité intestinale. Dans d'autre cas, la mise en place d'une stomie est nécessaire, et celle-ci peut rester de façon définitive. La chirurgie peut suffire à elle seule à guérir le cancer, notamment pour les stades localisée du côlon (stade 0 ou I), car le risque de propagation est très faible (INCa, 2018b).

Pour les cancers les plus étendus, le traitement proposé est la chimiothérapie. Pour les cancers du côlon de stade II, elle peut être envisagée comme un complément, notamment si la tumeur est agressive. Pour les cancers du côlon de stade III, lorsque les ganglions sont touchés, elle est recommandée après la chirurgie. Cette chimiothérapie dite adjuvante a pour but de réduire le risque de récurrence et d'augmenter les chances de guérison. La chimiothérapie peut être orale (par comprimés) ou par intraveineuse. Les molécules les plus courantes sont :

- Le 5-fluoro-uracile (5-FU)
- L'oxaliplatine
- L'irinotecan⁵

Enfin, pour les cancers dits métastatiques, la chimiothérapie doit être envisagée. Elle peut même être associée à des thérapies ciblées, dont les actions se concentrent uniquement sur les cellules cancéreuses afin de limiter les dommages causés aux cellules normales. Les trois médicaments utilisés, en association ou non avec la molécule de chimiothérapie sont :

- Le bévacizumab (Avastin[®])
- Le cetuximab (Erbix[®])
- Le panitumumab (Vectibix[®])

⁵Ces molécules peuvent-être combinées. FOLFIRINOX pour 5-FU/Irinotécan/Oxaliplatine, FOLFIRI pour 5-FU/irinotécan ou FOLFOX pour 5-FU/Oxaliplatine

Ils agissent tous les trois selon le même principes et sont des anticorps monoclonaux (INCa, 2018b).

Les effets secondaires de la chimiothérapie sont variables selon les médicaments, les dosages et les personnes. Chacun réagit différemment au traitement qu'il reçoit. Si certains effets sont limités ou évités par des traitements préventifs ou des conseils pratiques, d'autres impactent directement les directives thérapeutiques et ont de réelles conséquences sur le patient.

3.3 Effets secondaires de la maladie et des traitements

Dans cette partie, nous aborderons principalement les effets secondaires associés à la chimiothérapie. Les plus fréquents sont les nausées et vomissements qui surviennent le soir ou le lendemain de la perfusion. Ils ne durent rarement plus de soixante-douze heures. Cependant, des phénomènes de nausées anticipatoires peuvent apparaître. Ces dernières surviennent dès l'entrée à l'hôpital, avant même le début de la perfusion. Ces nausées sont généralement le résultat d'une anxiété importante chez le patient, ou encore le résultat d'un conditionnement appris. L'hôpital devient un lieu d'angoisse qui génère ce type de réactions psychosomatiques.

La chimiothérapie entraîne d'autres effets secondaires, comme des sensations d'engourdissement ou de fourmillement, des troubles cutanés, des lésions dans la bouche, voire même des réactions allergiques. Elle ne constitue pas un traitement anodin et impacte directement le vécu du patient. Chaque cure de chimiothérapie implique une attention particulière du médecin, avec une rigueur portée sur les données hématologiques. Effectivement, la chimiothérapie a des répercussions sur le système sanguin et la moelle osseuse. Elle cause une baisse du nombre de globules blancs, de plaquette ou de globules rouges. Ces derniers, s'ils diminuent trop, entraînent une anémie qui se manifeste principalement par une fatigue importante (INCa, 2018b).

La fatigue associée au cancer et ses traitements constitue une réelle problématique tant pour le patient, que pour les médecins ou l'équipe soignante. Le chapitre suivant est dédié à ce symptôme aussi fréquent que particulier.

CHAPITRE 2 : La fatigue associée au cancer

Dans la population générale, la fatigue reste un symptôme connu, assez banal et normalisé. Cette fatigue que nous appellerons fatigue typique, est un état physiologique consécutif à un effort prolongé, à un travail physique ou intellectuel intense et qui se traduit par une difficulté à continuer cet effort et ce travail (Larousse, 2018b). « Être fatigué » fait partie du langage commun, nous l’employons chaque fois que nous ressentons un affaiblissement physique et/ou psychologique. Cette fatigue disparaît après une période de repos, une sieste ou encore une bonne nuit de sommeil. Cependant, chez les personnes souffrant de cancer, ce symptôme est souvent évoqué mais diffère sur de nombreux aspects de la fatigue typique. Ces patients rapportent une fatigue qui survient sans effort particulier ni intense, et qui ne semble pas s’améliorer avec du repos (Berger, Mooney, et al., 2015). Nous verrons à travers ce chapitre les définitions de cette fatigue associée au cancer, et ses différentes conceptualisations. Nous tenterons d’aboutir au meilleur modèle explicatif qui nous permettra d’étudier ce symptôme et ses évolutions.

1. La fatigue liée au cancer (The Cancer-Related Fatigue-CRF)

*« At first I was energized
The diagnosis shocked me into action
The clutching fear galvanized me
The details demanded attention
The family’s tears called for comfort
The decisions were made
The adrenaline flowed and I was energized
But one day all the energy was gone
— Physical, psychic, emotional—
The days turned into weeks
And the weeks into months
Now I search
Each cell of my body
Each corner of my mind
For one tiny spark »⁶
(Holley, 2000)*

⁶ D'abord j'ai été stimulé, Le diagnostic m'a donné un électrochoc, La crainte saisissante m'a galvanisée, Les détails ont exigé de l'attention, Les larmes de mes proches ont appelé au réconfort, Les décisions ont été prises, L'adrénaline a coulé et j'ai été stimulée.

Mais un jour toute l'énergie est partie - Physique, psychique, émotionnelle - Les jours se sont transformés en semaines, Et les semaines en mois. Maintenant je cherche, dans chaque cellule de mon corps, dans chaque coin de mon esprit, Une étincelle minuscule. (traduction libre)

1.1 . Définitions

La littérature sur ce sujet et de nombreux chercheurs ont tenté de s'accorder sur une définition faisant consensus. Dilhuydy et al. (2001) la définissent comme « un sentiment subjectif de lassitude désagréable qui limite l'activité du patient. La fatigue entraîne un manque d'énergie, une diminution des forces, une incapacité à maintenir un effort prolongé, qu'il soit physique ou intellectuel. Elle se traduit par une démotivation, une concentration difficile, une apathie, une somnolence. » (Dilhuydy et al., 2001). Cette longue définition permet au lecteur de comprendre l'importance et l'impact de ce symptôme au quotidien. La fatigue associée au cancer (CRF, de l'anglais « Cancer-Related Fatigue ») n'est donc pas seulement un affaiblissement physique, elle touche à la fois la sphère intellectuelle en perturbant les ressources cognitives du patient, et la sphère psychologique en bouleversant la vie quotidienne. Un patient à ce point fatigué sera démotivé et lassé de s'engager dans ses activités habituelles.

Nous obtenons des définitions abouties grâce aux études qualitatives qui ont interrogé les patients sur leur symptôme. Glaus et al. (1996) font émerger des différences dans la façon de définir la fatigue, que ce soit en population générale ou chez les patients atteints de cancer (Glaus, Crow, & Hammond, 1996). Holley (2000) a mené une étude qualitative en oncologie sur dix-sept patients, et les résultats indiquent que la CRF arrive plus rapidement, est plus couteuse en énergie mais est aussi plus grave que la fatigue chez les personnes saines. Pour cette auteure, la CRF est à l'origine d'une détresse physique, cognitive, sociale, spirituelle et psychologique. Tous les participants de cette étude ont indiqué qu'il s'agissait d'une fatigue totalement différente dont ils souffraient profondément (Holley, 2000). Une autre étude qualitative menée en 2004 par une équipe française, s'est intéressée aux différences dans la représentation que les patients ont de leur fatigue lorsqu'elle est comparée à celle de sujets sains (Gledhill, 2005).

Vingt-quatre patients ont été comparés à vingt-quatre sujets sains, 71% des patients présentaient un stade métastatique de la maladie et 88% étaient en cours de traitements. Pour beaucoup d'entre eux, leur fatigue était attribuable aux traitements, mais surtout était mentionnée comme multidimensionnelle. Les différents thèmes se regroupent en (i) une dimension affective (41%) et qui définit la dimension principale associée à la fatigue, (ii) des aspects physiques (35%) et (iii) des manifestations cognitives (24%). Les patients rapportaient également d'importantes fluctuations dans l'intensité et l'évolution de leur fatigue, en fonction

du type de traitement, d'autres symptômes ou du stade de la maladie (Gledhill, 2005). Les verbatim issus de cette étude permettent de mieux comprendre la difficulté que représente ce symptôme au quotidien, que ce soit pour les patients eux-mêmes ou les soignants. Certains évoquent « des montagnes russes » ou encore « la descente d'un toboggan en spirale » comme métaphores de ses variations et la perte soudaine d'énergie (Gledhill, 2005).

Afin d'illustrer ces propos, la figure 3 rend compte de la part importante d'une dimension émotionnelle dans la CRF, qui n'est donc pas que physique (Gledhill, 2005). A travers une étude qualitative (théorie ancrée – *grounded theory*), les auteurs illustrent l'aspect multidimensionnel de la CRF : la fatigue physique entraîne une augmentation des temps de repos et donc une réduction des activités quotidiennes ; ce manque d'énergie et cette faiblesse sont reliées à l'anxiété du patient ; cette anxiété contribue à la fatigue émotionnelle, elle crée des pensées intrusives, réduit la motivation, le patient perd en vitalité, manque de courage et son esprit est moins vif ; l'anxiété est également source d'une fatigue cognitive, de difficultés à se remémorer des choses, et tout ceci contribue à la baisse des activités ; enfin la somnolence est source de problème de concentration, qui augmente en retour l'anxiété et/ou la perte d'intérêt ; réduisant à leur tour la motivation et les activités.

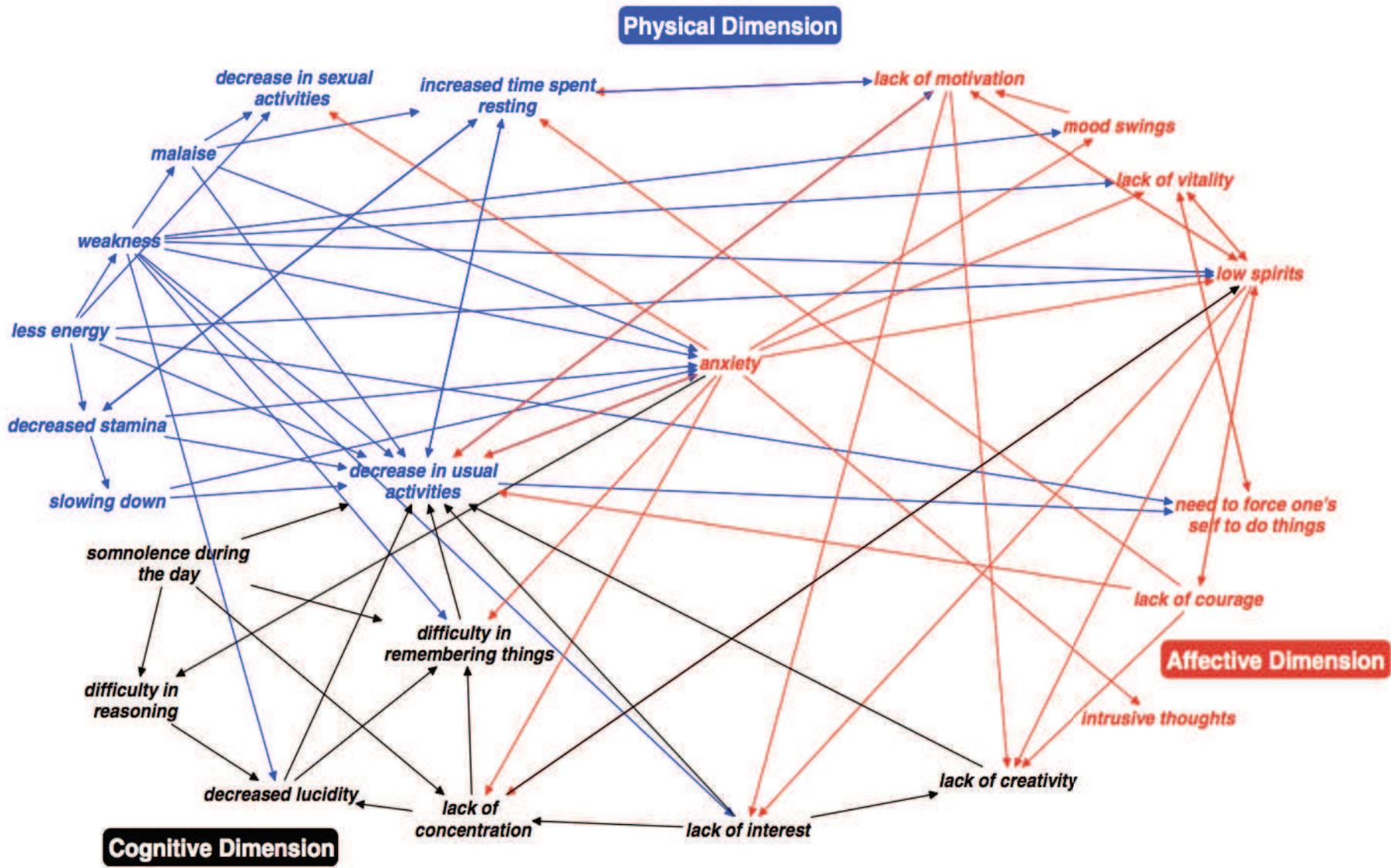


Figure 3 : Interrelations entre les dimensions physique, émotionnelle et cognitive de la CRF (issu de Gledhill, 2005)

Cette figure 3 appuie l'idée du cercle vicieux qu'est la CRF, comme le souligne le titre d'une étude « It's so much more than just being tired (traduction libre : « c'est tellement plus qu'être simplement fatigué ») (Wu & McSweeney, 2007). La fatigue est définie par le NCCN^{®7} comme « un sentiment envahissant, persistant et subjectif de fatigue physique, émotionnelle et/ou cognitive, associé au cancer et ses traitements. Ce sentiment n'est pas proportionnel aux activités récentes et interfère avec le fonctionnement habituel. ». Cette définition est désormais reprise dans la plupart des articles qui s'intéressent à ce symptôme et fait consensus auprès des chercheurs (NCCN National Comprehensive Cancer Network, 2017).

Les patients perçoivent leur fatigue comme le symptôme le plus bouleversant associé à leur maladie ou aux traitements, davantage que les douleurs ou les nausées et vomissements, qui peuvent être gérés par la prise de médicaments (Hinds et al., 2000). Cette importance que revêt la CRF dans le parcours de soin et dans tout ce qui constitue le vécu de la maladie par le patient, en fait un concept à part entière.

1.2. Particularités

Dans la pathologie cancéreuse, la fatigue est l'un des symptômes dominants. Des auteurs la définissent comme sévère et plus intense que celle rapportée par 95% des sujets sains (Stone et al., 2000). La fatigue associée au cancer est une sensation subjective qui se différencie du sentiment populairement partagé d'être fatigué.

Les patients interrogés la décrivent comme plus persistante et envahissante que la fatigue typique. La CRF a cette particularité de ne pas être résolue par le repos, ce qui en fait toute sa spécificité (Poulson, 2001). Plusieurs fois, différentes recherches ont souligné que l'intensité et la durée de la CRF sont significativement supérieures à la fatigue évoquée dans la population générale, et qu'elle entraîne ainsi une réduction significative de la qualité de vie (Andrykowski, Curran, & Lightner, 1998; Forlenza, Hall, Lichtenstein, Evengard, & Sullivan,

⁷ La National Comprehensive Cancer Network[®] (NCCN[®]), une alliance non caritative qui regroupe 27 centres du cancer dévoués au soin, à la recherche, et à l'éducation. Elle a pour but l'amélioration de la qualité et de l'efficacité des soins afin que les patients puissent avoir une meilleure qualité de vie. Grâce à l'expertise de professionnels membres des institutions NCCN, ce panel développe des ressources qui fournissent d'excellentes informations aux différents protagonistes du système de soin et santé. Avec pour ambition un parcours de soin de haute qualité, la NCCN encourage l'importance d'une continuité dans l'amélioration des soins et reconnaît la nécessité de créer des guides cliniques pratiques à l'usage des patients, des cliniciens et tout autre acteur du parcours de soin. Les experts qui la composent suivent des patients atteints de tous types de cancer et sont connus pour affronter au quotidien ces maladies rares complexes et agressives. Leur ambition et approche se veut multidisciplinaire, ils conduisent des recherches innovantes qui contribuent à la compréhension et aux traitements du cancer.

2005; Jacobsen et al., 1999; Lawrence et al., 2004). Elle est multidimensionnelle puisqu'elle est ressentie sur le plan physique, cognitif, et émotionnel. En effet, il n'est pas rare de retrouver des patients se plaignant de faiblesse générale, de perte d'attention et de concentration, d'une baisse de motivation ou d'intérêt dans les habitudes journalières, ou encore d'une importante labilité émotionnelle (Cella, Davis, Breitbart, & Curt, 2001).

Au regard de ces caractéristiques, ce sentiment subjectif de fatigue évoqué par les patients est important à prendre en compte. Tout comme la douleur, le clinicien doit se fier à la description de la fatigue ressentie par son patient tout autant qu'à la détresse entraînée par celle-ci. Cette fatigue particulière qui interfère avec le fonctionnement habituel est une composante à part entière de cette définition. D'ailleurs, il est recommandé de l'évaluer de façon systématique et ce, plusieurs fois durant le parcours de soin afin d'appréhender au mieux sa prévalence (NCCN National Comprehensive Cancer Network, 2017).

1.3. Prévalence

Bien que la fatigue soit le symptôme le plus commun chez les patients atteints de cancer, déterminer sa prévalence n'est pas facile. Son taux varie de 30 à 90 % selon les études et ses variations dépendent essentiellement de la population étudiée, de la manière dont elle est évaluée et surtout dans la façon de considérer qu'un patient est fatigué ou non (Butt et al., 2008; Chevillat, 2009). Au regard des études disponibles sur les bases de données (PsycINFO®, Web of Sciences®, Science Direct®, PubMed® Medline), il ne semble pas exister de revue systématique ou méta-analyse répondant à la question de la prévalence de la CRF. Si certaines revues sont disponibles pour une localisation particulière (e.g. (Abrahams et al., 2016a)) pour sa prévalence dans le cancer du sein), ou une population particulière, il n'en existe pas de spécifique pour le CCR. La difficulté principale semble reposer sur la définition d'un critère diagnostique ou d'un cut-off associé à la fatigue (Donovan, McGinty, & Jacobsen, 2013).

Une étude transversale américaine (Henry et al., 2008) a interrogé 1 569 patients sur les principaux symptômes associés au traitement de leur cancer. Les résultats indiquent que le principal effet secondaire rapporté par les patients est la fatigue (80%), suivi par les douleurs et les nausées/vomissements (48%). Ces résultats rejoignent les conclusions d'autres études qui soulignent l'importance de ce symptôme et sa prédominance face à d'autres (Curt et al., 2000; Hofman, Figueroa-Moseley & Morrow, 2007). La figure 4 permet notamment de voir l'importance de ce symptôme par rapport à tous les autres.

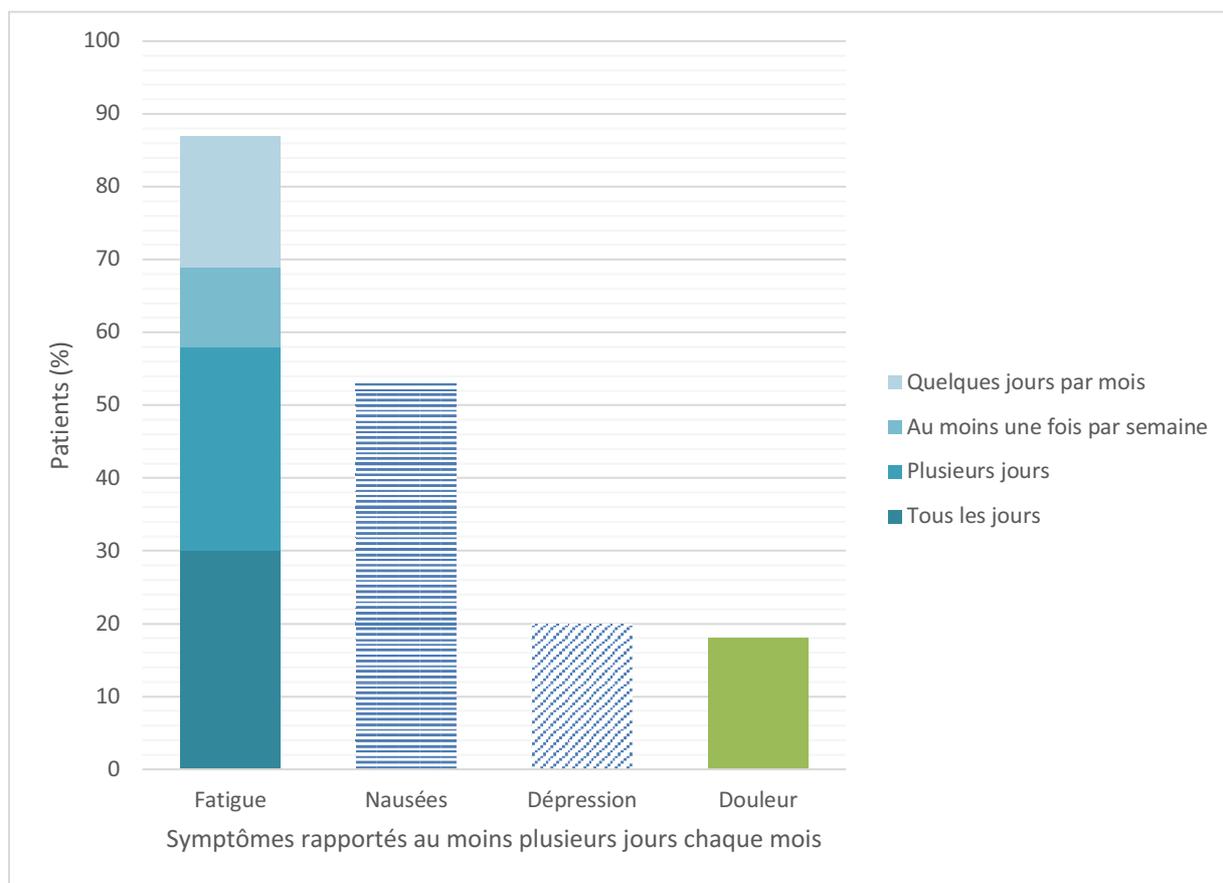


Figure 4 : Fréquence des effets secondaires rapportés par les patients (N= 379) qui sont suivis en chimiothérapie (données de Curt et al., 2000 dans Hofman et al., 2007)

Une étude récente publiée dans la revue *Cancer* indique que, pour des seuils fixés respectivement à 4 sur 10 pour une fatigue modérée, et 7 sur 10 pour une fatigue sévère, 45% des patients interrogés rapportent une fatigue modérée à sévère (N=2 177). Ce taux était moindre mais tout de même important pour les patients considérés en rémission, puisqu'il atteignait quasiment les 30% (Wang et al., 2014b). Cette proportion élevée de patients en rémission, qui se plaignaient toujours de fatigue importante au-delà des traitements, a été le centre d'intérêt de plusieurs études. Elles confirment que les patients guéris ou en rémission évoquent que cette CRF perdure des mois voire des années après la fin des traitements (Bower et al., 2000; Bower, Ganz, Aziz, Fahey, & Cole, 2003; Crom, Hinds, Gattuso, Tyc, & Hudson, 2005; Haghghat, Akbari, Holakouei, Rahimi, & Montazeri, 2003; Servaes, Verhagen, & Bleijenberg, 2002; Servaes, Verhagen, Schreuder, Veth, & Bleijenberg, 2003).

1.4. Prévalence dans le cancer colorectal

Parmi les études disponibles qui référencent la fatigue rapportée par les patients, il est difficile d'avoir uniquement les taux correspondant aux patients atteints de CCR. En effet, Davidson et al. (2002) ont mené une enquête sur la base de questionnaires remplis par des patients atteints de cancer. Au total, 982 questionnaires ont été analysés, parmi lesquels 10 % concernaient des patients atteints de cancer gastro-intestinaux. Chez 38,9 % d'entre eux la fatigue était qualifiée d'excessive (Davidson, MacLean, Brundage, & Schulze, 2002). En 2012, une équipe portugaise a interrogé 157 patients atteints de CCR et les résultats indiquent une prévalence de 26,8 % (Mota, Pimenta, & Caponero, 2012a). En 2014, Vardy et ses collègues comparent la fatigue de patients suivis en chimiothérapie pour leur CCR à la fatigue de sujets sains. Ici, les résultats indiquent une prévalence de 52 % chez les patients contre 26 % chez les sujets sains (Vardy et al., 2014a). Les différences entre ces deux études peuvent s'expliquer par :

- la population d'étude : pour Mota et al. (2012), ce sont des patients venant de tous services de soins confondu (dont 34.4% sans traitements) ; pour Vardy et al. (2014) ce sont uniquement des patients en chimiothérapie.
- l'outil d'évaluation de la fatigue (échelle de Piper pour Mota et al., 2012 ; FACT-F⁸ pour Vardy et al., 2014)

Nous avons dirigé nos recherches sur des études françaises afin de rapporter la prévalence de la fatigue chez les patients français souffrant d'un CCR. Une étude réalisée en 2009, rend compte de cette problématique chez des patients issus de toutes les régions de France (Chouaïd et al., 2010). Les patients interrogés dans cette étude (N=300) avaient un cancer du sein (n=23), un cancer du poumon (n=24), un cancer colorectal (n=24), un cancer du sang (n=28), ou autres. Trente-sept pour cent d'entre eux présentaient une récurrence.

Les premiers résultats issus d'entretiens semi-qualitatifs rapportent que, parmi les trente propositions de réponses relatives aux effets secondaires de la chimiothérapie, la fatigue ressort en première place (77%). Elle est décrite comme étant l'effet indésirable qui touche le plus leurs activités quotidiennes (67%) et qui affecte le plus leur vie en général (37%). Notons qu'une grande partie des patients interrogés disent avoir été prévenu par leur médecin de l'éventuelle fatigue induite par chimiothérapie (87%). Pour les médecins et infirmier(e)s interrogé(e)s dans

⁸ FACT-F : Functional Assessment Cancer Therapy – Fatigue subscale (Yellen, Cella, Webster, Blendowski, & Kaplan, 1997)

cette étude, cette fatigue est souvent citée (99%) comme affectant la vie quotidienne des patients, « loin devant le préjudice esthétique, les troubles émétiques, l'anémie (41%) et même la douleur (68%) ». Concernant l'intensité de la fatigue et l'évaluation faite par les patients et les soignants, nous avons pris soin de reprendre les illustrations de cette étude (figure 5).

La figure 5 nous montre que, quelle que soit la personne interrogée (patient ou soignant) la fatigue est décrite comme intense voire très intense (note entre 6 et 8/10). Cette étude illustre bien l'intensité de la fatigue (note de 6,6/10) et sa fréquence importante (note de 6,5/10) (Chouaïd et al., 2010). Ces résultats sont comparables à ceux d'études antérieures (Curt et al., 2000; Serin et al., 2004). Ces « regards croisés » ont fait l'objet de plusieurs publications, dont l'une permet d'avoir des chiffres précis de chaque sous-population et donc sur notre population d'intérêt (Mitry et al., 2010). Parmi les patients atteints de CCR, la fatigue remontait aussi en première place des effets indésirables liés à la chimiothérapie (75%), et représentait encore le symptôme affectant le plus leur vie quotidienne (63%). Leur évaluation était en moyenne de 6.6/10 et la majorité souffrait de fatigue intense ou très intense (76%). Quarante-sept pour cent des patients atteints de CCR rapportaient que leur fatigue avait un impact fort à très fort sur leur vie quotidienne, avec des conséquences physiques (39%) suivi de près par des conséquences sur le moral (38%). Dans cet échantillon, les patients atteints de CCR montraient également des symptômes de dépression (22%) et d'anxiété (24%).

Cette prévalence importante et ses conséquences tant physiques que psychologiques, font de la fatigue un symptôme important et justifient qu'elle soit qualifiée d'envahissante. Elle touche tous les aspects de la vie quotidienne du patient et de ce fait impact considérablement ses activités habituelles et plus globalement sa qualité de vie.

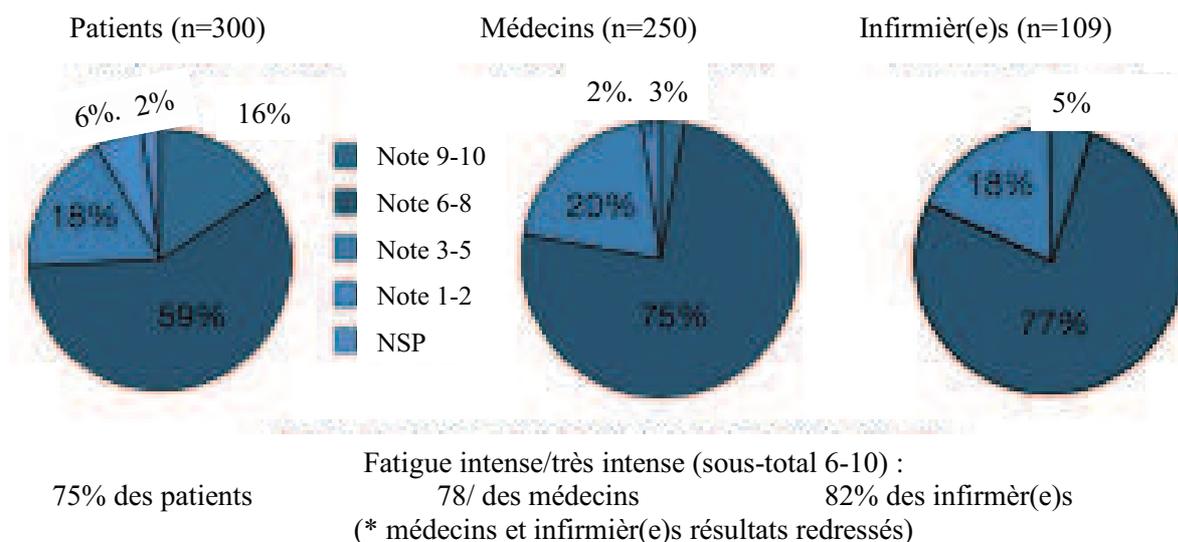


Figure 5 : Intensité de la fatigue des patients traités par chimiothérapie : perception des patients, des médecins et des infirmières ; notes : de 1 (pas intense du tout) à 10 (très intense) (% de répondant) (issu de Chouaïd et al., 2010)

2. Impact de la fatigue sur la Qualité de Vie

2.1. Qu'est-ce que la qualité de vie ?

L'intérêt pour ce concept et sa relation à la santé connaissent une popularité toujours grandissante. Bruchon-Schweitzer et Boujut (2014) rapportent que cette notion apparaît comme mot clé dans cent-cinquante articles en 1972 contre cinq-cents par an depuis 2002 (Bruchon-Schweitzer & Boujut, 2014 - p.39 ; Kaplan & Ries, 2007). Avant de présenter ses liens avec la fatigue, il semble nécessaire de la définir car elle se confond parmi les notions de bonheur, bien-être matériel ou subjectif, ou encore de santé physique et mentale. La qualité de vie (QdV) est une notion complexe et recouvre plusieurs dimensions. Le consensus est difficile puisqu'il dépendrait essentiellement de la discipline dans laquelle elle est étudiée. En psychologie de la santé, la définition la plus généralement admise semble être celle du WHOQOL Group⁹ qui la définit en 1994 comme « la perception qu'un individu a de sa place dans l'existence, dans le contexte de la culture et du système de valeur dans lequel il vit, en relation avec ces objectifs, ses attentes, ses normes et ses préoccupations. C'est un concept intégratif large, affecté de façon

⁹ La World Health Organization Quality of Life, organisation mondiale dont la thématique d'intérêt est la qualité de vie.

complexe par « la santé physique de la personne, son état psychologique, son niveau d'autonomie et ses relations sociales, en relation avec les caractéristiques essentielles de son environnement » (Bruchon-Schweitzer & Boujut, 2014 – p.40).

Une sous-dimension de la QdV est la Qualité de Vie associée à la Santé (QdVS) qui englobe à la fois la santé subjective et ses répercussions dans la vie quotidienne. Il nous apparaît alors important de présenter au lecteur l'impact du cancer, et plus précisément de la fatigue associée au cancer, sur la qualité de vie des patients.

2.2. Qualité de vie et CRF

En premier lieu, avant de s'intéresser à la fatigue, les chercheurs se sont penchés sur des questions plus biologiques que sont notamment la perturbation des rythmes circadiens (états alternés de veille et de sommeil) sur la qualité de vie. Par exemple, Mormont & Waterhouse (2002) ont étudié le lien entre les rythmes circadiens et la QdV de patients atteints de cancer et montrent une relation significative entre des rythmes altérés et une mauvaise qualité de vie (Mormont et al., 2000). Par la suite, plusieurs études ont montré un lien entre la fatigue et une détérioration de la QdV, chez des patients atteints de CCR (Kopp, Bauhofer, & Koller, 2004; Mrabti et al., 2016; Sánchez-Jiménez et al., 2015; Tung et al., 2016a).

Gupta, Lis, et Grutsch, (2007) ont conduit une étude sur 954 patients afin d'étudier cette relation. Dans leur étude, 19 % des patients présentaient un CCR. Leurs résultats confirment la forte association qui existe entre fatigue et QdV, et ce indépendamment de l'âge ou d'autres facteurs liés au traitement. En effet, une augmentation de trente points sur l'échelle de fatigue (EORTCT-QLQC30 sous-échelle de fatigue) est associée à une baisse de 4,5 point sur l'index de QdV (Gupta, Lis, & Grutsch, 2007). Ces résultats rejoignent les conclusions d'une étude anglaise qui souligne également ces liens, et rapporte une relation linéaire entre le fonctionnement physique, la fatigue et la QdV globale ($p < .05$) (Grimmett, Bridgewater, Steptoe, & Wardle, 2011).

D'autres recherches ont analysé cette relation chez des patients en soins palliatifs. Lundh-Hagelin, Wengström, Åhsberg, et Fürst (2009) se sont intéressés à l'impact de la fatigue sur la QdV et la survie. Deux-cent-vingt-huit patients ont été inclus et avaient une survie médiane de 63 jours. Les résultats montrent que ces patients ont une mauvaise QdV, une fatigue importante, et qu'elle augmenterait proportionnellement à l'approche du décès. Cependant, les associations entre la fatigue et la QdV tendent à s'estomper à mesure que le décès approche

(Lundh-Hagelin, Wengström, Åhsberg, & Fürst, 2009). En 2014, une étude portant sur cent-quatorze patients en soin palliatifs, dont cinquante-sept présentaient un CCR, confirme que la fatigue représente le symptôme le plus commun et qu'elle prédit significativement une détérioration de la QdV (Färkkilä et al., 2014). Elle constitue d'ailleurs le symptôme qui détériore le plus la QdV bien devant les facteurs cliniques ou démographiques.

Au regard des définitions de la fatigue et de ses particularités, mais également de sa prévalence et de son impact sur la vie quotidienne, il nous semble pertinent de l'approcher comme une issue de santé telle que l'entend la psychologie de la santé. En effet, nous pensons que la fatigue peut être comprise comme la résultante de facteurs et de dispositions personnel(le)s, c'est-à-dire à travers le spectre des capacités d'adaptation à l'environnement qui sont propres à chaque individu. La partie suivante vise à analyser les modèles qui permettent d'expliquer son apparition, son intensité et son évolution.

3. Les modèles explicatifs en psychologie de la santé : une adaptation pour la CRF

Cette partie reprend les travaux d'Olson et al. (2007) qui ont tenté d'établir un modèle de compréhension de la fatigue. Ils sont partis des premières définitions et premiers concepts de ce mécanisme et symptôme particulier. Nous allons décrire ces premières références, et nous verrons que certaines approches permettent aisément de faire un parallèle avec des modèles développées en psychologie de la santé.

La première référence d'un modèle d'explication au phénomène de fatigue, nous est proposée par Galvani, physicien et médecin italien, en 1786, qui évoque l'existence de potentiels électriques dans les nerfs et les muscles (Rasch & Burke, 1967). Galvani distingue alors deux types de fibres musculaires (les fibres lentes et les fibres rapides), dont les dernières seraient sensibles à la fatigabilité du muscle (Rasch & Burke, 1967). Il faudra faire une belle avancée dans le temps avant de pouvoir trouver des travaux sur la distinction entre fatigue typique et fatigue pathologique (entendre ici, en conséquence d'une pathologie). C'est Cowles (1983) qui sera le premier à distinguer la fatigue normale, résultat d'une activité quelconque, de la fatigue pathologique (Cowles, 1983, dans Olson, 2007). Selon lui, la fatigue pathologique est la conséquence d'un affaiblissement des tissus nerveux et l'incapacité du corps à se réparer lui-même. Très longtemps, la fatigue a été étudiée dans une approche physique et physiologique, uniquement.

3.1. Des modèles descriptifs pour son évaluation

Les études sur la fatigue pathologique sont en expansion depuis le début du 20^{ème} siècle, avec notamment la problématique de fatigue associée au travail. L'étude d'Olson et al. (2007) permet la mise en lumière de deux conceptualisations différentes de la fatigue. La première naît des travaux de Bartley & Chute (1947) qui sont les premiers à parler de la fatigue comme concept. Leur analyse, qui repose sur des travaux en psychologie, physiologie, et activité physique, décrivent la fatigue comme « un sentiment subjectif, de lassitude et réduction d'activité, dû à une privation importante d'oxygène dans les muscles » (Bartley & Chute, 1947, dans Olson, 2007). Ils parlent alors de la fatigue comme un signal d'alarme ou d'un avertissement de l'état fonctionnel du patient. La deuxième conceptualisation repose quant à elle sur les travaux de Selye (1952), et entend la fatigue comme une réponse au stress. Cette deuxième idée est défendue par Bartlett (1953) qui rejette l'idée de signal d'alarme et défend la thèse d'un problème d'adaptation à des demandes d'énergies excessives (Bartlett, 1953; Selye, 1952; dans Olson, 2007).

3.1.1. La fatigue comme un signal d'alarme ou d'état fonctionnel

Dans cette conception, la fatigue est perçue comme un signal d'avertissement précoce indiquant que les ressources personnelles du sujet sont dépassées. Grandjean (1968) considère que la fatigue est le résultat d'un système de feedback entre les mécanismes d'inhibition et d'activation, incluant les structures cérébrales telles que le thalamus, le système d'activation réticulaire, et les connexions neuronales du cortex cérébral impliquées dans les processus de conscience, perception, pensée et humeur. Selon lui, une personne dont les mécanismes d'inhibition prédomineraient serait plus sensible à la fatigue. Ainsi, suivant ce modèle, Grandjean conceptualise la fatigue sur un continuum, allant d'endormi et fatigué à frais et alerte (Grandjean, 1968, dans Olson, 2007).

Les travaux de Grandjean ont permis d'étayer les recherches dans le domaine du cancer et du soin. Plus tard, Piper et collaborateurs émettent l'hypothèse que quatre facteurs sont à l'origine du développement de la fatigue : l'accumulation de métabolites, l'épuisement des substrats énergétiques, des changements dans les processus de transmission ou de régulation de l'énergie, et l'humeur (Piper, 1986; Piper, Lindsey, & Dodd, 1987; Piper et al., 1989; dans Olson, 2007). D'après l'hypothèse psychobiologique de Winningham et collaborateurs, la fatigue est le résultat d'un déficit d'énergie causé par la maladie, les traitements, la réduction d'activité ou de repos, la perception du symptôme et l'état fonctionnel du patient (Nail & Winningham, 1993; Winningham & Barton-Burke, 2000; Winningham et al., 1994). Irvine, Vincent, Graydo, Bubela, et Thompson (1994) tentent quant à eux de montrer le lien entre des facteurs physiologiques et la fatigue, mais ne retrouvent aucuns facteurs significatifs. Ce n'est qu'en 1999, qu'Aaronson et son équipe émettent l'hypothèse que la disponibilité de l'énergie peut être le fruit d'effets combinés de la physiologie interne du patient et de ses ressources psychologiques (Aaronson et al., 1999; Irvine, Vincent, Graydon, Bubela, & Thompson, 1994; dans Olson, 2007).

Bien que ces modèles aient tenté d'expliquer les mécanismes sous-jacents au symptôme de fatigue, ils sont pour la plupart très axés sur la physiologie et sont purement explicatifs. Leur conceptualisation de la fatigue, comme un signal d'alarme ou un avertissement, est controversée et rejetée par un ensemble de chercheurs. Ceux-ci l'entendent plutôt comme une conséquence d'un signal d'alarme qui n'aurait pas été pris en compte.

3.1.2. La fatigue comme une réponse au stress

Bartlett, en 1953, propose une nouvelle conceptualisation de la fatigue. Il rapporte que la fatigue peut évoluer sur une courte période de temps et qu'elle résulte d'une demande d'énergie excessive. Il rejette l'idée d'un « signal d'alarme précoce ». Selon lui, les sensations de fatigue sont le résultat d'une dépense excessive d'énergie et les signaux (dits d'alarme) arriveraient trop tard (Bartlett, 1953 ; dans Olson, 2007). Sa conception rejoint la théorie de réponse au stress développée par Selye (Selye, 1952, 1956, 1971, dans Olson, 2007).

Selye (1952) décrit le stress comme une réponse non spécifique à une demande, qu'elle soit agréable ou non. Il développe l'idée de Syndrome Général d'Adaptation (SGA) qui définit une réponse physiologique au stress (figure 6). Dans cette conception, la réaction d'alarme constitue la première phase du syndrome. Elle est suivie d'une période de résistance propre aux ressources du patient et s'achève par une phase d'épuisement. Selye ajoute que la phase de résistance du SGA demande beaucoup d'énergie, jusqu'à en réduire le stock et la disponibilité, conduisant à l'état d'épuisement.

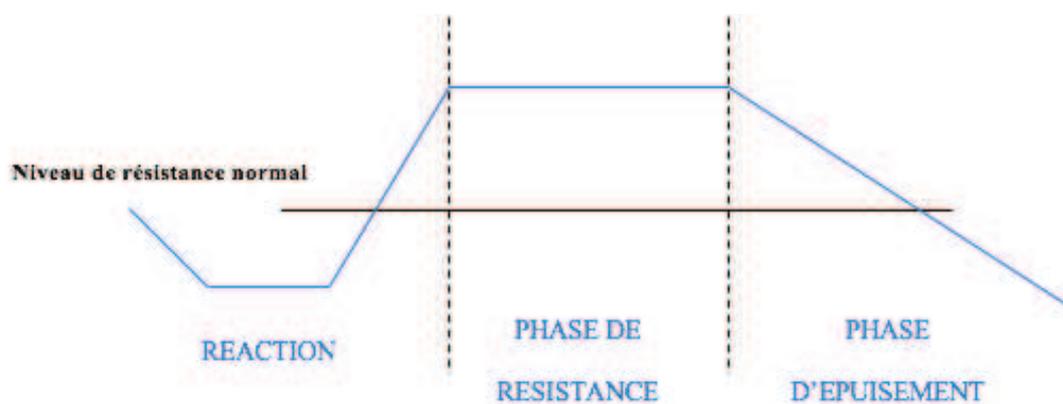


Figure 6 : Syndrôme général d'Adaptation (SGA) de Selye (1952)

Cameron (1973) est le premier à se servir des travaux de Selye pour approfondir le concept de fatigue (Cameron, 1973; dans Olson, 2007). Il définit notamment comme « stressseurs » les différents facteurs qui entraînent de la fatigue, et souligne qu'un individu soumis au stress en continu déclencherà un SGA. Rhoten (1982) reprend également l'idée de Selye et conçoit la fatigue comme une réponse au stress dans un contexte de chirurgie. Il décrit

différents facteurs de stress comme l'état du patient en préopératoire, l'anesthésie et l'opération, ou la douleur associée (Rhoten, 1982; dans Olson, 2007). Aistars (1987), quelques années plus tard, a été le premier à tenter d'expliquer la fatigue dans un contexte comme le cancer. Selon lui, le diagnostic de cancer et les traitements sont générateurs de stress, et la fatigue n'est que le résultat d'une combinaison entre la source de stress, la perception du stress, ou encore le mécanisme pour faire face au stress. Il ajoute que la durée du stress ou son intensité vont alors conduire à une privation d'énergie (Aistars, 1987; dans Olson, 2007).

3.1.3. Une re-conceptualisation d'Olson (2007)

Olson évoque, dans son travail, le problème de la terminologie quand la variable d'intérêt¹⁰ est la fatigue (Olson, 2007). Bien que cette étude soit anglophone, nous sommes confrontés au même problème : que renvoie le mot « fatigue » ? Lorsque nous sommes francophones, il n'est pas facile de lire des articles sur la fatigue car les nuances du lexique anglais sont difficiles à interpréter. « Tiredness » et « fatigue » sont tous deux traduits par « fatigue » en français. Au regard du tableau 2, il est plus clair de saisir la différence entre ces deux termes.

Si « exhaustion » est un réel épuisement qui impacte tous les domaines de la vie du patient, « tiredness » représente une fatigue dite typique (non pathologique). Ainsi, « tiredness » est la conséquence d'un simple effort qui sera résolue par du repos, alors que « fatigue » est entendue au sens pathologique, comme par exemple la CRF, touchant la cognition, non proportionnelle à l'effort engagé, impactant l'état émotionnel et les interactions sociales (Olson, 2007).

Être « fatigué » est souvent utilisé dans nos conversations quotidiennes, être « épuisé » aussi. Pourtant une fatigue ou de l'épuisement sont deux choses assez différentes. Par exemple, nous pouvons être épuisés par une maladie ou par une journée de travail, bien que ces deux expériences ne soient pas du tout comparables. Olson (2007) met alors en avant que selon le contexte, ces mots n'ont pas la même importance et décide de revisiter le concept de fatigue. Elle conduit une revue de la littérature engageant les différentes terminologies du concept de fatigue, et aboutit à trois termes principaux pour désigner la fatigue. Ceux-ci diffèrent en fonction des domaines qu'ils impactent (tableau 2).

¹⁰ Variable qui fait l'objet d'une étude statistique

Tableau 2 : Terminologies du concept de fatigue au regard de la littérature internationale (traduit de Olson, 2007)

<i>Terme en anglais</i>	Sommeil	Cognition	Caractéristiques	Emotions	Corps esprit	Interactions sociales
« <i>Tiredness</i> »	Sommeil normal, se sent reposé	Perte de mémoire	Perte graduelle d'énergie proportionnelle à l'énergie dépensée	Impatience	Corps et esprit fonctionne ensemble	Engagé dans des activités normales
« <i>Fatigue</i> »	Pattern de sommeil perturbé, ne se sent pas reposé	Incapacité à se concentrer	Perte graduelle d'énergie au-delà de l'énergie dépensée	Anxiété	L'esprit sur le corps	Réserve son énergie pour des activités agréables
« <i>Exhaustion</i> »	Sommeil chaotique, période alternée d'insomnie et d'hyper-somnolence	Confusion	Soudaine perte d'énergie au-delà de l'énergie dépensée	Émotionnellement « engourdi »	Le corps sur l'esprit	S'abstient de toutes activités sociales

Ainsi, Olson parvient au modèle d'adaptation de la fatigue (figure 7). D'après ce modèle, la fatigue n'est plus un continuum mais plutôt un état faisant partie d'un continuum, celui de l'adaptation. La fatigue ou l'épuisement ne sont donc plus un simple pôle d'une extrémité mais sont des états distincts ayant un sens clinique important. Bien qu'aucune étude n'ait testé ce modèle ou le modèle de réponse au stress, ils n'en sont pas moins intéressants pour étudier la fatigue.

Si le modèle de réponse au stress de Selye (figure 6, p.49), fournit une bonne explication des différences individuelles en termes de réponse au stress, le modèle de l'adaptation (fonction clé de la théorie de réponse au stress et reprise par Olson (2007) apporte un fondement théorique aux mécanismes d'épuisement ainsi qu'à la fatigue pathologique. Les transitions d'un état à l'autre du continuum adaptation/non-adaptation sont encore à investiguer, mais ces deux modèles nous dirigent essentiellement vers le modèle transactionnel du stress (Lazarus & Folkman, 1984). Là où Selye nous aide à conceptualiser la fatigue comme un stress auquel le patient doit d'adapter pour ne pas s'épuiser durant la maladie, les modèles transactionnels nous permettront d'expliquer quels sont les mécanismes qui déterminent l'intensité et l'évolution de sa fatigue.

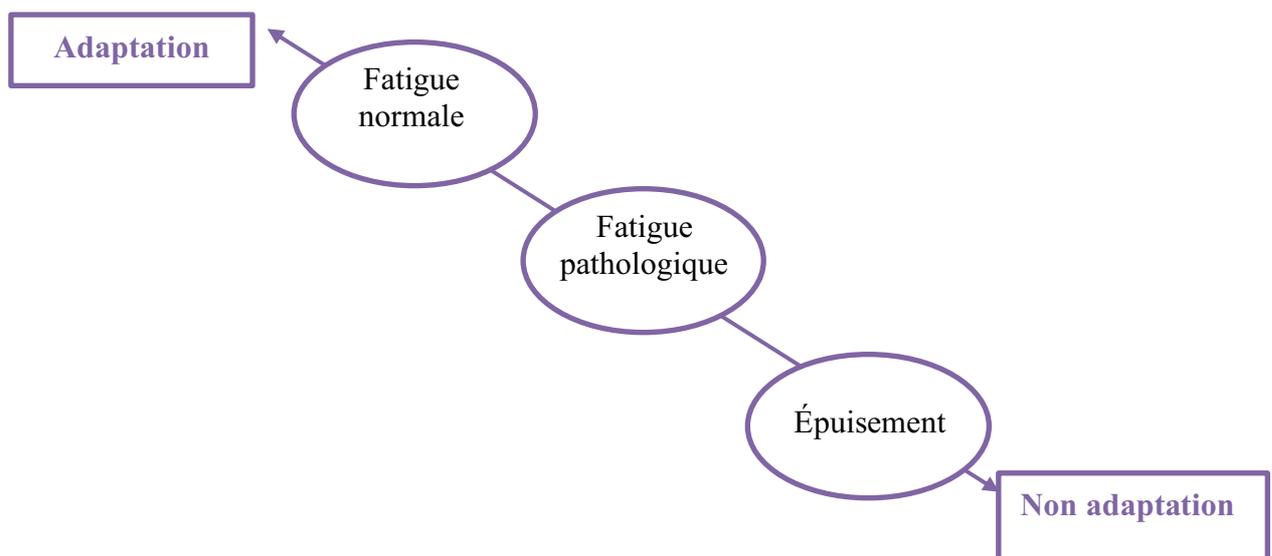


Figure 7 : Modèle d'adaptation de la fatigue (Olson, 2007)

3.2. Des modèles explicatifs pour comprendre ses déterminants

3.2.1. *Le modèle transactionnel du stress (Lazarus et Folkman, 1984)*

Lazarus et Folkman (1984) ont élaboré un modèle transactionnel du stress afin de dépasser ou au moins d'approfondir les conceptions de Selye. L'originalité de cette approche transactionnelle est qu'elle va considérer les tentatives d'adaptation à l'environnement comme essentielles, et que les transactions qui en ressortent correspondent à l'activité du sujet (Bruchon-Schweitzer et Boujut, 2002). Selon Lazarus et Folkman, ce ne sont pas les caractéristiques objectives d'une situation stressante ou désagréable qui modulent la relation entre l'environnement et l'individu, mais plutôt son évaluation et son retentissement.

Au regard de la figure 8, nous comprenons que, dans cette conception, un individu confronté à une situation stressante procède à deux types d'évaluation :

- L'évaluation primaire ou stress perçu consiste à envisager ce qui est en jeu dans la situation. Un événement perçu comme un challenge ou un défi aurait des issues positives, alors qu'une menace ou une perte potentielle aurait des issues négatives (Lazarus et Folkman, 1984). La perception est alors influencée par les expériences antérieures, les croyances, le soutien social, ou encore par des mécanismes inconscients et/ou conscients de la personne pour mettre au point son plan d'action (Rahe & Arthur, 1978).
- L'évaluation secondaire, ou contrôle perçu reflète les capacités de l'individu à envisager différentes options pour contrer la situation. C'est lors de cette deuxième évaluation qu'il fait l'inventaire des ressources personnelles et sociales qui sont à sa disposition.

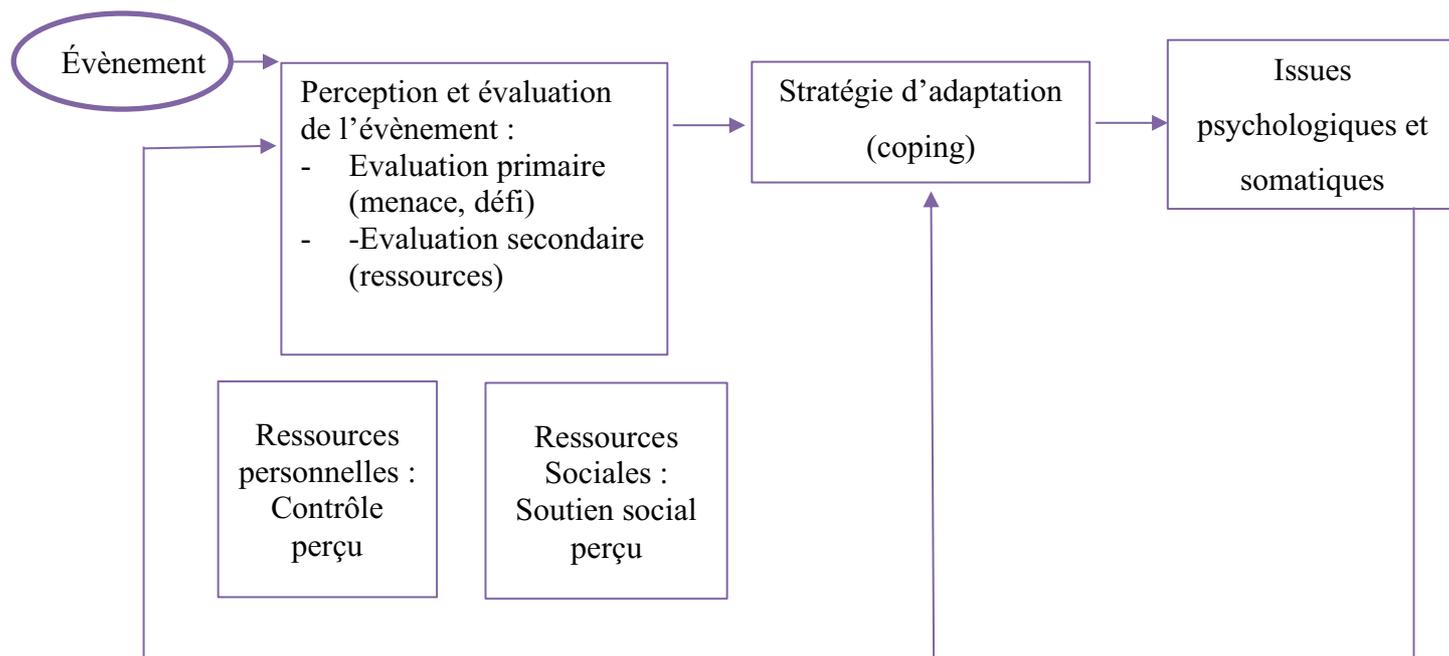


Figure 8 : Modèle original du stress et du coping (Lazarus & Folkman, 1984 ; issu de Bruchon-Schweitzer et Boujut, 2014)

Ainsi, d'après ce modèle (figure 8), les auteurs montrent que les ressources mises en place peuvent avoir des issues favorables ou défavorables, qui auquel cas entraînent une réévaluation de la situation par un processus de feed-back (Marilou Bruchon-Schweitzer & Boujut, 2014).

3.2.2. Le modèle transactionnel du stress revisité (Lazarus et Folkman, 1997)

Ce modèle transactionnel fût à la base de nombreuses recherches et a été révisé à plusieurs reprises (Folkman, 1997; Folkman & Lazarus, 1988; Folkman & Lazarus, 1980; Lazarus, 1993, 1999, 2000; Lazarus & Folkman, 1984; Lazarus & Folkman, 1987). Bien que ce modèle ait été développé initialement pour comprendre les mécanismes d'adaptation au stress, il n'en est pas moins un modèle qui cherche à déterminer les réactions d'un individu face aux demandes environnementales et surtout à décrire comment ces demandes affectent les processus d'adaptation de l'individu à long terme. Ce modèle vient souligner que deux processus importants sont en jeu : l'évaluation et l'adaptation. Selon Folkman et Greer (2000),

c'est l'évaluation d'une situation qui conditionnera les émotions et l'adaptation ultérieure et qui influencera la façon dont l'individu y fera face (Susan Folkman & Greer, 2000). Cette dernière idée renvoie au concept de « coping » (anglicisme tiré du verbe to cope) qui fait référence à des pensées ou comportements qu'une personne utilise, soit comme une régulation à sa détresse (on parle alors de « coping centré sur l'émotion »), soit pour gérer directement le problème (on parle de « coping centré sur le problème»). Ces deux notions seront définies plus en détails lorsque nous parlerons de leur influence sur la fatigue dans le cancer.

Ce modèle proposé par Lazarus et Folkman, souvent revisité, fût un modèle inspirant pour les chercheurs en psychologie de la santé. Il est notamment à l'origine d'un modèle proposé par des chercheurs français : le modèle intégratif et multifactoriel de Marilou Bruchon-Schweitzer (2002).

3.2.3. Le modèle intégratif et multifactoriel en Psychologie de la Santé (Marilou Bruchon-Schweitzer, 2002)

En France, la psychologie de la santé connaît un essor dès le début des années 1990. Bruchon-schweitzer, Cousson-gélie, Tastet et Bourgeois (1998) ont actualisé le modèle transactionnel et l'ont appliqué au domaine de la santé, il devient ainsi plus intégratif et adapté aux recherches portant sur l'adaptation à la maladie. Il reprend le modèle transactionnel (Lazarus & Folkman, 1984 ; Folkman, 1997) car il reprend les notions d'antécédents à la situation, de processus dit transactionnels mis en place pour gérer la situation et enfin l'impact que cela entraîne sur la santé. Il est considéré comme « intégratif » puisqu'il ajoute des éléments nouveaux tels que les facteurs qui ont un effet sur la santé physique et psychologique (M. Bruchon-Schweitzer, Cousson-Gélie, Tastet, & Bourgeois, 1998).

Ce modèle se décompose en trois temps :

- Premièrement, il considère les antécédents à la maladie. C'est-à-dire ce qui caractérise l'individu avant le contexte de sa pathologie. Ces antécédents peuvent-être environnementaux, biomédicaux ou psychosociaux. Les antécédents psychosociaux correspondent notamment à la personnalité de l'individu, appelés également variables dispositionnelles.

- Deuxièmement, ce modèle expose les processus transactionnels. Ceux-ci caractérisent la façon dont l'individu va s'adapter à la maladie. En tenant compte de ses antécédents et de la situation, l'individu va passer par une phase d'évaluation : ai-je le contrôle de la situation ? ai-je des ressources personnelles et sociales ? ; puis il mettra en place des stratégies d'adaptation telles que le coping centré sur l'émotion ou le problème ; et ces transactions pourront-être modulées par le fonctionnement physiologique et émotionnel du sujet. Les différentes variables transactionnelles sont considérées comme médiatrice ou modératrices des issues de santé.
- Troisièmement, ce modèle décrit l'impact de ces antécédents et processus transactionnels sur la santé. Ces issues correspondent à l'état de santé physique, mais également au bien-être subjectif. Ces issues peuvent-être impactées directement par les antécédents, ou modérées par les processus secondaires du modèle.

Ce modèle présente l'avantage indéniable d'être adapté à la santé. De nombreux travaux l'ont considéré pour étudier les variables et déterminants psychosociaux à la santé dans un contexte comme le cancer, et nombreuses sont les études qui ont considéré comme issues principales la qualité de vie. Cependant, nous pensons qu'un cercle vicieux de fatigue peut exister, notamment si au cours du temps le patient n'a plus les mêmes ressources, expliquant qu'il s'épuise ou que sa fatigue augmente. Si nous voulons l'adapter à notre problématique qu'est la fatigue associée au cancer, ce modèle doit intégrer la rétroaction présente dans le modèle de Lazarus et Folkman, qui est ajoutée au modèle de Bruchon-Schweitzer dans sa révision du modèle en 2014.

3.2.4. Le modèle TIM (Bruchon-schweitzer & Boujut, 2014)

Bruchon-Schweitzer et Boujut (2014) ont élaboré un nouveau modèle en psychologie de la santé qui se veut Transactionnel-Intégratif-Multifactoriel. Pour aboutir à ce modèle, les auteurs ont mené une synthèse de la littérature internationale sur la thématique de stress et coping, de 1970 à 2000. Ce modèle est présenté en figure 9. Il est :

- transactionnel puisqu'il inclut les processus mis en place lorsque l'individu doit faire face à une situation difficile (l'état¹¹ émotionnel, le stress perçu, le soutien social perçu, le contrôle perçu et les stratégies de coping).
- intégratif car il regroupe plusieurs composantes (psychologiques, sociales, médicales, biologiques) et celles-ci sont toutes intéressantes lorsque nous étudions une maladie. Rappelons que le cancer, ou la fatigue associée touche l'ensemble de ces composantes.
- multifactoriel car chacun des trois facteurs ont des fonctions différentes (prédicteurs ou antécédents, transactions ou modérateurs, et critères ou issues de santé).

Nous pensons qu'il sera un modèle adapté à l'explication d'un critère singulier comme la fatigue associée au cancer. De plus, d'après les auteures, il permet l'étude de facteurs de risque mais également de facteurs pronostiques. Ce deuxième point semble le plus approprié à notre travail qui tentera d'expliquer l'évolution de la fatigue. Ce modèle est également adapté aux études longitudinales et l'est d'autant plus qu'il présente une rétroaction possible des issues sur les antécédents et/ou transactions (flèche 6 en rouge, figure 9).

¹¹ Il est important ici de différencier les dispositions, qui sont des traits de personnalité (une personne définie anxieuse ou dépressive par exemple) ; des transactions qui sont plutôt des états (une personne qui ressent de l'anxiété ou des idées dépressive à un moment t, ou une situation donnée).

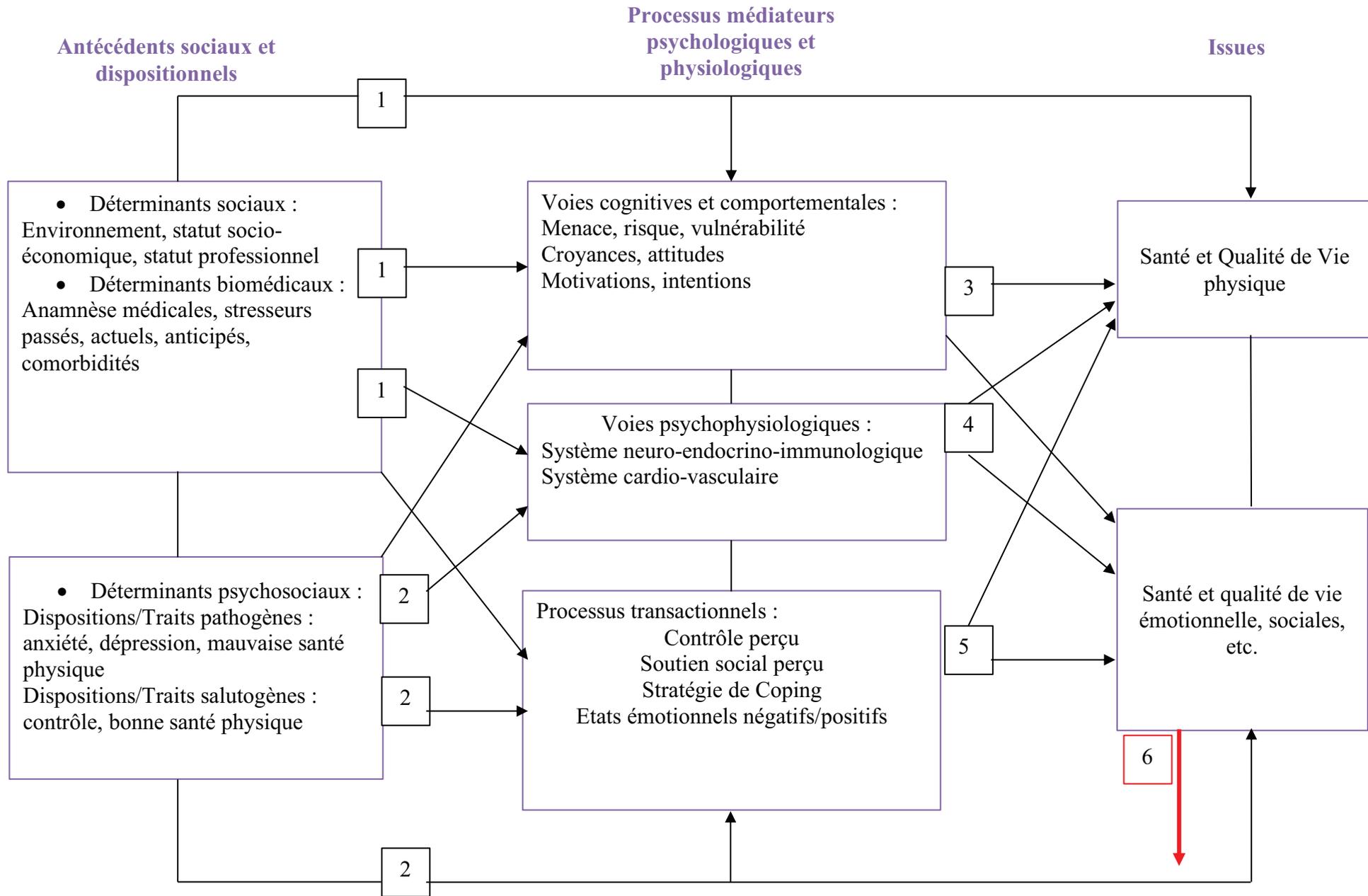


Figure 9 : Le modèle TIM (issu de Bruchon-Schweitzer et Boujut, 2014)

Nous avons expliqué plus haut que la CRF évolue pendant les traitements et perdure au-delà de la maladie. Nous avons vu également les liens étroits qui existent et qui font consensus entre la fatigue et la qualité de vie du patient. Au même titre que le modèle TIM place la QdV comme une issue de santé, nous allons considérer la fatigue comme une issue négative de santé suite au traitement du cancer. Ainsi, nous pouvons faire l'hypothèse que des mécanismes psychologiques, sociaux et biomédicaux (antécédents et ressources) puissent expliquer l'apparition, l'évolution et le maintien de la fatigue. Nous présenterons donc dans le prochain chapitre une revue de la littérature des différentes variables (antécédents, ressources et processus transactionnels) en lien avec l'évolution ou le maintien de la fatigue chez des patients atteints de cancer, telles que modélisées avec le modèle TIM.

CHAPITRE 3 : Une approche en psychologie de la santé

Après avoir présenté le modèle théorique sur lequel se base ce travail de thèse, et pour faciliter la compréhension du lecteur, cette partie sera rédigée suivant les différentes parties composant le modèle de psychologie de la santé présenté plus haut. Notre étude considère la CRF comme une issue de santé, au même titre que les études sur la qualité de vie. Ceci permet d'ancrer notre variable d'intérêt principal comme l'issue de santé dans notre modèle.

Dans un premier temps, nous présenterons les antécédents à la fatigue, qu'ils soient biologiques et médicaux, sociaux et démographiques, ou encore psychologiques. Puis, nous aborderons les variables transactionnelles qui au regard de la littérature pourraient se présenter comme des ressources pour faire face à la fatigue. Pour finir, nous présenterons l'avantage des études longitudinales lorsqu'il est question d'un symptôme envahissant et évoluant au cours des traitements. Nous essaierons tant que possible de présenter des travaux portant sur notre population d'étude : le cancer colorectal.

1. Les déterminants de la CRF

1.1. Les antécédents sociodémographiques

1.1.1. L'âge

L'âge est sans conteste un facteur pris en compte dans les études en cancérologie, cependant les conclusions relatives à son effet sur la fatigue ne sont pas univoques. Dans le cadre des recherches en oncologie, les résultats indiquent soit une fatigue plus importante chez les patients les plus jeunes (Kluthcovsky et al., 2012; Singer et al., 2011; Winters-Stone, Bennett, Nail, & Schwartz, 2008), soit une fatigue plus prononcée chez les patients âgés (Butt et al., 2010; Prieto et al., 2006), soit aucune relation entre ces deux variables (Gerber et al., 2011; Rotonda, Guillemin, Bonnetain, Velten, & Conroy, 2013).

L'étude française VICAN (pour « Vie après un CANcer »)¹², large cohorte prospective, rapporte que le risque d'être fatigué deux ans après le diagnostic, est deux fois plus faible chez les patients les plus âgés (> 60 ans), mais cette relation n'est visible que chez les femmes (INCa, 2014). Ces résultats sont corroborés par une autre étude qui a comparé la fatigue chez des sujets en cours de traitement ou en rémission d'un cancer, et montre que l'âge est associé à moins de fatigue (OR=0,99 [0,98-1,00] ; $p=0,038$), mais uniquement pour les patients en cours de traitement et pas lorsque les patients sont en rémission (Wang et al., 2014b). Pouvons-nous imaginer qu'une fatigue plus importante chez les plus jeunes soit le résultat d'un train de vie plus actif que celui des personnes âgées ?

Des études ont avancé que ces résultats pouvaient en partie s'expliquer par le fait que les plus jeunes reçoivent des traitements plus agressifs et/ou qu'ils présenteraient des exigences en rapport avec leur âge, leur quotidien pré-diagnostic ou leurs pairs non malades (Singer et al., 2011; Soltow, Given, & Given, 2010). Ces résultats ne corroborent pas les conclusions de Butt et collaborateurs (2010) qui ont comparé 1 075 sujets sains à des personnes soignées pour un cancer (N=738), dont 12 % pour un cancer du côlon. Ils montrent en effet que les scores de fatigue (mesurés par la FACIT-F (Yellen, Cella, Webster, Blendowski, & Kaplan, 1997)) augmentent proportionnellement avec l'âge des patients, et que cette relation n'est pas significative en population générale (Butt et al., 2010).

Il semble donc difficile d'émettre, à ce jour, une conclusion consensuelle sur les relations qui existent entre l'âge et la fatigue chez des patients atteints de cancer. Les résultats contradictoires peuvent en partie s'expliquer par le fait que la plupart des études disposent d'un échantillon de patient relativement hétérogène (sur la localisation du cancer, le traitement reçu, où le moment de la maladie auquel ils sont interrogés). Il est donc nécessaire d'avoir des études avec un échantillon de patients le plus homogène possible (localisation précise, traitement précis, et échantillon de comparaison adapté). En 2005, une étude s'est intéressée à l'impact de l'âge sur la qualité de vie des patients atteints de cancer colorectal et montrent que l'âge est un facteur aggravant (Schmidt et al., 2005). De plus, les patients âgés sont plus à risque de présenter des comorbidités (des systèmes endocrinien, cardiovasculaire, et/ou cérébral) qui

¹² Réalisée en 2014 par l'Institut national du cancer, en partenariat avec l'Inserm et les trois principaux régimes d'assurance maladie. Il s'agit d'une des études les plus larges sur cette problématique. Elle a été menée auprès de 4 349 personnes atteintes par un cancer en 2010 (12 localisations retenues) et âgées de 20 à 85 ans au moment de l'enquête. Elle dresse un panorama de la vie après un cancer sur le plan médical mais aussi psychologique, social et professionnel (<http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/vie-apres-cancer/etude-VICAN-2>)

peuvent entraîner une fatigue plus importante (Giacalone et al., 2013). Toutefois, le facteur « âge » doit être pris en compte, et ce de manière conjointe avec d'autres indicateurs sociodémographiques.

1.1.2. Le genre, le statut marital et le niveau d'étude

Les résultats quant aux relations entre facteurs sociodémographiques et fatigue sont loin d'être consensuels, peut-être parce qu'ils ne constituent rarement (voire jamais) des variables d'intérêt principal¹³. En 2009, une étude prospective s'est intéressée aux différences de genre et son impact sur la fatigue et la QdV de patients porteurs de stomies¹⁴. Les résultats indiquent que les femmes (n=118) rapportent plus de fatigue que les hommes (n=168), ainsi qu'une moins bonne QdV (Baldwin et al., 2009). Une autre étude, dont l'objectif était de comparer les niveaux de fatigue de patients relatifs à deux traitements différents, montre que les femmes sont significativement plus fatiguées que les hommes ($p=0,03$) (Peria et al., 2012). Les résultats vont donc dans le même sens que ceux de Baldwin et al. (2009). L'étude VICAN citée plus haut, rapportent que la prévalence de la fatigue n'est pas la même chez les hommes et les femmes, mais que cela dépend de la localisation du cancer. En ce qui concerne les cancers colorectaux, les femmes seraient effectivement plus fatiguées que les hommes (INCa, 2014). Ce résultat observé chez les femmes atteintes de CCR est retrouvé par Vardy et al. (2014) où les patientes interrogées rapportent des niveaux de fatigue plus élevés que les hommes.

Si le genre semble être un prédicteur de la fatigue, l'impact du statut marital et du niveau d'étude des patients sur leur fatigue n'a pas été identifié (Haghighat et al., 2003; Rotonda et al., 2013). Une revue de la littérature publiée en 2002 ne montrent aucune relation entre la fatigue et des facteurs sociodémographiques (Servaes et al., 2002). Toutefois, une étude plus récente (Lundh-Hagelin et al., 2009) montre que le statut marital influencerait la fatigue des patients. Leur échantillon global comprenait 228 patients et les auteurs ont utilisé deux mesures

¹³ Variable qui fait l'objet d'une analyse statistique, variable dépendante.

¹⁴ On désigne sous le nom de stomie une petite ouverture, temporaire ou permanente, créée lors d'une opération chirurgicale pour évacuer les selles lorsqu'elles ne peuvent plus l'être par les voies naturelles. L'intestin est relié au ventre et les selles sont recueillies dans une poche spéciale, collée autour de la stomie. Le terme d'anus artificiel est parfois utilisé (<http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Stomie>)

d'évaluation de la fatigue (l'EORTC-QLQC30¹⁵ et le MFI¹⁶). Cette étude présente une bonne qualité méthodologique et les résultats indiquent que le fait d'être en couple entrainerait davantage de fatigue. Si le fait d'être en couple peut suggérer l'idée de soutien ou d'aide au quotidien, il semblerait au regard de ces résultats que le fait de vivre en couple puisse donner lieu à plus d'efforts ou de contraintes (« faire comme si ») et générer plus de fatigue. Ces résultats sont soutenus par d'autres études publiées après 2002 (Kenefick, 2006; Lundh-Hagelin, Seiger, & Fürst, 2006).

Si comme pour l'âge les conclusions ne sont pas unanimes, nous pouvons retenir que les femmes seraient en moyenne plus fatiguées que les hommes, et ce même chez les patients atteints de CCR (INCa, 2014). Le statut marital aurait également un impact sur la fatigue, avec une majorité d'étude qui concluent à l'effet négatif du statut « en couple » sur la fatigue (Kenefick, 2006; Lundh-Hagelin et al., 2006, 2009), soulignant que les patients en couple rapportent plus de fatigue. Certains patients évoquent qu'il est fatigant de se montrer courageux chaque jour, ou encore que les proches les poussent parfois à faire des activités même s'ils sont fatigués (Kenefick, 2006). Toutefois, le rôle de ces facteurs sociodémographiques sur la fatigue doit surtout être interprété dans un contexte précis, pour une localisation et un traitement donné. Les parcours de soins, le temps passé depuis le diagnostic et la myriade de traitements reçus peuvent être des facteurs favorables à l'apparition d'une CRF.

1.2. Les antécédents biomédicaux

1.2.1. Marqueurs biologiques

En 2012, Saligan et collaborateurs ont mené une revue de la littérature sur le rôle des marqueurs biologiques dans la CRF. Sur les 47 articles retenus pour l'évaluation, dont 70 % étaient publiés entre 2010 et 2013, la fatigue est reliée à plusieurs marqueurs biologiques au niveau immunologique, métabolique et inflammatoire (Saligan, 2012). Ainsi, une grande variété de mécanismes biologiques a été avancée et étudiée concernant la CRF durant les vingt

¹⁵ Questionnaire développé par l' European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) pour évaluer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer

¹⁶ Le MFI (Mutidimensional Faigue Inventory) évalue la fatigue et ses différentes dimensions physique, cognitive et émotionnelle en 20 items (E. M. A. Smets, Garssen, Bonke, & De Haes, 1995)

dernières années (A. Barsevick et al., 2010; Morrow, Andrews, Hickok, Roscoe, & Matteson, 2002).

Parmi les plus communs, nous retrouvons l'anémie, une dérégulation des cytokines, un dérèglement cortical et/ou du neurotransmetteur 5-HT, ainsi qu'un défaut dans le métabolisme musculaire (Saligan, 2012). De nombreux travaux sur les mécanismes biologiques mettent en cause un processus d'inflammation. La tumeur et ses traitements tendraient à activer le réseau pro-inflammatoire des cytokines, ce qui entraînerait une activation du système nerveux central et le déclenchement du symptôme de fatigue (Cleeland et al., 2003; Coussens & Werb, 2002; Miller et al., 2008; Seruga, Zhang, Bernstein, & Tannock, 2008). Notons que cette inflammation des cytokines serait présente quels que soient les traitements suivis par les patients (Eyob, Ng, Chan, & Chan, 2016).

Une revue de la littérature rapporte, parmi les conséquences les plus communes, une baisse des polynucléaires neutrophiles (globule blanc) ou de l'hémoglobine (globule rouge), entraînant une intensification de la fatigue (Bower, 2014). Cependant, Holzner et collaborateurs (2002) montrent que le rapport entre hémoglobine et fatigue chez des patients atteints de cancer (N=68 dont n=25 CCR) n'est pas très franc, et suggèrent l'implication d'un panel pluridisciplinaire pour prendre en charge ce symptôme (Holzner et al., 2002).

Il est vrai que les marqueurs biologiques nous renseignent sur l'état physique du patient, et permettent un suivi adapté et consciencieux. Ils sont nécessaires lorsqu'une chirurgie est programmée et/ou un suivi en chimiothérapie planifié. Ces marqueurs internes sont d'excellents indicateurs, mais les traitements suivis le sont tout autant pour comprendre et justifier l'état de fatigue du patient.

1.2.2. Les traitements

Tous les traitements n'ont pas le même impact sur l'état fonctionnel du patient (Woo, Dibble, Piper, Keating, & Weiss, 1998). La chirurgie sera plus invasive compte tenu du geste chirurgical, de l'importance de l'opération, du temps et de la dose d'anesthésie, ainsi que des douleurs post-opératoires qu'elle entraîne. La chimiothérapie est souvent plus fatigante que la radiothérapie, mais son impact sera différent en fonction de la molécule administrée au patient (de Jong, Candel, Schouten, Abu-Saad, & Courtens, 2004). Au regard d'une étude portant sur

1 569 patients atteints de cancer, la fatigue est rapportée par 80 % de ceux qui reçoivent une chimiothérapie ou une radiothérapie (Henry et al., 2008; Hofman et al., 2007).

La fatigue est quasiment universelle pour les patients bénéficiant d'une chimiothérapie (Ahlberg, Ekman, Gaston-Johansson, & Mock, 2003; Collins et al., 2002; Jansman, Sleijfer, de Graaf, Coenen, & Brouwers, 2001; Wagner & Cella, 2004). Une méta-analyse de 27 études, portant sur 12 237 patients guéris de leur cancer du sein montre que les deux facteurs prédisant une fatigue sévère sont un stade élevé (II ou III contre 0 ou I, RR=1,18 [1,08–1,28]) ainsi qu'un traitement par chimiothérapie (RR=1,12 [1,06–1,19]) (Abrahams et al., 2016b). Siefert (2010) s'est intéressée aux symptômes de fatigue et aux douleurs associées à la chimiothérapie. Sur 70 patients dont 21 atteints d'un CCR, la fatigue était le symptôme le plus souvent évoqué (Siefert, 2010a).

Une autre étude, impliquant cent-quatre patients atteints de CCR, s'est intéressée à la symptomatologie éprouvée pendant la chimiothérapie (Pettersson, Berterö, Unosson, & Börjeson, 2014). Les résultats indiquent un nombre moyen de symptômes égal à 10,3 (ET=7,7 ; rang (0-32)), et un « manque d'énergie » rapporté par 62 % des patients interrogés. Ces résultats s'expliquent en partie par le fait que la chimiothérapie génère des problèmes de sommeil, et que ces derniers sont souvent rapportés par les patients (Jang & Choi, 2016).

Bien qu'en général, un cycle de chimiothérapie ne dépasse pas six mois, il est possible que ces derniers se répètent dans le temps sur une ou plusieurs années. Un patient qui présente une récurrence, devra probablement repasser par les mêmes étapes thérapeutiques. Un patient dont la maladie évolue, devra poursuivre les traitements. Une étude incluant cent patients atteints de cancer colorectal montre que la QdV globale et l'état fonctionnel s'améliorent après la fin d'une première ligne de traitement¹⁷, mais se détériorent durant la seconde ligne et continuent de se détériorer en fonction de la continuité des traitements (Mayrbaeurl et al., 2016). Cet enchaînement des thérapies peut alors être un facteur favorisant l'apparition et la sévérité d'une CRF.

¹⁷ Lorsqu'un patient connaît une évolution métastatique de son cancer, les oncologues parlent de lignes de traitement pour la stratégie thérapeutique. La première ligne est la première chimiothérapie proposée face à cette évolution, si la thérapeutique échoue, le patient débutera une seconde ligne. Les lignes de traitement peuvent ainsi s'enchaîner jusqu'à ce que la tumeur réponde favorablement.

1.2.3. La récurrence ou l'évolution métastatique

Chez les patients présentant une maladie métastatique, la CRF est présente chez plus de 75% des patients (Curtis, Krech, & Walsh, 1991; Portenoy, Kornblith, et al., 1994; Portenoy, Thaler, et al., 1994; Ventafridda, De Conno, Ripamonti, Gamba, & Tamburini, 1990). En effet, ce sont des patients qui passent des mois voire des années en traitements et qui vont subir la plupart des effets secondaires (Wagland et al., 2015).

La majorité des études sur le cancer colorectal métastatique (CCRM) sont des essais thérapeutiques comparant deux traitements (Miyamoto et al., 2016; Rich et al., 2004; Yamaguchi et al., 2017), et pour lesquels il est difficile d'avoir des informations sur la fatigue spécifique à cette population. Cependant, une étude montre que l'état de fatigue chez des patients atteints de CCRM ne connaît aucune amélioration suivant le nombre de cures (Peria et al., 2012). Miyamoto et al., (2016) qui conduisent un essai de phase II¹⁸ pour évaluer l'efficacité d'un traitement chez des patients atteints de CCRM, montrent qu'une fatigue importante (grade 3/4) est présente chez 16,7% d'entre eux. Ce taux, qui semble faible, s'explique par deux choses : la fatigue n'était pas une variable d'intérêt pour les chercheurs, et sa mesure était gradée comme une toxicité (soit de 0 à 4), où 4 correspond à la pire fatigue imaginable causée par le traitement en question dans l'essai.

La récurrence ou l'évolution métastatique ne constitue qu'un facteur aggravant parmi la myriade de déterminants sociaux et biomédicaux qui expliquent la fatigue. Dans ce sens, Mitchell et al. (2010) rapportent que les facteurs biomédicaux, qui incluent les comorbidités, la prise de médicaments, la nutrition, le niveau d'activité physique, ou autre symptomatologie physique, contribuent à l'apparition et l'intensité de la CRF (Mitchell, 2010). Aujourd'hui, de nombreux chercheurs s'accordent pour dire que la CRF serait multifactorielle et influencée par un nombre important de facteurs tant démographiques, médicaux et biologiques, que psychosociaux et comportementaux (Brown & Kroenke, 2009; Hamama-Raz, Solomon, Schachter, & Azizi, 2007; Vardy et al., 2014a; Yennurajalingam et al., 2016). Dans le cadre du modèle intégratif et multifactoriel que nous avons choisi pour notre étude, certains déterminants psychosociaux constituent une explication possible à la fatigue et son évolution.

¹⁸ Les essais de phase II, ont pour objectif de confirmer l'activité clinique préliminaire et/ou pharmacologique du médicament à la dose recommandée à l'issue de la phase I. Un nombre limité de malades est inclus dans ces essais (40 à 80 en moyenne). Certains essais de phase II comparent deux traitements. La durée d'une phase II est généralement de deux à trois ans, dépendant de la pathologie sélectionnée et du nombre de malades

2. L'état¹⁹ émotionnel du patient

2.1. L'anxiété chez les patients atteints de cancer

L'anxiété (du latin « *anxius* », inquiet) se définit comme une inquiétude pénible, une tension nerveuse, causée par de l'incertitude ou de l'attente (Larousse, 2018a). D'abord, l'anxiété-trait, est une dimension de la personnalité, définit comme une composante stable, c'est à dire comme une propension à l'anxiété, une tendance générale à percevoir les situations difficiles comme menaçantes (Spielberger, 1983). Cette angoisse se traduit par de l'extrême insécurité et tend vers une psychopathologie importante. Pour cette étude, l'anxiété est vue comme une émotion adaptative (anxiété-état). La maladie ou un diagnostic tel que le cancer peuvent en effet déclencher des émotions anxieuses. Il semblerait en effet que ce soit un affect courant chez les patients atteints de cancer, voire même dans leur entourage (Stark & House, 2000).

L'anxiété-état constitue une réponse à la menace représentée par le cancer (incertitude, souffrance, mort), une réaction anxieuse simple (Dauchy & Chauffour-Ader, 2002) qui peut persister 7 à 10 jours après l'annonce d'une mauvaise nouvelle (Holland, 1989). L'anxiété peut apparaître au moment de l'annonce et au début des traitements mais concerne également les patients en rémission (Stark & House, 2000). Chez ces derniers, l'arrêt des traitements est perçu comme un signe d'abandon, d'insécurité et/ou d'incertitude sur l'avenir. Ainsi, l'anxiété persiste sur le long terme (Mitchell, Ferguson, Gill, Paul, & Symonds, 2013). De plus, l'annonce d'une récurrence ou l'apparition de métastases peut également générer des réponses anxieuses chez le patient (Humphris et al., 2003; Skaali et al., 2009).

La prévalence de l'anxiété chez les patients atteints de cancer est extrêmement variable. Elle varie en fonction des outils d'évaluation, des critères diagnostics ou de la population concernée par les études. Dans une première revue de littérature (Bennett & Badger, 2005), 48% des patients atteints de cancer (quelle que soit la localisation du cancer) souffrent d'anxiété. Si cette proportion paraît importante, d'autres études rapportent que 10 à 20% des patients sont anxieux avant le début des traitements et que 21 à 54% le sont pendant ou après (Manzanera, Lafay, Papet, & Senon, 2003; Stiegelis, Ranchor, & Sanderman, 2004). Plus

¹⁹ La plupart des études rapportées feront référence à l'anxiété-état ou la dépression-état, et non pas aux traits de personnalité.

récemment, une méta-analyse de Mitchell (2010) recense soixante-dix études évaluant l'anxiété chez des patients atteints de cancer. Les principaux résultats rapportent que dans le milieu oncologique, 19,4% des patients souffrent d'un trouble de l'adaptation, dont 10,3% d'un trouble anxieux (Mitchell, 2010). De plus, chez les patients où la maladie se trouve à un stade avancé, une étude retrouve une prévalence des troubles anxieux qui varie de 4,8% (Kadan-Lottick, Vanderwerker, Block, Zhang, & Prigerson, 2005) à 7,6% (Spencer, Nilsson, Wright, Pirl, & Prigerson, 2010). Enfin, les facteurs qui favorisent l'anxiété chez les patients atteints de cancer seraient, un jeune âge et un sexe féminin (Kolva, Rosenfield, Pessin, Breitbart, & Brescia, 2011; Linden & Girgis, 2012; Salvo et al., 2012; Spencer et al., 2010). Cette anxiété serait majorée dans les cas de cancers métastatiques (Spencer et al., 2010; Vodermaier, Linden, MacKenzie, Greig, & Marshall, 2011).

L'anxiété est souvent étudiée de manière conjointe avec la dépression. La « détresse émotionnelle » (de l'anglais « *distress* ») est particulièrement employée dans les études anglo-saxonnes en psycho-oncologie. Holland (1989) définit la détresse émotionnelle comme « une expérience désagréable de nature émotionnelle, psychologique, sociale ou spirituelle qui interfère avec la capacité à faire face aux traitements du cancer. Elle s'étend sur un continuum qui va des sentiments normaux et habituels de vulnérabilité, de tristesse et/ou de peur, pouvant aller jusqu'aux problèmes d'anxiété ou de dépression.

2.2. La dépression chez les patients atteints de cancer

La dépression (du latin « *depressio* », enfoncement) est une notion polysémique. Elle se caractérise par un ensemble de troubles qui sont associés à plusieurs facteurs, biochimiques et psychosociaux (Swendsen & Blatier, 1996, p. 80). La dépression affecte négativement la façon dont nous nous sentons, nous pensons ou agissons et cause d'intenses sentiments de tristesse et/ou de perte d'intérêt envers de quelconques activités (DSM-V). Parmi les symptômes qui la caractérise, se trouve également la perte ou le gain d'appétit (et de poids) ainsi qu'une perte d'énergie ou une intense fatigue (DSM-V). Beck (1988) décrit les sujets souffrant de dépression comme dominés par un sentiment de perte, par une vision négative de la relation qu'il entretient avec le monde. Ces définitions renvoient à la notion de dépression-trait, comme une disposition de l'individu qui définit sa façon d'interagir avec son environnement (Beck & Alford, 1967; Beck, Steer, & Carbin, 1988). Comme pour l'anxiété, nous considérons ici davantage la dépression-état. C'est-à-dire, les idées dépressives résultant d'un diagnostic ou du vécu d'une maladie éprouvante tel que le cancer.

Chez les patients atteints de cancer qui ne présentaient pas de dépression avant leur maladie, elle est difficile à évaluer. En effet, les symptômes de la dépression recouvrent en partie les symptômes fréquemment rencontrés par les patients atteints de cancer : perte de poids, perte d'appétit, manque d'entrain ou d'énergie. Dos Santos et al. (2009) ont mené une étude dans le but d'identifier la comorbidité de fatigue et dépression, présente chez des patients atteints de CCR (N=154). Les résultats montrent une corrélation significative entre ces deux symptômes ($r=0,395$; $p=0,001$), ainsi qu'une comorbidité « fatigue/dépression » présente chez 12,3% d'entre eux. La fatigue était présente chez la totalité des patients déprimés, et la dépression chez 18% des patients fatigués (Dos Santos, Correa de Faria Mota, & De Mattos Pimenta, 2009). Ces résultats rejoignent ceux d'une méta-analyse qui estime à 16,3% la prévalence de la dépression dans la pathologie cancéreuse (Mitchell, 2010).

Si la dépression et la fatigue se recouvrent énormément, beaucoup d'étude étudie de façon conjointe les symptomatologies anxieuses et dépressives chez les patients atteints de cancer.

2.3. Anxiété, dépression et CRF

Depuis une trentaine d'année, un consensus émerge selon lequel la dépression et la fatigue seraient fortement corrélées (Blesch et al., 1991; Okuyama et al., 2008) En 2011, une importante étude recense 3 080 patients guéris d'un cancer et s'intéresse à l'association entre une personnalité de type D²⁰ (« distressed », marquée par affectivité négative et une inhibition sociale) et la qualité de vie dix ans après le diagnostic de cancer (Mols, Thong, de Poll-Franse, Roukema, & Denollet, 2012). Dans leur échantillon, 19 % des patients présentaient une personnalité de type D, et rapportaient significativement un moins bon état fonctionnel, une mauvaise QdV et plus de fatigue ($p<0,001$) par rapport au reste de l'échantillon. De plus, ce sous-échantillon était plus à risque de dépression (44% contre 13% ; $p<0,0001$) et d'anxiété (51% contre 14% ; $p<0,0001$). Bortolon et al. (2013) ont mené une recherche dans le but d'examiner les facteurs à l'origine de la fatigue post-mastectomie. Les résultats indiquent que

²⁰ En référence au premier travaux de Friedman ((H. S. Friedman & Booth-Kewley, 1987; H. S. Friedman & Schustack, 1999) sur la personnalité de type A : conduite caractérisée par une hyperactivité, un sentiment d'urgence, un énervement facile, ou un hyper-investissement professionnel. Ces sujets semblent avoir un risque de maladies cardio-vasculaires (notamment l'insuffisance coronarienne avec un risque d'infarctus du myocarde) multiplié par deux par rapport aux personnalités normales

Les sujets qui ont une personnalité de type B, sont considérés comme les exacts opposés des types A. Plus détendus et une faible propension au stress ou à l'énervement.

Les personnalités de type C sont plus controversées, mais désignent le plus souvent les sujets « passifs » ou « soumis ».

la détresse émotionnelle ($\beta=0,59$; $p<0,001$), la douleur ($\beta=0,23$; $p<0,05$), et la modification de la vigilance ($\beta=0,30$; $p<0,05$) sont associées à la fatigue et expliquent 61% de sa variance (Bortolon et al., 2013). L'anxiété et la dépression viennent donc aggraver la fatigue ressentie par le patient.

Dans les cancers avancés, une récente étude confirme que les problèmes de sommeil et la fatigue sont fortement corrélés à l'anxiété et la dépression (Yennurajalingam et al., 2016). Concernant le CCR, nous retrouvons un ensemble d'étude qui aboutisse aux mêmes conclusions. Ainsi, en 2012, une étude portugaise révèle que les deux principaux prédicteurs d'une CRF sont la dépression (OR=4,2 [1,68-10,39] ; $p=0,002$) et le statut fonctionnel (OR=3,2 [1,37-7,51] ; $p=0,006$). Lorsque ces deux facteurs sont présents, la fatigue est présente chez 80% des patients, alors qu'elle est présente chez seulement 8% des patients si aucun de ces facteurs n'est présent (Mota et al., 2012). Ces résultats sont soutenus par l'étude de Vardy et al. (2014) qui compare des patients atteints de CCR et des sujets sains. Ils montrent que les patients atteints de CCR métastatique rapportent plus de fatigue (68%) que les CCR localisés (52%) et ce significativement par rapport au sujets sains (26% ; $p<0,001$). De plus, les sujets atteints de CCR, et plus précisément ceux dont la maladie est métastatique, rapportent une moins bonne QdV, ainsi que des scores plus élevés d'anxiété et de dépression (Vardy et al., 2014a).

La littérature souligne l'importance d'une détection précoce de ces symptômes chez les patients atteints de CCR, afin de les prendre en charge et ainsi donner des chances au patient d'améliorer sa QdV (Tung et al., 2016b). Les patients atteints de CCR ne constituent donc pas une exception, et les études montrent que l'état anxieux ou dépressif prédisent l'intensité de la CRF, au même titre que les facteurs biomédicaux ou sociodémographiques. Leurs impacts peuvent, d'après notre modèle, être modulés par des variables transactionnelles qui sont entendues comme des ressources personnelles propres au patient.

3. Les ressources du patient

3.1. Le contrôle perçu

3.1.1. Définition

Le concept de contrôle est très hétérogène et recouvre plusieurs idées. Tout d'abord nous prendrons soin de distinguer le lieu de contrôle (Locus Of Control – LOC), le contrôle interne et l'idée d'attribution causale lié à un événement ou une situation.

Le LOC constitue une variable de personnalité qui « concerne le degré de relation causale que les individus établissent entre leurs conduites et/ou leurs caractéristiques personnelles (traits, aptitudes, attitudes) et les renforcements positifs ou négatifs qu'ils reçoivent, c'est-à-dire ce qui leur arrive ou doit leur arriver dans la vie. » (Dubois, 1994, 2009). Plus simplement, il s'agit de spécifier si la personne s'attribue directement les réussites ou échecs qu'elle connaît, ou si ces dernières sont plutôt la conséquence de caractéristiques extérieures comme la chance, le hasard, le destin. Rotter (1966) est le premier à faire la distinction entre, d'une part, les individus qui dans une situation d'apprentissage font dépendre les renforcements de leurs propres comportements, caractéristiques ou capacités (on parle alors de LOC interne), et d'autre part les individus qui perçoivent les renforcements comme échappant à leur comportement et donc comme étant hors de leur contrôle (destin, hasard, on parle de LOC externe).

Le LOC et l'idée d'attribution causale, bien qu'intimement liés, ne doivent pas être confondus. Alors que l'attribution désigne « des explications, des jugements portés *a posteriori* », le concept de LOC concerne « des attentes, des attentes, et des croyances de contrôles formulées *a priori*. » (Dubois, 1994, p.14). Alors que l'attribution renvoie à des questions d'évaluation des causes d'un événement, le LOC renvoi au contrôle de la situation. Concernant l'attribution causale, nous dirons qu'elle est interne lorsque le sujet s'attribue les causes de l'évènement, alors qu'elle sera externe chez une personne pour lequel les causes de l'évènement ne lui seraient pas attribuables.

En 1984, dans leur théorie transactionnelle du stress, Lazarus et Folkman définissent la notion de contrôle perçu comme un « processus de perception qui correspond à l'évaluation par une personne de sa capacité à contrôler une situation qui se révèle particulièrement stressante ». Alors que les théories du LOC l'entendaient comme un facteur dispositionnel (un trait de

personnalité), le modèle intégratif en psychologie de la santé sur lequel nous appuyons notre travail considère le contrôle perçu comme une ressource pour faire face à la maladie et ses exigences. En effet, dans ce modèle le concept de contrôle perçu apparaît comme spécifique et transitoire à la situation, en ce sens il dépendrait à la fois des caractéristiques de l'individu et de celle de la situation (Bruchon-Schweitzer & Boujut, 2014). Dans cette optique, le contrôle perçu consiste à croire que nous disposons de ressources personnelles qui nous permettent d'affronter et de maîtriser un ou des événements.

Le concept de contrôle a été étudié dans le cadre de la santé, et précisément chez les personnes qui ont souffert d'un cancer. A cet effet, il existe des questionnaires permettant d'évaluer le sentiment de contrôle et l'attribution causale des patients vis-à-vis de leur pathologie. Nous présenterons ces outils avant de référencer les études sur l'impact du contrôle sur le CRF.

3.1.2. Mesure du contrôle

La plus connue et la plus utilisée est la MHLCS (Multidimensional Health Locus of Control Scale) élaborée par Wallston et al. (1978) et validée plusieurs fois (Rock, Meyerowitz, Maisto, & Wallston, 1987; Wallston, Stein, & Smith, 1994). Elle est fondée sur un modèle tridimensionnel selon lequel les croyances concernant la santé sont acquises et dépendent (i) des expériences personnelles, (ii) de l'expérience des problèmes de santé d'autrui et (iii) des croyances véhiculées par la culture (Bruchon-Schweitzer & Boujut, p. 450). Ce questionnaire cependant ne constitue pas une mesure adéquate dans le cas des personnes atteintes d'un cancer. En effet, certains items de ce questionnaire ne seraient pas pertinents (« si je tombe malade... » ou « je maîtrise ma santé ») comme le souligne Bruchon-Schweitzer et Boujut dans leur ouvrage (2014).

La CLCS (pour Cancer Locus of Control Scale) élaborée par Pruyne et ses collègues en 1988, fût élaborée spécifiquement pour les patients atteints de cancer. Ces trois facteurs sont (i) la perception d'un contrôle interne concernant l'évolution de la maladie, (ii) l'attribution causale interne de la survenue de la maladie et (iii) le contrôle religieux (Pruyne et al., 1988). Cette échelle est intéressante dans le cadre de ce travail de thèse puisqu'elle a été validée en français (Cousson-Gelie, Irachabal, Bruchon-Schweitzer, Dilhuydy, & Lakdja, 2005).

Les échelles de contrôle dites spécifiques sont généralement mieux adaptées à l'évaluation des croyances de contrôle de la maladie, plutôt que les échelles générales (Bruchon-Schweitzer & Boujut, 2014, p. 452). En effet, s'adapter à la maladie est avant tout déterminé par la maladie elle-même. Nous contrôlons plus facilement de façon interne les maladies chroniques, tels qu'un asthme ou un diabète, car notre comportement quotidien doit s'adapter à cette condition. Mais en-est-il de même pour une maladie comme le cancer ?

3.1.3. Contrôle et cancer

Le contrôle a été étudié dans de nombreux contextes, il est désigné comme une transaction spécifique entre l'individu et un événement complexe. Dans le cadre du cancer, la situation peut se révéler totalement incontrôlable à l'annonce du diagnostic mais les perceptions de contrôle évoluent à mesure que le patient met en place des stratégies d'adaptation.

Berckman et Austin (1993) ont étudié l'attribution causale, le contrôle perçu et l'ajustement à la maladie chez 61 patients atteints de cancer du poumon. L'attribution était significativement corrélée au contrôle (et inversement), mais seules les attributions causales (interne et externe) influent négativement sur l'ajustement à la maladie (Berckman & Austin, 1993). Plus récemment, une étude s'est intéressée à l'impact du contrôle perçu sur l'évolution de la détresse émotionnelle chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (Bárez, Blasco, Fernández-Castro, & Viladrich, 2009). Cent-une femmes ont été interrogées après leur chirurgie mammaire puis à 1, 3, 6 et 12 mois post-chirurgie. Les résultats indiquent que l'augmentation du contrôle perçu est corrélée à la diminution de la détresse émotionnelle. Ceci implique que le contrôle perçu constitue une ressource pour les patientes pour faire face à la détresse éprouvée associée à leur maladie, et qu'une évolution de la détresse s'explique par un niveau initial de contrôle perçu faible, le définissant ainsi comme un déterminant de l'ajustement à la maladie (Bárez et al., 2009).

Dans le but de comprendre au mieux le diagnostic et d'y faire face, les patients atteints de cancer développent des croyances envers les causes de leur maladie et celles-ci peuvent avoir un impact sur l'ajustement psychosocial. Suivant ce raisonnement, Ferrucci et al. (2011) interrogent 775 patients en moyenne 18 mois après leur diagnostic de cancer. Plus précisément, les auteurs se sont penchés sur deux questions : « Avez-vous déjà pensé « pourquoi moi ? » », et « Pourquoi/pour quelles raisons avez-vous eu un cancer ? ». Chez 78% d'entre eux, plusieurs causes ont été mentionnées dont les principales reflétaient leur style de vie (38,6%, prises

d'hormones, ou choix diététique par exemple), des facteurs biologiques (35,3%, l'hérédité souvent), ou encore des éléments environnementaux (23,9%, l'environnement global, les toxines ou les risques liés à l'emploi). Quant à la question « pourquoi moi ? », elle fût complétée par 47,5% d'entre eux et concernait davantage les plus jeunes (Ferrucci et al., 2011).

Pedersen et al., (2012) ont eux aussi étudié l'attribution causale et son lien avec la peur de la récurrence. Trois-cent seize patients en rémission de leur cancer des testicules ont été interrogés et les résultats révèlent une association significative entre la peur de la récurrence et le fait d'attribuer les causes de sa maladie au stress (OR=2,35[1,23-4,49] ; $p=0,01$). Les auteurs expliquent leurs résultats en émettant l'idée selon laquelle : le fait d'attribuer les causes de la maladie à un facteur perçu comme étant incontrôlable (externe) pourrait venir améliorer la situation en pointant du doigt les facteurs responsables (déculpabiliser), ce qui en retour permettrait de gagner du contrôle dessus (Pedersen, Rossen, Olesen, von der Maase, & Vedsted, 2012).

Lors de l'élaboration de leur échelle de contrôle spécifique, Pruyn et al. (1988) ont mis en avant trois dimensions que sont le contrôle interne sur l'évolution de la maladie, l'attribution des causes de la maladie et le contrôle religieux. Il s'avère que dans les études portant sur ces trois dimensions, les patients qui ont un bon contrôle interne sur l'évolution de la maladie présentent moins de douleurs et moins de troubles émotionnels (Pruyn et al., 1988; Watson, Pruyn, Greer, & van den Borne, 1990). En revanche, les résultats sur le contrôle religieux semblent moins consistants. Cousson-Gélie et al. (2005) montrent que le contrôle religieux, évalué chez 75 femmes atteintes de cancer du sein, était associé à un moindre stress perçu. Cependant, il s'agit de différencier ce qui constitue un soutien de la part de Dieu, de ce qui constitue une culpabilité liée à la religion. Dans ce sens, les résultats d'une étude transversale rapportent que les patients qui attribuent leur maladie à la colère de Dieu présentent de ce fait de faible niveau de QdV (Gall, 2004).

Certains travaux de recherche ont tenté d'étudier le contrôle et son évolution. Ranchor et al. (2010) l'ont évalué avant le diagnostic puis trois fois pendant la première année suivant le diagnostic, à deux, six et douze mois. Les résultats obtenus auprès de 99 patients montrent une diminution du contrôle perçu associé à une augmentation de la détresse (Ranchor et al., 2010). De plus, un contrôle perçu maintenu à un niveau constant entraîne une diminution de la détresse uniquement chez les patientes traitées par chimiothérapie (Henselmans, Sanderman, Baas, Smink, & Ranchor, 2009).

En 2014, Cousson-Gélie et al. tentent d'approfondir le sujet du contrôle religieux et ses différentes associations avec des variables psychosociales. Bien que l'échantillon de 117 femmes atteintes de cancer du sein présente des niveaux faibles de contrôle religieux, les résultats montrent que le contrôle religieux diminue au cours de la première année suivant le diagnostic et corrobore les résultats concernant l'évolution du contrôle perçu identifié par Ranchor et al. (2010). De plus, le maintien ou l'augmentation d'un contrôle religieux pendant la maladie entraîne une amélioration de la QdV, une diminution des douleurs mais également une réduction de la fatigue associée au cancer (Cousson-Gélie, 2014).

La même année, une étude portant sur des femmes indonésiennes s'est intéressée au contrôle spécifique à la maladie, en comparant des patientes suivies pour un cancer du sein (N=120) et des femmes issues de la population générale (N=122) (Iskandarsyah, de Klerk, Suardi, Sadarjoen, & Passchier, 2014). Les résultats indiquent des différences significatives, avec un contrôle interne plus élevé dans la population générale, contrairement aux patientes qui rapportent davantage de contrôle externe. De plus, un haut niveau de contrôle religieux est associé à des scores élevés d'anxiété ($\beta=0,21, p<0,05$). En revanche, aucune dimension ne serait associée à la dépression (Iskandarsyah et al., 2014).

Plus récemment, Brown et al. (2017) dans leur article « Nothing left to chance ? » s'interroge sur l'association du contrôle et de la QdV chez les patients en phase terminale de cancer. Sur les 100 patients interrogés, des scores élevés à la dimension « chance » de l'échelle de LOC de Levenson (Levenson, 1974; Sapp & Harrod, 1993), soit un contrôle externe, sont associés à une réduction de la QdV (FACT-G ; Cella et al., 1993) ($p<0,001$), à l'augmentation des scores d'anxiété-dépression sur l'HADS²¹ ($p<0,01$), mais également à la perte de sens et d'espoir, mesurés par l'inventaire d'espoir de Herth (Herth, 1992). Ces résultats sont soutenus par Dumalaon-Canaria et al. (2018).

L'ensemble de ces études montre que le contrôle perçu est une variable d'intérêt lorsque nous étudions l'ajustement à la maladie. La plupart des études montre son rôle bénéfique sur la QdV des patients (Brown et al., 2017; Cousson-Gélie, 2014; Gall, 2004), et son rôle protecteur vis-à-vis de la détresse émotionnelle (Iskandarsyah et al., 2014; Ranchor et al., 2010). Puisque nous avons montré que la fatigue et la QdV sont intimement liées chez les patients atteints de cancer (Färkkilä et al., 2014; Grimmer et al., 2011; Gupta et al., 2007), et qu'une détresse

²¹ HADS pour Hospital and Anxiety Depression Scale (Zigmond & Snaith, 1983)

émotionnelle pouvait être associée à ces deux variables (Cramp & Byron-Daniel, 2012; Jacobsen, Andrykowski, & Thors, 2004; G. E. Miller et al., 2008; Neil, Klika, Garland, McKenzie, & Campbell, 2013; Stone, Richards, A'Hern, & Hardy, 2001; Winters-Stone et al., 2008), nous pouvons dès lors penser qu'une association existe entre le contrôle perçu et la CRF.

3.1.4. Contrôle et CRF

Stone et al. (2000) rapportent, dans leur étude transversale, que près de la moitié des patients fatigués estiment qu'ils doivent vivre avec leur fatigue. Parmi eux, 22% seulement estiment qu'ils peuvent la contrôler. Ces résultats suggèrent que le sentiment de manquer de contrôle pourrait augmenter la fatigue des patients (Stone et al., 2000). L'étude de Corbett et al. (2016) soutient ces résultats, les patients interrogés déclarent une fatigue vécue comme étant « totalement incontrôlable » (Corbett, Walsh, Groarke, Moss-Morris, & McGuire, 2016). Chez des femmes qui ont survécu à un cancer du sein, il a été démontré que des scores élevés de fatigue sont corrélés à une plus grande détresse psychologique, mais également à un faible sentiment de contrôle (Servaes et al., 2002). Concernant le contrôle religieux, Cousson-Gélie et al. (2005) qui montraient une association avec la fatigue, révèlent en effet que 4% des variations obtenues sur les scores de fatigue des patientes interrogées, s'expliquerait par l'évolution du contrôle religieux. La même année, une étude démontre qu'un faible contrôle perçu est associé à une plus grande intensité des symptômes, parmi lesquels se trouve la fatigue (Donovan & Ward, 2005). Une fatigue persistante après la fin des traitements pourrait alors s'expliquer par un faible sentiment de contrôle, comme l'avance Servaes et al. (2006).

Siegel, Lekas et Maheshwari (2012) étudient l'attribution causale chez des patients dont le cancer se présente à un stade avancé. Ils étudient plus spécifiquement l'attribution causale relative à la fatigue des patients et tentent de comprendre comment cette attribution impacte leur façon de faire face à la fatigue. Trente-cinq patients âgés de plus de cinquante-cinq ans ont été rencontrés lors d'entretiens qualitatifs. Les résultats indiquent que la cause de leur fatigue est principalement le fait des traitements du cancer, et que cette simple attribution génère moins de fatigue que lorsque les patients évoquent de multiples causes (telles que leur âge, la maladie elle-même, les problèmes de sommeil ou encore le surmenage). De plus, les patients qui refusent de lier la sévérité de la maladie à leur fatigue (soit une attribution externe), apparaissent plus motivés pour rationaliser, discuter (avec le médecin) ou encore minimiser la plupart de leurs symptômes liés au cancer et ses traitements (Siegel, Lekas, & Maheshwari, 2012).

Si nous nous penchons sur les patients atteints de cancer colorectal, la littérature ne fournit aucune recherche sur le contrôle perçu et/ou l'attribution causale dans cette population. Les patients atteints de CCR, qui plus est métastatiques, doivent faire face à une maladie avancée. L'annonce d'une évolution, d'une récurrence ou de métastase replonge le patient dans l'annonce d'un diagnostic, pour lequel le patient doit une nouvelle fois évaluer la situation. Puisque le contrôle évolue, que se passe-t-il chez ces patients dont le pronostic est aggravé ? Existe-t-il des changements au niveau de l'attribution causale ? En effet, le patient qui se demandait « pourquoi moi ? » (Ferrucci et al., 2011), peut se poser la question « pourquoi moi, encore ? ». Au niveau du contrôle perçu, peut-être n'a-t-il plus la force de croire en ses capacités ? Ou peut-être n'a-t-il plus foi en son médecin ? Toutes ces questions restent en suspens au regard de la littérature actuelle. Un contrôle externe peut impliquer de se tourner vers les autres, et le soutien social constitue une ressource clé pour faire face aux difficultés de la maladie. Il sera donc présenté dans ce travail comme une éventuelle ressource au symptôme de fatigue.

3.2. Le soutien social

3.2.1. Définition

Le soutien social est devenu un concept extrêmement populaire dans les années 1970, et plusieurs disciplines se sont penchées sur cette notion (Bruchon-Schweitzer & Boujut, 2014, p. 457). Même si dans le langage commun, il s'agit d'un concept compréhensible, il n'est pas inutile d'en définir les contours précis avant d'en expliquer les effets sur la santé. Le soutien social comprend au moins trois notions différentes et pour le moins spécifiques qui sont :

- Le réseau social : aussi dénommé intégration sociale.
- Le soutien social reçu : quantité effective de soutien reçu.
- Le soutien social perçu : plus qualitatif que les deux autres.

Le réseau social ou l'intégration sociale représente « le nombre de relations sociales qu'un individu a établies avec autrui, la fréquence des contacts sociaux effectifs avec ces personnes et l'intensité de ces liens » (Barrera, 1986). En psychologie de la santé, nous parlons le plus souvent des deux derniers. House en 1981 tente une catégorisation du soutien social reçu

et en distingue quatre types : (i) le soutien social émotionnel (en termes de disponibilité et de satisfaction de la part d'autrui par exemple), (ii) le soutien social d'estime (pour rassurer par rapport aux compétences qui peut être donné par les parents par exemple), (iii) le soutien informatif (conseils, suggestions) et (iv) le soutien matériel (prêt d'argent par exemple).

Le soutien social perçu quant à lui se définit comme « l'impact subjectif de l'aide apportée par l'entourage d'un individu » mais également par le fait que celui-ci « estime que ses besoins et ses attentes (en termes de soutien) sont satisfaisants » (Procidano & Heller, 1983). Ce type de soutien désigne une transaction perçue par l'intéressé (Bruchon-Sweitzer, 2002) et se subdivise en deux catégories que sont la disponibilité du soutien et la satisfaction qui en découle. Le soutien social perçu est ainsi cohérent dans le modèle théorique choisi, il implique une évaluation des exigences de la situation ainsi qu'une évaluation des ressources disponibles (Bruchon-Schweitzer & Boujut, p. 460). Dès lors, un soutien social n'est satisfaisant que s'il est en adéquation « par rapport aux attentes et aux besoins » du patient (Sarason, Levine, Basham, & Sarason, 1983).

Pour Cohen & McKay (1984), le soutien social représentait déjà une ressource psychologique. Il regroupe les perceptions d'un individu sur la qualité de ses relations sociales, insistant sur l'aspect qualitatif plutôt que quantitatif du soutien (Cohen & McKay, 1984). Très vite, le soutien social devient un concept multidimensionnel (Coyne & Downey, 1991) dont les composantes ont plusieurs fois été définies (Barrera, 1986; Sarason et al., 1983; Streeter & Franklin, 1992; Vaux, 1988). Ces différentes conceptions ont conduit à différents outils d'évaluation, nous en présenterons les plus courants ci-après.

3.2.2. Mesure du soutien social

Il existe plusieurs instruments qui permettent d'appréhender le soutien social reçu et perçu d'un individu. Si nous adoptons une conception fonctionnelle du soutien social, il est défini comme l'aide spontanée que les individus reçoivent de la part de leur proche (Barrera & Ainlay, 1983, dans Bruchon-Schweitzer & Boujut, 2014, p. 462).

Dans le domaine de la psycho-oncologie, les chercheurs favorisent les outils de mesure génériques. Le questionnaire le plus utilisé à l'échelle internationale est le Social Support Questionnaire (SSQ). Cet outil existe en deux versions, la première en 27 items (Sarason et al.,

1983) et une seconde en 6 items (Sarason, Sarason, Shearin, & Pierce, 1987). Il recouvre deux dimensions du soutien social perçu : la disponibilité et la satisfaction. Ce questionnaire a été traduit et validé dans sa version courte en français sur 348 adultes (Rascle et al., 1997; Rascle, Bruchon-Schweitzer, & Sarason, 2005). Un second instrument couramment utilisé en psycho-oncologie est la Multidimensional Scale of Perceived Social Support (MSPSS) de Zimet, Dahlem, Zimet et Farley (1988). Cet outil se présente en 12 items qui mesure le niveau de soutien social provenant de trois sources différentes : la famille, les amis, et un autrui significatif. Il a été validé en français, mais sur une population de femme en situation de post-partum (Denis, Callahan, & Bouvard, 2015).

D'autres auteurs choisissent de s'intéresser uniquement à la source du soutien dans le contexte de la maladie. Northouse développe en 1988 le Social Support Questionnaire (SSQ), à ne pas confondre avec celui de Sarason et al. (1983). Il s'agit ici d'un auto-questionnaire composé de huit items qui mesure le soutien social perçu et implique les cinq sources suivantes : conjoint, famille, amis, infirmières, et médecins (Northouse, 1988). Plus tard, le MOS-Social Support Survey (MOS-SSS) développé par Sherbourne et Stewart (1991) permet également d'évaluer la disponibilité de quatre types de soutien : soutien émotionnel/informatif, soutien instrumental, soutien affectif et les interactions de soutien positives (Sherbourne & Stewart, 1991). Il en existe une version franco-canadienne (Anderson, Bilodeau, Deshaies, Gilbert, & Jobin, 2005). Enfin, Ingram, Betz, Mindes, Schmitt et Smith (2001) développent l'Unsupportive Social Interactions Inventory (USII), un questionnaire composé de 24 items repartis en quatre facteurs : la distance, la critique, la minimisation et la maladresse.

Segrestan et al. (2006), qui constate le manque d'outil validé en français, a développé un outil spécifique au cancer qui prend en compte les différents types de soutien reçu ou perçu par les patients, ainsi qu'une autre dimension importante qui mesure les sources de soutien. C'est le questionnaire de soutien social spécifique associé au cancer (QSSSC). Ce questionnaire à 20 items évalue (i) l'intensité du comportement, (ii) le degré de satisfaction/insatisfaction et (iii) les source(s) du soutien (Segrestan, Rascle, Cousson-Gelie, & Trouette, 2006). Les sources du soutien concernent le conjoint/partenaire, les enfants, les parents/beaux-parents, les frères/sœurs, les amis, les connaissances, mais également le personnel soignant.

L'ensemble de ces questionnaires permet d'appréhender de manière optimale le soutien et sont utilisés dans les recherches en psycho-oncologie.

3.2.3. Soutien social et cancer

Au début des années 90, soit à l'aube de la recherche en Psychologie de la Santé, le soutien social est défini comme une variable « tampon » qui induirait des effets défensifs et bienfaiteurs contre des situations anxiogènes (Cutrona & Russell, 1990). Cette idée conforte celle selon laquelle le soutien social peut constituer une ressource chez l'individu confronté à une situation complexe. Dans le cadre de la santé, le soutien social revêt une importance particulière. Dans ce champ de recherche, nous retrouvons d'ailleurs une autre dimension de soutien qu'est « le soutien négatif ». Il est généralement associé à une maladresse venant des proches, l'éloignement de proche, un manque de soutien informatif de la part des professionnels de santé, ou encore un soutien informatif non souhaité (Dunkel-Schetter, 1984; Lepore & Revenson, 2007; Segrestan-Crouzet, 2010).

Dans une pathologie tel que le cancer, percevoir un soutien social comme « satisfaisant » semble primordial, puisqu'il permettrait de mieux affronter la maladie. En effet, dans la littérature, il a été largement trouvé qu'un soutien social satisfaisant est associé à une meilleure qualité de vie, une faible anxiété et une baisse de la dépression (Mehnert, Lehmann, Graefen, Huland, & Koch, 2009; Pinar, Okdem, Buyukgonenc, & Ayhan, 2012; Zhou et al., 2010). Si nous nous intéressons au type de soutien reçu par les patients atteints de cancer, il est rapporté que celui provenant des proches ou du personnel soignant a une influence sur le vécu de la maladie, mais que cela dépend du type de relation qu'entretient le patient avec cette personne (Pierce, Sarason, & Sarason, 1991).

Si nous nous intéressons aux études longitudinales, les résultats montrent que la quantité de soutien social perçu diminue significativement au cours du temps, et ce dès la première année après le diagnostic (Arora, Rutten, Gustafson, Moser, & Hawkins, 2007; Bloom, Stewart, Chang, & Banks, 2004; Fong, Scarapicchia, McDonough, Wrosch, & Sabiston, 2017). Si le soutien social tend à diminuer, alors que le patient s'engage dans la maladie et les traitements, nous pouvons supposer que cela impactera négativement l'adaptation du patient (réduction de sa QdV par exemple et/ou autres indicateurs de santé). Celui-ci pourra notamment ressentir plus d'anxiété, une humeur dépressive plus marquée, mais aussi rapporter une moindre QdV et une fatigue de plus en plus importante.

3.2.4. *Soutien social et CRF*

Concernant le soutien social et la fatigue, il est plus difficile de trouver des études spécifiques sur le sujet. Ceci s'explique du fait que la fatigue ne constitue pas une variable d'intérêt principale dans les études en psycho-oncologie (à l'inverse de la QdV), mais aussi parce que le soutien social n'est pas toujours évalué de façon systématique et standardisée.

Soares et al. (2003) ont analysé l'influence de plusieurs formes de soutien social (affectif, émotionnel, matériel, informatif, le réseau social et les interactions sociales) sur la fatigue chez des patients atteints de cancer. Les résultats rapportent qu'un soutien social de type émotionnel ou informatif entraînerait une baisse de la fatigue générale et physique (Soares, 2003). Réciproquement, l'étude de Boeding et al. (2014) s'est intéressée au soutien social dans la dyade conjoint-patiente et montre que les patientes qui rapportaient une fatigue importante au cours de la journée recevaient davantage de soutien social de la part de leur conjoint. Enfin, une autre étude s'est intéressée aux associations entre des facteurs psycho-sociaux et la fatigue chez des patients atteints de cancer, parmi lesquels était également évalué le soutien social (Peters, Goedendorp, Verhagen, van der Graaf, & Bleijenberg, 2014). Plus précisément, les auteurs ont étudié la différence entre le soutien social reçu par le patient et le soutien social attendu, c'est-à-dire la différence entre ce que le patient « attend » en termes de soutien (ses besoins) et ce qu'il reçoit effectivement. Les résultats montrent une association significative entre un soutien social perçu insuffisant et une fatigue plus importante chez les patients (Peters et al., 2014).

Malheureusement, aucune étude, à notre connaissance ne s'est intéressée à l'action du soutien social sur la fatigue chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique. Nous retenons néanmoins qu'il peut impacter le niveau de la fatigue des patients. Il semble donc important de le prendre en compte, au même titre que les autres variables ressources explicitées par le modèle TIM, dont la dernière se rapporte au concept de *Coping*.

3.3. Les stratégies de coping

3.3.1. Définitions

De l'anglais « *to cope* » (faire face), le coping est défini par Lazarus et Folkman (1984) comme « l'ensemble des efforts cognitifs et comportementaux constamment changeants, mis en place par l'individu pour faire face aux exigences spécifiques internes et/ou externes qui sont évaluées comme consommant ou excédant ses ressources ». Le « coping » n'a pas d'équivalent en français mais se trouve derrière les terminologies de « stratégies d'ajustement » ou « d'adaptation » (Paulhan, 1994). Plus simplement, ce concept rend compte de la façon dont un individu, confronté à une situation menaçante, évalue ses ressources personnelles et développe des réactions (cognitivo-comportementales ou émotionnelles) qui lui permettent d'y faire face. Cette notion de coping est communément admise (Tennen, Affleck, Armeli, & Carney, 2000).

A l'origine, Lazarus et Folkman (1984) distinguent deux types de stratégies de coping : le coping centré sur le problème et le coping centré sur l'émotion. Le premier correspond à l'établissement d'un plan d'action, c'est-à-dire à une confrontation directe au problème dans le but de le résoudre. C'est un coping « actif » qui rend compte de la façon dont l'individu prend les choses en main. Le deuxième, centré sur l'émotion, a pour objectif de réguler ou diminuer la charge émotionnelle provoquée par la situation. Pour Lazarus et Folkman (1984), ces deux stratégies ne s'opposent pas et peuvent être simultanées. Ces deux types de coping décrivent les fonctions de régulation émotionnelle et de résolution du problème, qui représente un ensemble de réactions (conscientes ou non) que le sujet met en place pour s'ajuster à un événement qui menace son équilibre vital.

Une dizaine d'années plus tard, une troisième stratégie fût décrite : la recherche de soutien social. Elle correspond aux efforts entrepris par le sujet pour obtenir de la sympathie ou l'aide d'autrui (Greenglass, 1993; Litman, 2006; Moos & Holahan, 2003). Cette idée est soutenue par Bruchon-Schweitzer (2002) la définissant comme une véritable stratégie qu'il faut distinguer des deux autres. Si nous nous intéressons aux aspects salutogènes ou pathogènes de l'une ou l'autre de ces stratégies, il apparaît premièrement que le coping centré sur le problème serait plus adéquat dans le cas de situation contrôlables, tandis ce que le coping centré sur l'émotion serait plus adéquat lorsque la situation serait jugée incontrôlable (Fisher & Tarquinio, 2006).

Au regard des différents aspects du coping et de leurs différents impacts sur la situation envisagée, il semble important de développer des questionnaires ou échelles qui tiennent compte de ces différences. Nous présenterons succinctement ces outils ci-dessous.

3.3.2. Mesures des stratégies de coping

Il existe plusieurs outils d'évaluation du coping, notamment puisqu'il existe différentes façons de le définir. Le coping comprend des réponses émotionnelles, cognitives et comportementales (Bruchon-Schweitzer & Boujut, 2014, p. 481) et les questionnaires doivent recouvrir chacune de ces dimensions.

Une des échelles les plus utilisées est la Brief-COPE (Carver, 1997; Carver, Scheier, & Weintraub, 1989). Elle est issue du COPE, mais constitue une version abrégée en quatorze dimensions chacune composées de deux items. Les dimensions se rattachent essentiellement aux notions de coping centré sur le problème et centré sur l'émotion. De plus, ce questionnaire a été validé en français (Muller & Spitz, 2003). Le questionnaire MAC (Greer & Watson, 1987), pour Mental Adjustment to Cancer, se retrouve également dans les recherches en oncologie. Il évalue différentes stratégies de coping spécifiquement mises en place dans un contexte tel que le cancer (esprit combatif, fatalisme, impuissance/désespoir, évitement cognitif et préoccupation anxieuse). Cependant, si nous reprenons la théorie transactionnelle du stress (Lazarus et Folkman, 1984) sur laquelle repose notre cadre théorique, nous retrouvons une échelle développée par les auteurs en question : la Way of Coping Checklist (WCC).

La WCC comprend les deux fonctions du coping qui seraient de résoudre les problèmes et réguler ses émotions (Folkman & Lazarus, 1985; Lazarus & Folkman, 1984; Lazarus, Kanner, & Folkman, 1980). Cette échelle a été révisée (Vitaliano, Russo, Carr, Maiuro, & Becker, 1985) puis validée en français (Cousson-Gélie et al., 2010a). Cette échelle française a le mérite d'être utilisée dans les recherches en cancérologie (Cousson-Gélie, Irachabal, Bruchon-Schweitzer, Dilhuydy, & Lakdja, 2005; Merckaert Isabelle et al., 2010; Segrestan-Crouzet, 2010), ainsi que d'avoir été validée sur une population de patients atteints de cancer (Cousson-Gélie et al., 2010b). Cette dernière version retrouve trois dimensions que sont le coping centré sur le problème, le coping centré sur l'émotion et la recherche de soutien social, en proposant une version abrégée de 21 items.

Les stratégies de coping sont particulièrement étudiées dans le cadre du cancer, où le diagnostic est considéré comme événement stressant, tout comme l'ensemble de la maladie et ses traitements génèrent un stress quotidien. Depuis une trentaine d'année, de nombreuses études ont évalué les stratégies de coping chez des patients atteints de cancer (Classen, Koopman, Angell, & Spiegel, 1996; Khalili, Farajzadegan, Mokarian, & Bahrami, 2013; Petticrew, Bell, & Hunter, 2002; Stanton, Danoff-burg, & Huggins, 2002).

3.3.3. Stratégies de Coping et Cancer

Les études en cancérologie ont tendance à opposer les différentes stratégies de coping bien que Lazarus et Folkman (1984) les aient définies comme conjointes et pertinentes dans une même situation. Cette opposition résulterait du fait que l'efficacité de ces stratégies ne serait pas la même. A titre d'exemple, certaines études montrent que l'évitement serait associé à un mauvais ajustement émotionnel chez des patientes porteuses d'un cancer du sein (Khalili et al., 2013; Manne et al., 1994; Spiegel & Blood, 1983). Tout en reprenant les stratégies présentées ci-dessus, les consensus retrouvés dans la littérature (Cousson-Gelie, 2000) sont les suivants :

(i) Le coping centré sur le problème est généralement associé à un meilleur ajustement ainsi qu'une meilleure QdV (Carver et al., 1993; Ferrero, Barreto, & Toledo, 1994; Lavery & Clarke, 1996).

(ii) Le coping centré sur l'émotion est plutôt considéré comme dysfonctionnel. Cousson-gélie (2000) rapporte que dans neuf études sur 10, cette stratégie entraîne des problèmes émotionnels et une inquiétude envers la maladie, et l'évitement serait responsable d'un mauvais ajustement (Carver et al., 1993; Lavery & Clarke, 1996).

(iii) Enfin, l'impuissance/désespoir serait fortement corrélée à une évolution défavorable de la maladie et des niveaux élevés de détresse chez les patientes (Bruchon-Schweitzer et al., 1998).

Khalili et al. (2013), soutiennent ces résultats et montrent que le coping centré sur l'émotion serait lié à un dysfonctionnement émotionnel ainsi qu'une qualité de vie altérée chez des patientes atteints de cancer du sein. Cependant, l'aspect fonctionnel des stratégies ne permet pas un consensus marqué. Manne et al. (1994) montraient par exemple que les stratégies « actives » ne seraient pas toujours protectrices dans le cadre du cancer. Plus récemment, une étude égyptienne montrait que le coping centré sur l'émotion entraînait une bonne qualité de

vie et une baisse de l'anxiété chez des patientes en phase terminale d'un cancer du sein (Elshestawy, Abo-Elez, Ashour, Farouk, & Zaafarany, 2014). Cette dernière étude argumente ses résultats en mettant en avant le coping religieux comme bénéfique. Pour ces femmes, Dieu aurait choisi ce chemin pour elles et leur foi les aiderait à faire face. L'usage d'une stratégie de coping varie en fonction de l'utilité de celle-ci.

Comme pour chacune des variables étudiées, leur impact est fortement dépendant du contexte général. Les stratégies mises en place vont donc être fonction de la localisation, du vécu du patient et de l'importance de ces effets secondaires. Qu'en-est-il de l'effet des stratégies de coping sur la sévérité de la fatigue ?

3.3.4. Stratégies de coping et CRF

Certains auteurs utilisent d'autres termes et évoquent des stratégies de coping en fonction de l'attention que le sujet porte à la situation : stratégies vigilantes ou stratégies évitantes. D'autres qualifient également le coping d'actif ou de passif. Par exemple, les patients qui utilisent la réinterprétation positive et la résolution de problème ressentent moins de fatigue que les autres (Roesch et al., 2005). Ici la réinterprétation positive est une stratégie de coping active centrée sur l'émotion qui s'avère être adaptée. Ces résultats corroborent les résultats d'une étude précédente qui montrait une réduction de la fatigue grâce à l'utilisation d'un coping ressource (Ahlberg, Ekman, & Gaston-Johansson, 2004). Ces résultats peuvent également s'appliquer chez des patients en rémission. Effectivement, une étude sur des hommes en rémission d'un cancer des testicules montre que ceux qui utilisent un coping passif/évitant rapportent des scores de fatigue mentale et physique significativement plus élevés comparé aux patients utilisant des stratégies actives (Rutskij et al., 2010). Lee et al. (2008) montrent que les stratégies de coping les plus utilisées et les plus efficaces chez 101 patients atteints d'un cancer du poumon pour faire face à leur fatigue (pendant leur chimiothérapie) sont : faire de l'exercice, dormir et se dire que la fatigue peut être surmontée. En effet, 85% des patients indiquent que leur fatigue est soulagée lorsqu'ils passent plus de temps au lit ou lorsqu'ils font la sieste. En revanche, les techniques de distractions n'ont que peu d'efficacité dans cette étude (Lee, Tsai, Lai, & Tsai, 2008)

Modlińska et al. (2014) ont mené une étude sur les stratégies de coping et la fatigue chez 51 patients en stade terminal d'un cancer. La majorité des patients de cette étude utilisent des stratégies de coping peu adaptatives comme les préoccupations anxieuses, l'évitement, le fatalisme ou encore l'impuissance /désespoir. Certains ont également un esprit combatif mais dans une moindre mesure. Les résultats indiquent que les patients qui utilisent le fatalisme ou l'impuissance/désespoir ont des niveaux élevés de fatigue et il existe également une corrélation positive significative entre le style impuissance/désespoir et le niveau de fatigue ressenti les dernières 24 heures. Au contraire, on observe une corrélation significative négative entre l'esprit combatif et le niveau de fatigue, ce qui signifie que les patients ayant un esprit combatif voient leur niveau de fatigue diminuer (Modlińska, Kowalik, Buss, Janiszewska, & Lichodziejewska-Niemierko, 2014). Cependant, dans une étude de Gélinas et Fillion (2004), même si les stratégies de coping passives sont associées à une plus forte fatigue, 41% de la variance de la fatigue persistante est expliquée tant par des stratégies de coping actives que passives. Pour aller plus loin, l'étude de Broeckel (1998) montre que la dramatisation²² de la fatigue permettait d'expliquer 14% de la variance de son intensité après une chimiothérapie (Broeckel, Jacobsen, Horton, Balducci, & Lyman, 1998). Ces résultats sont soutenus quelques années plus tard concernant la radiothérapie (Jacobsen, Garland, et al., 2004).

Toutefois, les résultats en faveur d'un coping actif ne doivent pas amener à penser que le coping centré sur l'émotion présente des effets délétères sur la fatigue. En effet, cela n'est pas retrouvé de façon consensuelle dans les études. Dans ce sens, Roesch et al. (2005) montrent que l'utilisation d'un coping centré sur l'émotion est associée à moins de fatigue physique. Ici, les auteurs différencient le coping-évitement (délétère sur l'ajustement global), du coping centré sur l'émotion qu'ils interprètent comme de la réinterprétation positive. D'autres études retrouvent ces associations chez des patients atteints de cancers qui utiliseraient des stratégies cognitives pour gérer leur CRF comme le fait de se dire que la fatigue peut être surmontée, le fait de dormir ou encore le fait d'en discuter. Et ces stratégies se révèlent efficaces pour ces patients-là (Lee et al., 2008; Ream, Richardson, & Alexander-Dann, 2002).

En 2005, Reuter montre que l'évitement cognitif et la réévaluation positive ne sont pas associés à la fatigue. Ses résultats ne montrent également aucune association entre le coping-émotion dit « fatalisme/évitement » et la fatigue (Reuter et al., 2005). Le coping centré sur l'émotion n'est donc pas associé à l'intensité de la CRF, et l'association entre le style de coping et la fatigue associée au cancer reste donc à éclaircir. Pour conclure, même si toutes ces études

²² La dramatisation est ici expliquée comme un processus cognitif de manque de confiance et d'attente de résultats négatifs (Sullivan & D'Eon, 1990).

montrent qu'il existe effectivement un lien entre l'utilisation des stratégies de coping et la fatigue associée au cancer, il est important de préciser qu'il n'existe pas de stratégie plus efficace qu'une autre. C'est ce que Lazarus & Folkman (1984) précisaient : « une stratégie de coping est efficace ou fonctionnelle si elle permet à l'individu de maîtriser la situation stressante et/ou de diminuer son impact sur son bien-être physique et psychique ».

Le manque de résultats robustes s'explique dans la manière de concevoir le coping, de l'évaluer mais également du contexte auquel son évaluation se rattache. En règle générale, les variables transactionnelles sont moins étudiées ou prises en compte que les variables dispositionnelles. Il n'est donc pas inattendu d'avoir moins de consensus sur les effets ressources de ces variables. Si elles sont entendues comme l'adaptation du sujet face à la situation donnée, ici la fatigue, nous pouvons penser que des mauvaises stratégies de coping auront d'une part un effet sur la sévérité de la fatigue, mais également sur son évolution.

Force est de constater que les études portant sur les variables ressources, en plus d'être peu nombreuses, n'évaluent leurs effets sur la fatigue qu'à un temps donné lors du parcours de soin. Or, la fatigue est une variable sujette au contexte (diagnostic, traitement, rémission) et donc en constante évolution. La question est donc de savoir, comment évolue cette fatigue et comment son évolution peut-elle être expliquée ?

4. Évolution de la CRF

4.1. Études longitudinales sur l'évolution de la CRF

L'intérêt des études longitudinales est qu'elles décrivent l'évolution d'un comportement au fil des âges ou du temps, et nous renseignent plus précisément que les études transversales. Comme nous l'avons dit plus tôt, le concept phare en psychologie de la santé reste la QdV, ce qui explique que les nombreuses études longitudinales dans le domaine se soient penchées principalement sur les trajectoires de QdV (Downey & Engelberg, 2010; Dunn et al., 2013; Elsaie, Elazazy, & Abdelhaie, 2012; Giesinger et al., 2011; Hwang, Chang, Cogswell, & Kasimis, 2002; Lam, Ye, & Fielding, 2012; Tang, Li, & Chen, 2008) ou de détresse émotionnelle (Dunn et al., 2011; Henselmans et al., 2010; Kwak et al., 2013; Lam et al., 2009; Lam, Shing, Bonanno, Mancini & Richard, 2010).

Les premières études que nous avons trouvées sur les trajectoires de fatigue s'intéressent d'une façon générale à l'état fonctionnel du patient. Given et al. (2000, 2001) ont interrogé 826 patients, dont 138 atteints de CCR, et montrent que leurs niveaux fonctionnels sont égaux à la population générale avant le diagnostic. Puis, la première année suivant le diagnostic, les auteurs montrent que la localisation et le stade de la maladie ne sont pas des variables explicatives de cet état fonctionnel. En revanche, la durée et le nombre de traitements entraînent une baisse plus importante de celui-ci. Enfin, les douleurs et la fatigue, rapportées par 48% des patients atteints de CCR, ont un effet significatif sur ce dernier, et ce indépendamment des traitements ou comorbidités associées (Given, Given, Azzouz, Kozachik, & Stommel, 2001; Given, Given, Azzouz, Stommel, & Kozachik, 2000).

En 2007, Miller, Maguire, & Kearney se sont intéressés à l'évolution de la fatigue chez des patients recevant huit cycles de chimiothérapie. Deux-cent quarante-neuf patients, dont 40 suivis pour un CCR, devaient reporter leur fatigue durant quatorze jours suivant la cure. La fatigue était rapportée par 57% des patients, dont 15% présentaient une fatigue sévère. L'évolution de la fatigue était simplement représentée par une trajectoire unique, en reportant graphiquement la fatigue moyenne quotidienne des 249 patients. Les résultats montrent un pic de fatigue la semaine suivant la cure, qui tend à baisser progressivement jusqu'à la prochaine. Bien que les auteurs indiquent que cette fatigue soit corrélée à la détresse ($r=0,725$; $p=0,01$), aucune autre variable explicative n'est testée (M. Miller et al., 2007).

Kozachik & Bandeen-Roche (2008) ont suivi 867 patients, dont 153 atteints de CCR, récemment diagnostiqués. Ils ont été interrogés à quatre reprises à 6/8 semaines, 12/16 semaines, 24 et 52 semaines. De 6 à 24 semaines post-diagnostic, les résultats montrent que le type de traitement et un stade avancé de CCR sont des facteurs associés à l'augmentation des douleurs et de la fatigue. Même si ces symptômes ont une tendance au déclin, leur co-occurrence augmente significativement le risque de décès, l'apparition d'autres symptômes ou la sortie de l'étude. Bien qu'ils prennent soin de décrire et d'expliquer l'évolution, les auteurs eux-mêmes soulignent que leur étude ne prend pas en compte d'autres symptômes, et qu'ils ne peuvent non plus apprécier les mécanismes qui expliquent comment les symptômes varient au cours du temps (Kozachik & Bandeen-Roche, 2008).

C'est en 2010 qu'une étude tente d'expliquer l'évolution de la fatigue par des variables psychosociales et d'autres symptômes (Dhruva et al., 2010). Bien que cette étude porte sur des femmes atteintes de cancer du sein, elle est intéressante car elle distingue la fatigue matinale ressentie par les patients de la fatigue du soir. Cette dernière augmente durant les neuf premières séances, contrairement à la fatigue matinale qui tend à réduire au cours des séances de radiothérapie. Alors que la fatigue du soir serait expliquée par des variables comme avoir des enfants à charge ou une dépression antérieure au traitement, la fatigue matinale serait liée à des facteurs tels que l'âge, l'Indice de Masse Corporel (IMC) et l'anxiété. Cette étude est la première, à notre connaissance, qui prend en compte ces facteurs psychosociaux, en soulignant que la dépression et l'anxiété sont deux facteurs qui favorisent la présence de fatigue. Les auteurs soulignent que ces résultats n'impliquent pas que tous les participants suivent la même trajectoire et que cela constitue la limite des modèles mixtes qui ne génèrent qu'un seul profil moyen d'évolution. Les conclusions de Bødtcher et al., (2015) rejoignent ces conclusions car ils retrouvent dans une même population deux trajectoires de fatigue distinctes, l'une caractéristique des patients qui rapportent une fatigue élevée, et l'autre représentative des patients qui ont de faibles niveaux de fatigue. Ils montrent notamment qu'un comportement sédentaire (OR=5,78 [1,41–23,75]), peu d'activité physique (OR=3,17 [1,15–8,74]), et une augmentation de l'anxiété évaluée avec l'HADS (OR=1,23 [1,14–1,33]) avant l'opération étaient des facteurs associés au fait d'appartenir à la trajectoire de « fatigue élevée » jusqu'à huit mois après la chirurgie ($p < 0,05$). Ces résultats suggèrent notamment de cibler, très tôt, des interventions pour les patientes fatiguées (Bødtcher et al., 2015). Bien que ces deux études soient les premières à considérer les variables psychosociales comme explicatives, elles interrogent chacune les patientes atteintes de cancer du sein.

Si la plupart des études que nous avons citées sont intéressantes, elles ne constituent qu'une description de l'évolution de la fatigue. Le plus souvent les résultats avancent une trajectoire unique qui évolue en fonction du temps, qui est générée par la moyenne des observations de tous les patients pour un temps donné. Même si ces analyses nous renseignent sur un profil moyen d'évolution, elles entraînent également une perte de sensibilité.

En effet, imaginons qu'une étude suive deux patients, le premier très fatigué dès le début du suivi (un score de 10/10) et l'autre peu fatigué (score de 2/10). Puis, considérons que le premier reste stable sur trois temps de mesure, et l'autre évolue de manière hétérogène. Si nous choisissons de générer un seul profil moyen, il est possible que nous montrions une trajectoire de fatigue moyenne et stable dans le temps. Nous perdons ainsi des informations précises sur les trajectoires individuelles. Bien sûr, générer 300 profils individuels ne fournirait pas de résultats interprétables, mais il existe une façon de considérer que pour chaque profil individuel existant d'autres profils semblables existent, ce qui permet de générer un sous ensemble « latent » d'évolutions. Ces trajectoires sont estimées, c'est-à-dire non observées mais révélées par des analyses spécifiques. Ces analyses en classe latente (LCA pour Latent Class Analysis) sont de plus en plus en vogue, notamment en Sciences Humaines et Sociales.

4.2. L'intérêt des classes latentes

Lorsque nous lançons une recherche bibliographique dans la base de données Pubmed® : (« latent class » AND « cancer[tiab] » AND « fatigue »), nous n'obtenons que vingt résultats. La même recherche sur PsycINFO® nous donne trois résultats qui sont compris dans les vingt précédents. Parmi ces vingt études, quatre ne nous intéressent pas car ne portent pas sur des trajectoires de fatigue. L'une interroge les préférences des patients quant au personnel soignant (Huibertse et al., 2017), une autre porte sur le personnel soignant et leurs besoins en termes d'information et formation au regard de leur métier (Klein & Guethlin, 2016). La troisième identifie des trajectoires de dépression et non de fatigue (Zhu et al., 2016). Enfin, la dernière est une étude qualitative chez des patients atteints de cancer du poumon, et interroge leurs préférences relatives au choix du traitement (Mühlbacher & Bethge, 2015).

Le tableau 3 synthétise les seize études restantes dont la méthodologie repose sur des analyses de classes latente qui permettent d'identifier des sous-groupes de patients. La dernière colonne permet de renseigner si les auteurs ont expliqué ces différentes trajectoires de fatigue par des variables psychosociales.

Tableau 3 : synthèse des études référencées dans PUBMED suite à la recherche boléenne ("latent class" AND cancer[tiab] AND "fatigue")

	Question de recherche	Échantillon	Méthode	Résultats	Variables psycho explicatives
(Flowers et al., 2018)	Évaluer les relations entre l'expression des gènes et les perturbations biologiques, ainsi que la sévérité de la fatigue matinale chez des patients en chimiothérapie	USA N=260	<p>Design</p> <ul style="list-style-type: none"> - Étude longitudinale chez des patients atteints de cancer (Sein 104, gastrointestinaux 65, gynéco 63, poumon 28) - Sur 2 cycles de chimiothérapie - 3 fois par cycles (variables selon localisation) - Données recueillies avant la chimio, puis 1 et 2 semaines après <p>Mesures</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variables sociodémo - Comorbidités (SCQ) - Lee Fatigue Scale (13 items) - Analyses d'ARN sanguin <p>Analyses</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCA (Mplus 7.2) - SPSS 22.0 (analyses descriptives) 	<p>Deux trajectoires</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Modérée (n=65) 2) Très élevée (n=195) <p>Toutes les variables expliquent l'appartenance à une classe (plus jeune, IMC haut, femmes, hémoglobine faible, temps long depuis le diagnostic)</p>	Non évaluées
(Thong et al., 2017)	Identifier des sous-groupes de patients en fonction de leur fatigue et expliquer ces différents sous-groupes de fatigue	Pays-Bas N=1 183	<p>Design</p> <ul style="list-style-type: none"> - Enquête retrospective chez des patients CRC guéris - Patients repérés dans la base de données puis 	<p>Trois trajectoires (2%) non classés</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Ni fatigue ni détresse (56%) 	<p>OUI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les trajectoires ont été estimées en ajustant sur la détresse

Tableau 3 : synthèse des études référencées dans PUBMED suite à la recherche boléenne ("latent class" AND cancer[tiab] AND "fatigue")

	Question de recherche	Échantillon	Méthode	Résultats	Variables psycho explicatives
			<p>contactés par mail pour remplir les questionnaires en ligne</p> <p>Mesures</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variables sociodémo et biomédicales - Fatigue (MFI-20) - Anxiété dépression (HADS) - Problèmes de sommeil (PSQI) - Qualité de vie santé (HRQL) <p>Analyses</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCA (Latent GOLD 5.0) - SPSS 22.0 (analyses descriptives) 	<p>2) Peu de fatigue, détresse modérée (22%)</p> <p>3) Fatigue haute et détresse modérée (22%)</p> <p>La troisième trajectoire est caractérisée par de haut score sur les dimensions de fatigue générale et physique, des réductions de la motivation et des activités modérées et peu de fatigue mentale</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Les variables explicatives d'appartenir à la classe 3 sont : être une femme, traité par radiothérapie, avoir un diabète et un surpoids - Les variables explicatives retrouvées pour les classes 2 et 3 sont : problèmes cardiaques, problème de sommeil, dépression et anxiété
(Whisenant, Wong, Mitchell, Beck, & Mooney, 2017)	Identifier des sous-groupes de patientes en fonction de la sévérité de la fatigue et des problèmes de sommeil pendant la chimiothérapie	USA N= 166	<p>Design</p> <ul style="list-style-type: none"> - Étude longitudinale sur des patientes suivies en chimiothérapie pour cancer du sein - Deux cycles de 14 jours (C2 et C3) avec au moins 3 jours de données complétées par cycle <p>Mesures</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variables sociodémo et biomédicales 	<p>Trois trajectoires</p> <p>1) Fatigue faible et déclin (59% C2 et 64% C3)</p> <p>2) Faible et stable (30% C2 et 25% C3)</p> <p>3) Haute et plutôt stable (11% C2 et C3)</p> <p>Aucune variable n'explique l'appartenance à une classe, sauf le régime de chimiothérapie</p>	Non évaluées

Tableau 3 : synthèse des études référencées dans PUBMED suite à la recherche boléenne ("latent class" AND cancer[tiab] AND "fatigue")

	Question de recherche	Échantillon	Méthode	Résultats	Variables psycho explicatives
			<ul style="list-style-type: none"> - 1 item pour symptôme grâce à un système automatisé 		
			<p>Analyses</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCA (Mplus 6.0) - SPSS 23.0 (analyses descriptives) 		
<i>(Müller et al., 2017)</i>	Identifier des sous-groupes de patients jusqu'à 18 mois après leur diagnostic, sur la base de leur fatigue, ET identifier des différences en termes d'objectif à atteindre au sein de ces sous-groupes	Pays-Bas N=183	<p>Design</p> <ul style="list-style-type: none"> - Étude longitudinale chez des patients récemment diagnostiqué d'un CRC - Données recueillies à 1, 7 et 18 mois post-diagnostic <p>Mesures</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variables sociodémo et médicales - Fatigue (EORTC-QLQ-C30) - Problème à atteindre ces objectifs (entretien quali) <p>Analyses</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCA (LatentGold 4.5) - SPSS 23 (analyses descriptives) 	<p>Quatre trajectoires de fatigue :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Classe A : fatigue sévère et persistante (25.4%) - Classe B : fatigue modérée avec légère amélioration (56.1%) - Classe C : pas de fatigue, stable (13.8%) - Classe D : regain d'énergie rapide (4.7%) <p>Les trajectoires sont expliquées par des variables sociodémo et médicales</p>	Non évaluées

Tableau 3 : synthèse des études référencées dans PUBMED suite à la recherche boléenne ("latent class" AND cancer[tiab] AND "fatigue")

	Question de recherche	Échantillon	Méthode	Résultats	Variables psycho explicatives
(Hockenberry et al., 2017)	Étudier les trajectoires de symptômes chez des enfants et adolescents suivis pour une leucémie	USA N=236 (enfants de 3 à 18 ans)	<p>Design</p> <ul style="list-style-type: none"> - Étude longitudinale chez des enfants et adolescents suivis en chimiothérapie pour une leucémie - 4 temps de mesure - Données recueillies au début de la chimiothérapie, 4 et 8 mois après, puis à l'initiation d'un traitement de maintenance <p>Mesures</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatigue (CFS, FSA et PFS) - Problème de sommeil (ASWS, CSWS) - Douleur - Nausées (VAS) - Dépression (CDI-2) <p>Analyses</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCA (SAS Proc Traj et Proc Logistic) 	Trois trajectoires pour chacun des symptômes, peu de précision sur la fatigue	Pas de résultats Les questionnaires n'ont pas servi de variables explicatives aux trajectoires de fatigue
(Hsu, Speers, Kennecke, & Cheung, 2017)	Évaluer la sévérité des symptômes et leurs trajectoires chez des patientes atteintes de cancer du sein	Taiwan N=103	<p>Design</p> <ul style="list-style-type: none"> - Étude longitudinale chez des patients qui ont déjà reçu deux cycles de chimiothérapie adjuvante pour un cancer du sein - Une cure toutes les trois semaines - 6 à 8 cycles au total 	Trajectoires en clusters de symptômes, pas de précision sur la fatigue	Non évaluées

Tableau 3 : synthèse des études référencées dans PUBMED suite à la recherche boléenne ("latent class" AND cancer[tiab] AND "fatigue")

	Question de recherche	Échantillon	Méthode	Résultats	Variables psycho explicatives
			<ul style="list-style-type: none"> - Données remplies dans un journal quotidien pendant 21 jours consécutifs (3^{ème} cycle) <p>Mesures</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variables sociodémo et médicales - Symptômes : MDASI <p>Analyses</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCA (SAS 9.2) 		
(Astrup et al., 2017)	Identifier des sous-groupes de patients sur la base de la fréquence des symptômes, ET identifier les prédicteurs des sous-groupes parmi les variables sociodémo, médicales et la QDV	Norvège N=534	<p>Design</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etude longitudinale chez des patients suivis en radiothérapie (sein, tête et cou) ou chimiothérapie (colorectal et ovarien) - Données recueillies au début, puis à 1, 2, 3, et 6 mois après le début des traitements <p>Mesures</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variables sociodémo et médicales - Échelle de Karnofsky (état fonctionnel) - Comorbidités (SCQ) - Symptômes (MSAS) - QDV (MQOLS-CA) 	Trajectoires en fonction de la fréquence et sévérité de plusieurs symptômes, pas de précision sur la fatigue	Pas de résultats

Tableau 3 : synthèse des études référencées dans PUBMED suite à la recherche boléenne ("latent class" AND cancer[tiab] AND "fatigue")

Question de recherche	Échantillon	Méthode	Résultats	Variables psycho explicatives	
		- Santé (SF-12)			
		Analyses			
		- LCA (M Plus 7.0)			
		- SPSS			
		- Stata			
(Eshragh et al., 2017)	Basée sur Kober, Smoot et al., 2016 : explications des trajectoires de fatigue par la génétique				
(Kober, Cooper, et al., 2016)	Identifier des sous-groupes de patients en fonction de la fatigue et du manque d'énergie suivant leur chirurgie	USA N=582	Design	Deux trajectoires de fatigue	Non évaluées
			- Étude longitudinale chez des patients suivis en chimiothérapie (cancer du sein, gastrointestinaux, gynécologiques ou poumon)	- Fatigue haute (61.5%) (Dès l'avant chirurgie et stable 6 mois)	
			- Sur 2 cycles de chimiothérapie	- Fatigue faible (38.5%)	
			- 3 fois par cycles (variables selon localisation)	(faible et en déclin sur les 6 mois)	
			- Données recueillies avant la chimio, puis 1 et 2 semaines après		
		Mesures			
		- Variables sociodémo			
		- Échelle de Karnofsky (état fonctionnel)			
		- Comorbidités (SCQ)			
		- Fatigue (LFS)			
		Analyses			
		- LCA (M Plus 5.21)			

Tableau 3 : synthèse des études référencées dans PUBMED suite à la recherche boléenne ("latent class" AND cancer[tiab] AND "fatigue")

	Question de recherche	Échantillon	Méthode	Résultats	Variables psycho explicatives
(Kober, Smoot, et al., 2016)	Identifier des sous-groupes de patients en fonction de la fatigue du soir ou la fatigue matinale, ET identifier les prédicteurs de chaque sous-groupe		<ul style="list-style-type: none"> - SPSS 23.0 - Stata 13 Design <ul style="list-style-type: none"> - Voir (Kober, Cooper, et al., 2016) Mesures <ul style="list-style-type: none"> - Sociodémo - Échelle de Karnofsky (état fonctionnel) - Comorbidités (SCQ) - Fatigue (LFS) Analyses <ul style="list-style-type: none"> - LCA (M Plus 7.2) 	Trois trajectoires de fatigue du soir <ul style="list-style-type: none"> - Modérée (20%) - Haute (21.8%) - Très haute (58.2%) Trois trajectoires de fatigue matinale <ul style="list-style-type: none"> - Basse (31.8%) - Haute (51.4%) - Très Haute (16.8%) 	Non évaluées
(Zhu et al., 2016)			Identifie des trajectoires de dépression, pas fatigue.	Les variables explicatives ne sont que sociodémo et médicales (âge, IMC, comorbidités, genre, etc)	
(Langford et al., 2016)	Identifier des sous-groupes de patientes suivis en chimiothérapie, en fonction d'un cluster de symptôme dont la fatigue	USA N=391	Design <ul style="list-style-type: none"> - Étude longitudinale chez des patientes atteintes de cancer du sein qui ont déjà reçu 4 semaines de chimiothérapie et s'engagent pour 2 cycles supplémentaires - Sur 2 cycles de chimiothérapie 	Trajectoires en fonction de la fréquence et sévérité de plusieurs symptômes, pas de précision sur la fatigue	Pas de résultats Les questionnaires n'ont pas servi de variables explicatives aux trajectoires de fatigue

Tableau 3 : synthèse des études référencées dans PUBMED suite à la recherche boléenne ("latent class" AND cancer[tiab] AND "fatigue")

	Question de recherche	Échantillon	Méthode	Résultats	Variables psycho explicatives
			<ul style="list-style-type: none"> - 3 fois par cycles (variables selon localisation) - Données recueillies avant la chimio, puis 1 et 2 semaines après <p>Mesures</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variables sociodémo - Échelle de Karnofsky (état fonctionnel) - Douleurs (BPI) - Dépression (CES-D) - Problèmes de sommeil (GSDS) - Fatigue (LFS) - Anxiété (STAI-S et T) - Cognition (AFI) - QDV (QOL-PV) <p>Analyses</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCA (M Plus 7.2) - SPSS 21.0 (analyses descriptives) 		
<p>(Dirksen, Belyea, Wong, & Epstein, 2016)</p>	<p>Identifier des sous-groupes de patients sur la base de leur symptômes associés à la radiothérapie, ET déterminer les transitions intergroupes au cours du temps</p>	<p>USA N=84</p>	<p>Design</p> <ul style="list-style-type: none"> - Étude longitudinale chez des patients atteints d'un cancer de la prostate et éligibles pour une première radiothérapie - 2 temps de mesures : dans les 2 semaines avant les 	<p>Trajectoires en clusters de symptômes, pas de précision sur la fatigue</p> <p>Explication des trajectoires avec les variables sociodémo et médicales</p>	<p>Pas de résultats</p> <p>Les questionnaires n'ont pas servi de variables explicatives aux trajectoires de fatigue</p>

Tableau 3 : synthèse des études référencées dans PUBMED suite à la recherche boléenne ("latent class" AND cancer[tiab] AND "fatigue")

	Question de recherche	Échantillon	Méthode	Résultats	Variables psycho explicatives
			traitements, et à 8 semaines (fin des traitements)		
			Mesures		
			- Variables sociodémo et médicales		
			- Comorbidités (CI)		
			- Fatigue (POMS-F/I)		
			- Insomnie (ISI)		
			- Douleurs (PNRS)		
			- Dépression (CES-D)		
			- Anxiété (STAI-T et S)		
			- Symptôme (EPIC-26)		
			- QDV (FACT-P)		
			Analyses		
			- LCA (M Plus 5.0)		
(Chen et al., 2016)	Identifier des sous-groupes de patientes sur la base de leur symptomatologie pré-chirurgie, et déterminer si l'appartenance à un sous-groupe prédit la QDV à deux ans	Taïwan N= 198	Design	Trajectoires en clusters de symptômes, pas de précision sur la fatigue	Pas de résultats
			- Étude longitudinale sur des patientes atteintes de cancer du sein et qui ont subi une mastectomie (sur un seul sein)	Explication des trajectoires avec les variables sociodémo et médicales	Les questionnaires n'ont pas servi de variables explicatives aux trajectoires de fatigue
			- Données recueillies avant la chirurgie puis 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18 et 24 mois après		
			Mesures		
			- Variables sociodémo et médicales		
			- Cognition (AFI)		

Tableau 3 : synthèse des études référencées dans PUBMED suite à la recherche boléenne ("latent class" AND cancer[tiab] AND "fatigue")

	Question de recherche	Échantillon	Méthode	Résultats	Variables psycho explicatives
(Aouizerat et al., 2015)	Identifier des sous-groupes de patients sur la base de leur niveau de fatigue matinale ou du soir ET évaluer les caractéristiques de ces sous-groupes	USA N= 252	<ul style="list-style-type: none"> - Fatigue (LFS) - Problème de sommeil (GSDS) - Dépression (CES-D) - Anxiété (STAI-S et T) - QDV (QOL-CS) <p>Analyses</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCA - Analyses descriptives (logiciel non renseigné) 	<p>Deux trajectoires de fatigue matinale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Classe A : faible (50.8%) - Classe B : modérée (49.2%) <p>Deux trajectoires de fatigue du soir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Classe C : modérée (79.4%) - Classe D : haute (20.6%) 	<p>OUI</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anxiété et dépression expliquent l'appartenance aux classes A et C
			<p>Design</p> <ul style="list-style-type: none"> - Étude longitudinale sur des patients qui reçoivent une radiothérapie première ou adjuvante (Cancer du sein, prostate, poumons ou cerveau) - 6 temps de mesures : avant la radiothérapie, puis 4 semaines après le début, et 4, 8, 12 et 16 semaines après la fin du traitement <p>Mesures</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variables sociodémo et médicales - Fatigue (LFS) - Anxiété (STAI-S et T) - Dépression (CES-D- - Qualité du sommeil (PSQI) 		

Tableau 3 : synthèse des études référencées dans PUBMED suite à la recherche boléenne ("latent class" AND cancer[tiab] AND "fatigue")

Question de recherche	Échantillon	Méthode	Résultats	Variables psycho explicatives	
(Doong et al., 2015)	Identifier des sous-groupes de patientes sur la base d'un cluster de symptômes, ET évaluer les caractéristiques associées à ces sous-groupes	USA N=398	<p>Design</p> <ul style="list-style-type: none"> - Étude longitudinale sur des patientes atteintes de cancer du sein et qui ont subi une mastectomie (sur un seul sein) <p>Mesures</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sociodémo - Données sang/génétique - Échelle de Karnofsky (état fonctionnel) - Comorbidités (SCQ) - Douleurs (PNRS) - Dépression (CES-D) - Problème de sommeil (GSDS) - Fatigue (LFS) <p>Analyses</p> <ul style="list-style-type: none"> - LCA (M Plus 6.0) 	<p>Trajectoires en clusters de symptômes, pas de précision sur la fatigue</p> <p>Explication des trajectoires avec les variables sociodémo et médicales</p>	<p>Pas de résultats</p> <p>Les questionnaires n'ont pas servi de variables explicatives aux trajectoires de fatigue</p>

Tableau 3 : synthèse des études référencées dans PUBMED suite à la recherche boléenne ("latent class" AND cancer[tiab] AND "fatigue")

	Question de recherche	Échantillon	Méthode	Résultats	Variables psycho explicatives
(Dhruva et al., 2013)	Identifier des sous-groupes de patients sur la base de leur fatigue matinale ou du soir, ET évaluer les différences de ces sous-groupes en fonction du phénotype, des symptômes et de la QdV	USA N=167	<ul style="list-style-type: none"> - SPSS 19 (analyses descriptives) Design - Étude longitudinale sur des patients qui reçoivent une radiothérapie (Cancer du sein, prostate, poumons ou cerveau) - 6 temps de mesures : à l'inclusion (tous quest), puis uniquement la LFS après 4 semaines de traitement, et 4, 8, 12 et 16 semaines après la fin du traitement - Les patients complétaient la LFS au coucher et au réveil, au moins deux jours consécutifs 	<p>Trois trajectoires de fatigue matinale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Classe A : très faible (32.5%) - Classe B : faible (20.2%) - Classe C : haute (47.2%) <p>Trois trajectoires de fatigue du soir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Classe D : faible (11.1%) - Classe E : modérée (28.2%) - Classe F : haute (60.7%) 	<p>OUI</p> <p>La dépression et l'anxiété sont des variables explicatives pour les trajectoires C et F (fatigue haute), alors que des hauts scores de QdV se retrouvent chez les patients issus des trajectoires A, B, D, et E.</p>
			<p>Mesures</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variables sociodémo - Échelle de Karnofsky (état fonctionnel) - Fatigue (LFS) - Anxiété (STAI-S et T) - Dépression (CES-D- - Qualité du sommeil (PSQI) - Problème de sommeil (GSDS) - Cognition (AFI) - Douleurs (BPI) 	<p>Les variables explicatives sont sociodémo, médicales ET psychosociales</p>	

Tableau 3 : synthèse des études référencées dans PUBMED suite à la recherche boléenne ("latent class" AND cancer[tiab] AND "fatigue")

Question de recherche	Échantillon	Méthode	Résultats	Variables psycho explicatives
		<ul style="list-style-type: none"> - QdV (QOL-PV) Analyses - LCA (M Plus 6.11) - SPSS 19 (analyses descriptives) 		

Légendes : C2/ C3 : deuxième cycle et troisième cycle de chimiothérapie ; LCA : analyses en classe latente ; SCQ : Self-administred Comorbidity Questionnaire ; MFI-20 : Multidimensional Fatigue Inventory ; HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale ; PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index ; HRQL : Health-Related Quality of Life ; CFS : Child Fatigue Scale ; FSA : Adolescent Fatigue Scale ; PFS : Parent Fatigue Scale ; ASWS-CSWS : Adolescent-Child Sleep Wake Scale ; VAS : Visual Analog Scale ; CDI-2 : Child Depression Inventory ; MDASI : MD Anderson Symptom Inventory ; MSAS : Memorial Symptom Assessment Scale ; MQOLS-CA : Multidimensional Quality of Life Scale – Cancer ; SF-12 : Medical Outcome Study Short Form ; LFS : Lee Fatigue Scale ; BPI : Brief Pain Inventory ; CES-D : Center for Epidemiologic Studies – Depression ; GSDS : General Sleep Disturbance Scale ; STAI-S et T : State-Trait Anxiety Inventory ; AFI : Attentional Function Index ; QOL-PV : Quality of Life-Patient Version ; QOL-CS : Quality of Life – Cancer Survivor ; CI : Co-Morbidity Index ; POMS-F/I : Profile of Mood States Fatigue/Inertia Subscale ; ISI : Insomnia Severity Index ; PNRS : Pain Numeric Rating Scale ; EPIC-26 : Expanded Prostate Cancer Index Composite ; FACT-P : Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate

Ce tableau nous renseigne sur deux points :

- 1) Sept études (43,75%) ne génèrent pas des trajectoires de fatigue mais des trajectoires de plusieurs symptômes regroupés. Ces études ne forment pas de consensus, certaines privilégient un modèle en trois trajectoires (Doong et al., 2015; Hockenberry et al., 2017; Hsu et al., 2017; Langford et al., 2016), quand d'autres s'orientent vers un modèle en quatre trajectoires (Astrup et al., 2017; Dirksen et al., 2016; Doong et al., 2015).
- 2) Trois études seulement expliquent la sévérité et l'évolution de la CRF par des variables psychosociales, qui sont principalement l'anxiété, la dépression et la QdV. Deux d'entre elles identifient trois trajectoires (Dhruva et al., 2013; Thong et al., 2017), alors que Aouizerat et al., (2015) n'en retrouvent que deux.
- 3) Deux études seulement portent sur des patients atteints de CCR. Cependant, l'une s'intéresse à la fatigue chez des patients guéris et trouve 3 trajectoires (Thong et al., 2017), tandis que l'autre porte des patients récemment diagnostiqués et en identifie quatre (Müller et al., 2017).

Aucune n'est ancrée théoriquement, c'est-à-dire que les variables évaluées dans les protocoles de recherche ne sont pas choisies en fonction d'un modèle théorique ayant fait ses preuves. Ceci explique peut-être qu'aucune des variables ressources ne soient considérées par les auteurs. De plus, nous remarquons qu'il n'existe pas de consensus sur un nombre de trajectoires précises, et ce même dans les deux seules études portant sur le CCR. Le problème de l'étude de Müller et al. (2017) réside principalement dans le fait que dans leur échantillon de patients qui ont subi une chirurgie, 54,6% ont reçu un traitement additionnel (chimiothérapie ou radiothérapie). Cet échantillon n'est donc pas homogène, hormis sur la localisation, alors que les traitements ont un rôle majeur dans l'évolution de la fatigue. De plus, cette étude n'a pas pris en compte de variables psychosociales.

Pour conclure, il n'existe à notre connaissance qu'une étude publiée en 2017 portant sur l'analyse de trajectoires de fatigue chez des patients atteints de CCR (Thong et al., 2017). Cependant, cette étude ne porte pas sur des patients en cours de traitements et ne considère pas un ensemble de variables psychosociales au sein d'un modèle explicatif pour comprendre l'évolution de la CRF. Ainsi, après avoir exposé une littérature approfondie sur les déterminants de la fatigue, et après avoir souligné le manque d'étude longitudinale portées sur son évolution,

nous prendrons soin de résumer au lecteur notre réflexion au sein du chapitre suivant. La problématique qui en découlera sera celle de ce travail de thèse et aboutira au modèle d'analyse général prévu pour y répondre.

CHAPITRE 4 : Problématique de recherche

1. Problématique et hypothèses de recherche

La fatigue associée au cancer est un symptôme phare et persistant dans la maladie cancéreuse, mais elle a trop souvent été considérée comme la conséquence des traitements ou de la maladie uniquement. Depuis plus de vingt ans, des auteurs s'accordent pour la définir comme multidimensionnelle et multifactorielle (Dilhuydy et al., 2001; Glaus et al., 1996) et la considère comme totalement différente de la fatigue ressentie par la population saine et comme étant le symptôme dont les patients souffrent le plus (Holley, 2000).

Malgré les nombreuses études recensées dans ce travail de thèse, il est difficile d'établir clairement sa prévalence, notamment dans le CCR. Seuls les résultats d'une étude française indiquent que la fatigue des patients atteints de CCR est en première place des effets indésirables liés à la chimiothérapie (75%), et représente le symptôme qui affecte le plus leur vie quotidienne (63%). Cette étude est d'autant plus intéressante qu'elle indique que 47% des patients atteints de CCR considèrent que la fatigue a un impact fort à très fort sur leur vie quotidienne, avec des conséquences physiques (39%) suivi de près par des conséquences sur le moral (38%). Cette étude permet aussi d'avancer que les patients atteints de CCR présentent des symptômes de dépression (22%) et d'anxiété (24%) non négligeables (Chouaïd et al., 2010).

La fatigue associée au cancer est donc un symptôme qui impacte considérablement la vie du patient, affecte ses habitudes quotidiennes, génère des pensées dépressives et anxieuses, et altère sa QdV (Mrabti et al., 2016; Sánchez-Jiménez et al., 2015; Tung et al., 2016b). Cette altération de la QdV se retrouve également dans une population de patients atteints de CRC (Kopp et al., 2004). Ceci nous a permis de nous appuyer sur plusieurs approches théoriques pour appréhender ce phénomène. D'une part, nous avons recensé des modèles pour décrire son apparition et sa sévérité : avec le modèle du Stress de Selye (1956, 1971) qui considère la fatigue comme une réponse au stress ; ou avec le modèle plus récent de Olson (2007) qui considère la fatigue sur un continuum d'adaptation/non adaptation (Olson, 2007). Or, ce sont là des modèles descriptifs qui ne permettent pas d'expliquer l'évolution de la fatigue au cours du temps. Nos lectures nous ont ainsi orientées vers plusieurs modèles explicatifs de la fatigue. Premièrement, nous avons présenté le modèle transactionnel du stress de Lazarus et Folkman (1984). Puis, ce dernier nous a orienté vers le modèle intégratif et multifactoriel en psychologie

de la santé (Bruchon-Schweitzer & Boujut, 2014), qui ajoute la notion d'antécédents sociaux, biomédicaux et dispositionnels, aux autres variables ressources et transactionnelles, afin d'expliquer l'évolution de la fatigue. De plus, ce modèle présente l'avantage d'être adapté au domaine de la santé et de considérer des issues de santé comme la résultante de plusieurs facteurs. Ces facteurs viennent moduler la réponse d'un individu donné face à une situation donnée, par exemple le cancer. Ce modèle, souvent appliqué à la QdV peut être étendu à la problématique de fatigue, cette dernière devenant ainsi l'issue de santé sur laquelle se porte notre intérêt.

Avec ce choix de modèle, nous devons expliquer les variables explicatives d'une CRF ou de son évolution. Nous avons résumé dans le Tableau 4 les différents antécédents de la CRF et les différences variables ressources du patient pour y faire face. Ce tableau permet de rendre compte des effets salutogènes ou pathogènes de telles variables sur l'intensité de la CRF.

Tableau 4 : synthèse des effets positifs ou négatifs des variables du modèles pour expliquer la fatigue associée au cancer

	Effet positif	Pas d'effet	Effet négatif
<i>ANTECEDENTS</i>			
Sociodémographiques			
- Patients âgés	INCa, 2014 Kluthcovsky et al., 2012 Singer et al., 2011 Winters-Stone et al., 2008	Gerber et al., 2011 Rotonda, Guillemin, Bonnetain, Velten, & Conroy, 2013	Butt et al., 2010 Prieto et al., 2006 Schmidt et al., 2005 Wang et al., 2014
- Femmes			Baldwin et al., 2009 INCa, 2014 (que chez patients CRC) Peria et al., 2012
- Statut « en couple »			Hagelin, Seiger, & Fürst, 2006 Kenefick, 2006 Lundh-Hagelin et al., 2009
Biomédicaux			
- Hématologie, inflammations, etc			Saligan, 2012 (méta-analyse de 47 études)
- Traitements chimiothérapie			Ahlberg, Ekman, Gaston-Johansson, & Mock, 2003; Collins et al., 2002; Henry et al., 2008; Hofman, Ryan, Figueroa-Moseley, Jean- Pierre, & Morrow, 2007; Jansman, Sleijfer, de Graaf, Coenen, & Brouwers, 2001; Pettersson, Berterö, Unosson, & Börjeson, 2014; Siefert, 2010; Wagner & Cella, 2004)

Tableau 4 : synthèse des effets positifs ou négatifs des variables du modèles pour expliquer la fatigue associée au cancer

	Effet positif	Pas d'effet	Effet négatif
<i>ETAT PHYSIQUE ET EMOTIONNEL</i>			
- Fatigue avant les traitements			Alfano et al., 2007 Greenberg, Gray, Mannix, Eisenthal, & Carey, 1993 Neil et al., 2013 Winters-Stone et al., 2008
- Anxiété			Bortolon et al., 2014 Mols, Thong, van de Poll-Franse, Roukema, & Denollet, 2012 Yennurajalingam et al., 2016
- Dépression			Bortolon et al., 2014 Mols et al., 2012 Mota et al., 2012 Okuyama et al., 2008 Tung et al., 2016 Vardy et al., 2014 Yennurajalingam et al., 2016
- Détresse émotionnelle			Bortolon et al., 2014 Mols et al., 2012 Vardy et al., 2014
<i>RESSOURCES</i>			
Contrôle			
- Contrôle externe	Boehmke & Brown, 2005		(H. Donovan & Ward, 2005; Servaes et al., 2006; Servaes et al., 2002; Stone et al., 2000)
- Attribution causale interne			Siegel, Lekas, & Maheshwari, 2012
- Contrôle religieux			(Cousson-Gelie, 2005; Cousson-Gélie, 2014)

Tableau 4 : synthèse des effets positifs ou négatifs des variables du modèles pour expliquer la fatigue associée au cancer

	Effet positif	Pas d'effet	Effet négatif
Soutien social			
- Émotionnel et informatif	Soares, 2003		
- Général	Peters et al., 2014		
Coping			
- Centré sur le problème	Ream, Richardson, & Alexander-Dann, 2002 Roesch et al., 2005 (si utilisation conjointe avec stratégie centrée sur le problème)	Reuter Katrin et al., 2005	
- Centré sur l'émotion			Broeckel, Jacobsen, Horton, Balducci, & Lyman, 1998 Gélinas & Fillion, 2004; Jacobsen et al., 2004 Modlińska, Kowalik, Buss, Janiszewska, & Lichodziejewska-Niemierko, 2014 Rutskij et al., 2010

Légende : en gras les études portant sur le cancer colorectal

Nous observons d'une part que l'âge n'offre pas un consensus clair, cependant dans notre population d'intérêt l'âge serait positivement associé à la CRF (Schmidt et al., 2005). Les femmes semblent rapporter davantage de fatigue (INCa, 2014) et le fait d'être en couple ne serait pas un facteur protecteur (Kenefick, 2006; Lundh-Hagelin et al., 2006, 2009).

D'autres part, les résultats d'études sur les facteurs biologiques et médicaux trouvent un ensemble de facteurs mis en cause dans l'apparition d'une fatigue importante (Saligan, 2012). Nous avons notamment montré que la chimiothérapie est le traitement qui favorise le plus son intensité (Ahlberg, Ekman, Gaston-Johansson, & Mock, 2003; Collins et al., 2002; Henry et al., 2008; Hofman, Ryan, Figueroa-Moseley, Jean-Pierre, & Morrow, 2007; Jansman, Sleijfer, de Graaf, Coenen, & Brouwers, 2001; Pettersson, Berterö, Unosson, & Börjeson, 2014; Siefert, 2010; Wagner & Cella, 2004). Afin d'aller plus loin, une étude rapporte que chez des patients guéris d'un cancer (N=6 011) dont 64 % CCR, la fatigue est plus persistante (CCR 39%) que chez les individus issus de la population générale (21% ; $p < 0,001$). Un temps court depuis le diagnostic (<5 ans, 41 % contre 38 % ; $p < 0,05$), être plus jeune (≤ 65 ans, 42% contre 39% ; $p < 0,01$), être une femme (43% contre 36% ; $p < 0,01$), avoir reçu une chimiothérapie, (43% contre 39% ; $p < 0,01$), présenter des comorbidités (non 27 % contre ≥ 2 52% ; $p < 0,01$), un niveau d'étude bas (44 % contre moyen 41% ; contre haut 32% ; $p < 0,01$), et le fait d'être en couple (47% contre 38% ; $p < 0,01$) sont des facteurs associés à la fatigue (Husson, Mols, van de Poll-Franse, de Vries, et al., 2015).

Une seconde étude des mêmes auteurs montre que 4% des différences observées sur la CRF sont expliquées par les facteurs sociodémographiques, 8% par des facteurs cliniques, 37% par l'état fonctionnel et 59% par des variables psychosociales (Husson, Mols, van de Poll-Franse, & Thong, 2015). Parmi celles-ci, la plus grosse part de variance expliquée est attribuable aux différences dans les niveaux de dépression (14%), de fonctionnement cognitif (15%), et de la QdV globale (12%). Concernant le statut fonctionnel, la variance de fatigue peut être expliquée par le fonctionnement physique (17%) et social (15%). Ce model complet explique 63% de la variance de CRF.

Ceci suggère que les antécédents biomédicaux et sociodémographiques doivent s'appréhender de manière conjointe avec des variables psychosociales. L'ensemble des études rapportées s'accordent pour dire que l'anxiété, la dépression ou la détresse émotionnelle sont fortement associées à la fatigue des patients atteints de cancer (Blesch et al., 1991; Bortolon et

al., 2013; Mols, Thong, de Poll-Franse, et al., 2012; Okuyama et al., 2008; Yennurajalingam, Palmer, Zhang, Poulter, & Bruera, 2008), et ce même chez les patients atteints de CCR (Mota et al., 2012a; Tung et al., 2016b; Vardy et al., 2014a). Mais ce tableau nous révèle surtout que les études s'intéressent peu à l'influence des variables ressources au sein d'un modèle théorique complet, ce qui explique la diversité des conclusions.

Il apparaît nettement que les résultats concernant l'effet du contrôle et du coping sur la fatigue ne sont pas en accord. L'ancrage théorique des études peut être mis en cause, ou encore leur méthodologie. Parmi les études portant sur le contrôle et la CRF, nous n'en recensons que deux dont l'ancrage théorique provient du modèle transactionnel du stress de Lazarus et Folkman (Boehmke & Brown, 2005; Cousson-Gélie, Irachabal, et al., 2005). Les autres n'ont pas de modèle théorique spécifié, ou concernent des patientes ayant un cancer du sein ou gynécologique, ou encore ont suivi une méthodologie qualitative (Corbett et al., 2016; Donovan & Ward, 2005; Servaes et al., 2002; Siegel et al., 2012). Concernant les études sur le coping, nous n'arrivons pas clairement à déterminer si le coping centré sur l'émotion est adapté ou non pour réduire la CRF. La majorité des études est en faveur d'un effet bénéfique du coping centré sur le problème, et d'un effet néfaste du coping centré sur l'émotion (tableau 5). En revanche, deux études ne vont pas dans ce sens. Si nous les analysons, nous voyons simplement que le coping centré sur l'émotion est décrit comme une variable positive. Par exemple, dans la méta-analyse de Roesch et al. (2005), le coping centré sur l'émotion n'est autre que de la réinterprétation positive du symptôme, comme une normalisation de la fatigue de la part du patient. De plus, cette stratégie n'est adaptée que si elle est utilisée conjointement à une stratégie centrée sur le problème (Roesch et al., 2005).

Cette synthèse sur les variables explicatives nous laisse imaginer que la CRF peut s'appréhender dans un modèle intégratif, où des antécédents psychologiques auraient la même importance que des aspects biomédicaux. D'autres part, nous démontrons qu'un mauvais ajustement, ou encore de mauvaises stratégies pour faire face à la fatigue, vont non seulement favoriser son intensité mais pouvoir expliquer son évolution. Toutefois, certains auteurs rendent compte d'une trop grande minorité d'études longitudinales sur la CRF et font le constat d'un manque d'étude de trajectoire (Goedendorp, Gielissen, Verhagen, & Bleijenberg, 2013).

Notre partie sur l'évolution de la fatigue relate les résultats d'études longitudinales. Plus précisément, nous avons rapporté dans le tableau 3 (p.92-104) les vingt études qui ont identifié des trajectoires de fatigue. Nous avons vu qu'au niveau international, il n'existe à notre

connaissance qu'une seule étude qui identifie des trajectoires de fatigue chez des patients atteints de CCR (Thong et al., 2017), mais ces derniers sont sortis des traitements et guéris. Aucune étude française n'a été réalisée sur cette thématique, et aucune au niveau international ne porte sur la fatigue des patients suivis en chimiothérapie pour un CCR. De plus aucune étude n'est ancrée théoriquement et seulement trois expliquent les différentes trajectoires avec des variables psychosociales. Cependant, aucune variable ressource n'est considérée.

Une revue récente émet des recommandations aux chercheurs en oncologie et propose de mettre en place des études prospectives afin d'établir le rôle de la personnalité dans le développement ou la protection de la détresse et une mauvaise QdV chez les patients atteints de CCR. Tout ceci dans le but de développer des interventions psychosociales personnalisées (Sales, Carvalho, McIntyre, Pavlidis, & Hyphantis, 2014). Nous pouvons donc très bien nous poser la même question concernant la CRF et établir le rôle de facteurs psychosociaux dans son intensité et son évolution.

L'ensemble de notre problématique nous amène à notre étude longitudinale, prospective et observationnelle sur la fatigue associée au cancer, chez des patients suivis en chimiothérapie pour un cancer colorectal. D'une part nous voulions une population très précise pour pallier le manque de consensus robuste sur la prévalence de la CRF. Nous avons montré que cette fatigue est un symptôme sévère chez les patients atteints de CCR, qu'elle est aggravée par la chimiothérapie et l'avancée de la maladie. Le CCR est d'ailleurs une maladie qui se chronicise de plus en plus grâce aux avancées thérapeutique, et les patients passent des mois voire des années en traitements. D'autre part, nous voulons étudier la fatigue au travers d'un modèle théorique en psychologie de la santé. Ce dernier nous permet de la définir et de l'appréhender de manière multidimensionnelle et multifactorielle. A juste titre, nous avons montré qu'un ensemble de variables pouvait expliquer son intensité et son évolution, mais nous manquons néanmoins de précision sur les variables ressources : contrôle, soutien social et stratégie de coping. Or, nous sommes en raison de penser que ces variables expliqueraient comment certains patients arrivent à ne pas se plaindre de fatigue pendant les traitements et au-delà. En effet, nous avons montré que la littérature internationale manquait d'étude sur son évolution et que l'identification de sous-groupes de patients sur la base de leur fatigue nous permettrait de gagner en sensibilité, de mieux repérer ce symptôme et de comprendre son fonctionnement.

L'objectif principal de ce travail de thèse est donc de décrire l'évolution de la fatigue associée à la chimiothérapie chez des patients atteints de CCR métastatique et de montrer au travers de différentes trajectoires individuelles qu'il s'agit d'un vécu subjectif. Nous pensons que (figure 10) :

Hypothèse théorique 1 : Trois trajectoires latentes seront mises en exergue pour identifier et discriminer des sous-groupes de patients dont la fatigue évolue différemment en cours de traitement.

1.a – La première trajectoire est caractérisée par une fatigue initiale faible et stable au cours du temps

1.b – La deuxième trajectoire est caractérisée par une fatigue initiale faible à modérée, avec une augmentation au cours du temps

1.c – La troisième trajectoire est caractérisée par une fatigue initiale élevée et stable au cours du temps

L'objectif secondaire de ce travail de thèse est d'identifier les variables qui peuvent venir expliquer l'évolution de la fatigue et les différentes trajectoires observées. Nous supposons que :

Hypothèse théorique 2 : Des antécédents sociodémographiques, biomédicaux ainsi que le niveau de fatigue à l'inclusion expliquent l'évolution de la fatigue au cours du traitement.

Hypothèse théorique 3 : Un mauvais état émotionnel (niveau d'anxiété et de dépression) et de mauvaises ressources (un faible contrôle interne, des stratégies de coping inadéquates, un manque de soutien social) explique davantage les trajectoires 1.b et 1.c, plutôt que la trajectoire 1.a.

2. Modèle d'analyse

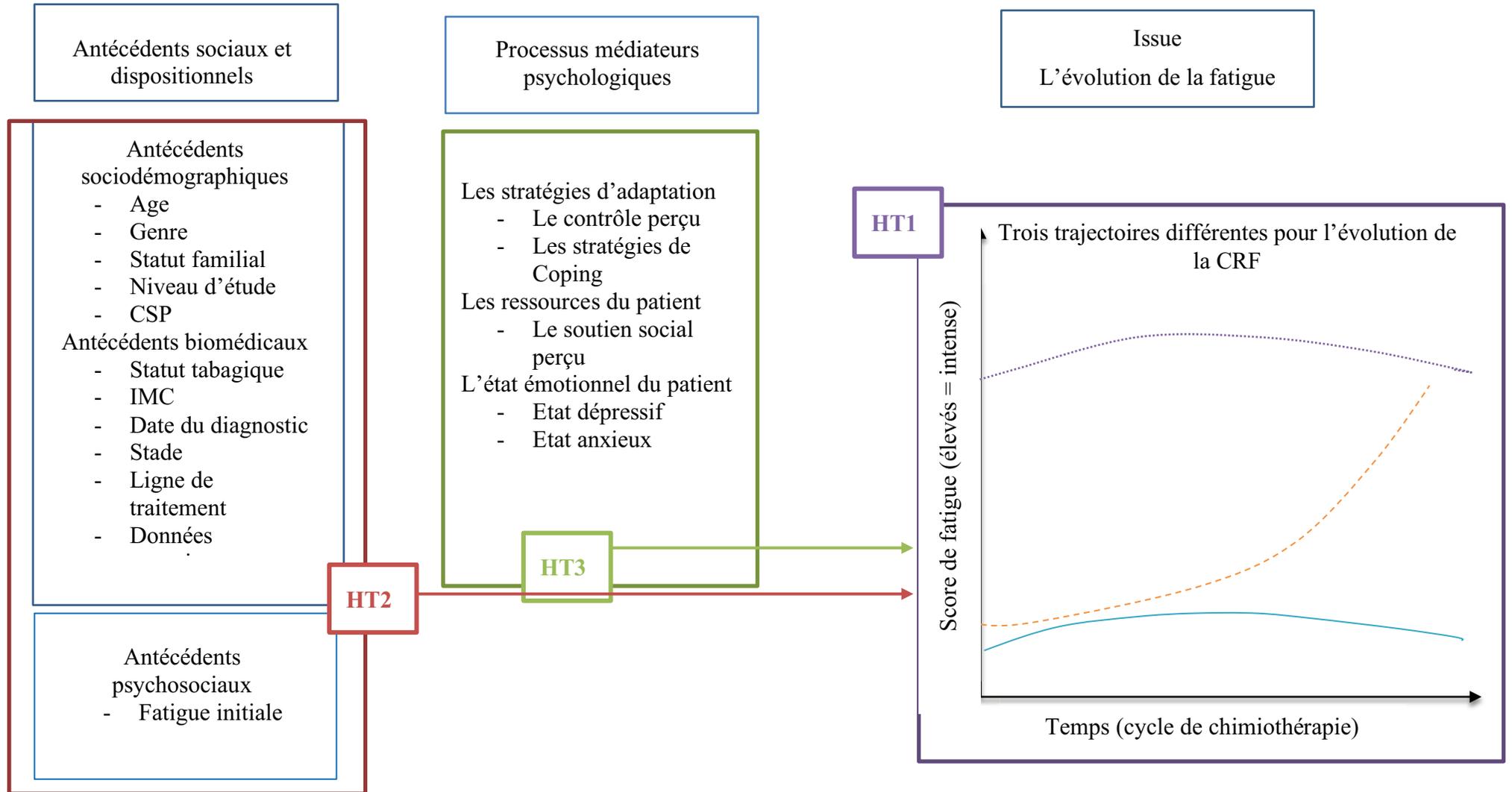


Figure 10 : Modèle d'analyse adapté du modèle intégratif et multifactoriel en psychologie de la santé (Bruchon-Schweitzer & Boujut, 2014)

Partie II – Méthode

« Vous ne vous doutez pas du délicieux dilemme que ce fut d'hésiter dans le choix de la méthode la plus appropriée pour vous faire trépasser. Ah, j'avais tant d'idées ingénieuses que je ne savais laquelle choisir. Aussi, ai-je décidé de toutes les employer. Merveilleux, n'est-ce pas ? Tenez, je vais vous en montrer les rouages. »

Dans Basile, Détective privée
Disney© (1986)

CHAPITRE 1 : Méthodologie de l'étude

1. Considération éthique

1.1. Le contexte de l'Appel à Projet

Cette étude s'est inscrite à la suite des travaux de Master 2 qui portaient sur la problématique de fatigue associée au cancer. L'étude préliminaire nous a plongés au cœur des services de soin desquels émanaient une forte demande sur la compréhension de la CRF. Les soignants rapportaient des difficultés de prise en charge des patients dues aux nombreuses différences interindividuelles en termes de fatigue (Baussard et al., 2017b).

Étudier et comprendre de manière spécifique un seul symptôme est une approche originale dans les recherches actuelles en santé publique. Pour preuve, notre revue de la littérature est essentiellement internationale. Néanmoins, mieux comprendre un symptôme complexe c'est viser a posteriori une meilleure prise en charge du patient et mettre au-devant de nos préoccupations son bien-être et sa qualité de vie. Comme le souligne le Plan Cancer 3, les dispositifs d'observations systématiques sont encore rares alors que le patient doit être au cœur de nos recherches. Cette étude, sur le long terme, répondra à l'objectif 9 du Plan Cancer qui est de « réduire l'impact du cancer sur la vie personnelle du patient ». Ce projet, réelle articulation entre recherche et clinique, nous a conduit à répondre à l'Appel à Projet (AAP) de l'Institut National du Cancer – Sciences Humaines & Sociale, Épidémiologie et Santé Publique, en 2015.

Tout ce contexte, qui plus est hospitalier, nous a demandé une grande rigueur en termes de démarches éthiques. La première année de ce travail de thèse s'est donc répartie en deux temps, le premier qui était celui de répondre à l'AAP de l'INCa, le deuxième qui était de faire toutes les démarches administratives pour les accords éthiques de l'étude.

1.2.L'accord du comité d'éthique et du Comité consultatif su le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé

Le premier accord que nous avons reçu est celui du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud Méditerranée I (Annexe A, p.285). Son président le Pr. Yves James nous a donné un avis favorable consultatif pour cette recherche le 21 avril 2015.

Suite à ce premier avis consultatif, nous avons envoyé l'ensemble du dossier de recherche (comprenant les objectifs de l'étude, le protocole complet, la notice d'information et de consentement éclairé des patient) au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le Domaine de la Santé (CCTIRS) le 9 juin 2015. L'avis du comité, favorable, a été signé le 16 juillet 2015 sous le dossier n°15.603bis (Annexe B, p.286).

Enfin, suite à l'avis favorable du CCTIRS, nous avons rempli une demande d'autorisation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL). Les services de la Commission ont étudié les conditions définies dans le dossier de formalités préalables déposé à l'appui de cette demande et notamment celles relatives à l'exercice effectif des droits des participants à l'étude. Ainsi, le 30 décembre 2015 nous recevions la notification d'autorisation pour mettre en place cette étude, sous le numéro DR-2015-730, « autorisant l'ICM à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité une étude portant sur la fatigue de patients suivis en chimiothérapie pour un cancer colorectal métastatique » (Annexe C, p.287).

2. Design de l'étude

Cette recherche est une étude longitudinale, prospective et multicentrique. En effet, afin de maximiser les taux d'inclusion, nous avons prévu de travailler avec d'autres centres de cancérologie du sud de la France. Le centre coordinateur est l'Institut du Cancer de Montpellier, puis ont participé également le Centre Hospitalier de Perpignan, L'institut Sainte-Catherine (Avignon), et le Centre de Cancérologie du Grand Montpellier (CCGM).

3. Population d'étude

3.1. Choix de la population d'étude

Les patients atteints de CCR rapportent la fatigue comme étant leur principale préoccupation (Butt et al., 2008). Peters et al. (2014) ont eux aussi étudié la prévalence de la fatigue sévère chez des patients atteints de cancer. Ils ont tenté de montrer dans quelle mesure la sévérité de la fatigue tendait à s'aggraver avec l'augmentation des lignes de traitements, ou tendait plutôt à différer selon le type de cancer et la modalité de traitements. Les résultats indiquent que les patients qui recevaient une 1^{ère} ligne de traitement étaient significativement moins souvent « sévèrement fatigués » (40%), en comparaison avec ceux qui en recevaient plusieurs (60%). Cette recherche appuie également que durant la phase palliative, la fatigue était le symptôme plus communément évoqué : près de la moitié des patients de l'étude ont rapporté une fatigue sévère, proportionnelle au nombre de lignes de traitement subies (Peters et al., 2014).

En résumé, avec l'augmentation de l'incidence et des traitements de plus en plus efficaces, la prévalence de patients atteints de CCRm est en nette augmentation (Partie I, chapitre 1, p.29). Alors que les traitements palliatifs ont pour but de maintenir et/ou d'améliorer la qualité de vie des patients, les connaissances sur la fatigue, cliniquement pertinentes compte-tenu de ses aspects envahissants, sont insuffisantes. Nous choisissons d'orienter notre recherche vers une population de patients atteints de CCRm puisque ceux-ci, de par le pronostic associé à la maladie, seront sujet à éprouver une fatigue importante. De plus, cette étude nous permettra de comprendre pourquoi, chez certains d'entre eux, la fatigue n'est pas une plainte majeure et quelles sont les ressources associées pour mieux la gérer.

3.2. Critères d'inclusion

Les participants de notre étude sont des patients suivis dans un service d'oncologie. Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Hommes et femmes âgés de plus de 18 ans
- Tumeur primaire localisée au colon et/ou rectum (CCR)²³
- Présentant des métastases associées au cancer primaire (CCRm)
- Débutant un nouveau cycle de chimiothérapie en Intra-Veineuse (IV)
- Protocole J-1 J-15 (venir en cure toutes les deux semaines)

3.3. Critères de non inclusion

N'étaient pas retenus au screening et non inclus dans l'étude, les patients présentant les critères suivants :

- Autres localisations
- CCR non métastatique ou métastases opérées
- Présence de métastases au niveau cérébral
- Comorbidité sévère (autre pathologie chronique, hors diabète)
- Diagnostic psychiatrique (dépression majeure, anxiété généralisée, trouble panique)
- Chimiothérapie orale (par comprimés) ou ne répondant pas au protocole J1-J15

3.4. Critères d'exclusion

Lors d'une étude longitudinale, il est commun de perdre des patients pendant la période de suivi, c'est le phénomène d'attrition. Dans cette étude, nous nous intéressons à la fatigue inhérente à la chimiothérapie, suivant un protocole j1-j15, c'est-à-dire que les patients reçoivent leur traitement toutes les deux semaines. Sortent de l'étude les patients qui :

- Changent de traitement au cours du suivi. Tous les deux mois, les patients ont une évaluation avec un scanner et un rendez-vous avec leur oncologue qui détermine alors l'efficacité de la chimiothérapie. Si la maladie progresse, un nouveau protocole

²³ Selon les études sur le cancer colorectal, le canal anal/anus est exclu de la dénomination « cancer colorectal » du fait de sa particularité histologique. De plus, les différents oncologues digestifs qui ont participé à notre étude insistaient sur la distinction entre CCR et cancer du canal anal. Ce dernier entraînant des traitements différents, ainsi que des effets secondaires et un vécu peu comparable aux patients traités pour un CCR. Nous avons donc exclu cette localisation.

de traitement leur sera proposé. Si ce nouveau protocole n'est pas de l'intraveineux tous les quinze jours, le patient sort de l'étude²⁴.

- Subissent une chirurgie pour la tumeur primaire ou sur les métastases. Une chirurgie entraîne généralement une pause supérieure à deux mois, ou alors change le statut de la maladie « métastatique » en opérant complètement les métastases. Les patients qui poursuivent en chimiothérapie sont dits en traitement « adjuvant » et sortent de l'étude.
- Retirent leur consentement, ne veulent plus être interrogés ni participer à l'étude.
- Décèdent en cours de suivi.

4. Opérationnalisation des variables

4.1. Variable dépendante : la fatigue

4.1.1. Recommandations pour l'évaluation de la CRF

Minton et Stone (2009) suggèrent que le meilleur moyen d'évaluer un état subjectif est de laisser le patient maître de l'évaluation, d'être le seul évocateur de sa fatigue (Minton & Stone, 2009). Le moyen le plus simple reste de l'évaluer grâce à un seul item, dans une évaluation unique ou en l'intégrant à un questionnaire de qualité de vie globale (NCCN, 2017). Il existe différents outils standardisés pour évaluer la fatigue, et leur différence repose essentiellement sur la conception de la fatigue. En effet, les auteurs peuvent l'évaluer comme un symptôme global et unidimensionnel ou alors l'évaluer comme une variable multidimensionnelle.

Le tableau f (Annexe F, p.311) reprend les différents outils de mesures les plus référencés au niveau international, où nous avons pris soin de noter la présence ou non d'une validation française. La majorité des questionnaires présentés dans le tableau 3 considère la fatigue comme une variable multidimensionnelle. Cependant, une échelle visuelle analogique est préconisée dans le dépistage de la CRF par la NCCN (2017). Considérée comme une méthode rapide et facile d'identifier la fatigue des patients, cette méthode d'évaluation numérique est la plus recommandée. Ses avantages entraînent une utilisation systématique, qui

²⁴ XELODA, STIVARGA, REGORAFENIB : thérapie orale par prise de comprimés.
XELODA-AVASTIN : Thérapie orale par prise de comprimés + chimiothérapie intraveineuse tous les 21 jours.
radiothérapie, radio-chimiothérapie.

permet une ouverture du dialogue où la parole est donnée au patient, améliorant la relation patient-soignant (F.X. Lesage, Doctoral Dissertation, 2012). Lesage rajoute ainsi qu'un « bon outil n'est pas celui qui est le plus performant mais le plus adapté à la situation ».

Les recommandations indiquent de mesurer la fatigue dès la première visite clinique et de prolonger cette évaluation à intervalles réguliers, durant les traitements et même au-delà. Cela souligne l'aspect dynamique de ce symptôme, qui peut varier durant les traitements. Cette fatigue non prise en charge peut s'aggraver, d'où l'intérêt de mettre en place des études longitudinales qui permettent d'explorer son évolution.

4.1.2. Dans un contexte de mesures répétées

L'objectif de cette étude est de mettre en avant des trajectoires de fatigue, tout en mettant en exergue différents profils individuels. Pour permettre l'identification des trajectoires, les données de fatigue doivent être nombreuses. Plutôt que d'envisager trois temps de recueil sur une période six mois, comme le font ou le faisaient certaines études de cohorte, nous faisons le choix d'avoir une multitude de temps afin d'avoir une mesure de la fatigue la plus précise possible.

Cette multitude de temps, dans une période donnée de 6 mois, implique que nous travaillons sur des données répétées. Ces dernières présentent bons nombres d'avantages (explicités plus bas), mais implique un choix d'outil de mesure qui ne sont pas soumis au biais d'apprentissage. La plupart des questionnaires standardisés sont évalués sur leur validité (est-ce qu'il mesure effectivement ce que nous cherchons à mesurer ?), sur leur sensibilité (est-ce le score sera effectivement différent chez deux individus aux caractéristiques différentes ?) et sur leur spécificité (sont-ils des outils diagnostics et sensibles aux changements ?). Parmi toutes ces questions, les questionnaires sont évalués selon la procédure « test-retest » qui permet de s'assurer que le score ne change pas dans le temps et que l'outil mesure toujours la même chose. Mais soumettre un test une deuxième fois au même individu se doit d'être espacée de la première passation, afin d'éviter « le biais d'apprentissage ». Ce dernier, qui explique que le répondant se souvient du questionnaire et de ses réponses, sera influencé par la première passation lors du deuxième remplissage. Cela entraînera alors un biais dans les réponses.

Dans notre cas, les patients étaient évalués toutes les deux semaines. Un questionnaire aurait entraîné ce biais d'apprentissage ce qui aurait induit des erreurs de mesure dans notre recherche de sensibilité au changement. De plus, un tel choix aurait aussi rendu le protocole trop lourd et chronophage. Nous avons donc fait le choix d'utiliser l'échelle de fatigue associée au cancer, inspirée du modèle des Échelles Visuelles Analogiques (EVA) « douleur » en service hospitalier, afin d'évaluer la fatigue de façon bimensuelle.

4.1.3. Besoin d'un outil adapté : création d'une EVA fatigue

Lorsque que nous nous sommes intéressés à la problématique de la fatigue en cancérologie, notre première démarche a été de rencontrer des soignants et des patients. Il nous semblait important de comprendre quelles difficultés cette fatigue engendrait, tant au niveau de la prise en charge que du vécu personnel du patient. Par le biais d'entretiens, il s'est avéré que le personnel médical avait besoin d'un outil permettant de repérer et comprendre l'état de fatigue du patient. Les patients eux, rapportaient une fatigue peu comprise, peu entendue, et surtout envahissant plusieurs domaines de leur vie quotidienne. Au regard des outils existant dans la littérature (tableau f, annexe F, p.311), de nombreux questionnaires existaient mais le consensus sur l'unidimensionnalité ou multi dimensionnalité du concept était pauvre. De plus, seuls la FACT-F, la POMS-F, la PFS et le MFI possédaient une validation française.

C'est en faisant ce constat qu'une étude préliminaire menée en 2014 au cours de notre master 2 Recherche, nous a permis de valider un nouvel outil, adapté à la prise en charge quotidienne des patients ainsi qu'à la pratique des soignants. Toujours grâce aux entretiens, il est ressorti que le format idéal serait une échelle visuelle analogique.

4.1.4. L'échelle de fatigue associée au cancer (DFCS)

Présentation de l'outil : article publié (Baussard et al., 2017a) - Annexe H, p.324

Suite au travail de validation et la publication, un partenariat avec le laboratoire *Pierre Fabre Oncologie* a permis l'impression et la fabrication de plusieurs réglettes (figure 11). Cela permet la distribution à titre gratuit de cet outil dans les services de soins en France. Des exemplaires ont été donnés à l'Institut du Cancer de Montpellier.

L'avantage de cette échelle, outre son format simple et rapide, est d'évaluer tant une fatigue physique que psychologique. Deux questions sont posées et permettent de situer l'intensité de la fatigue, quelle qu'elle soit.

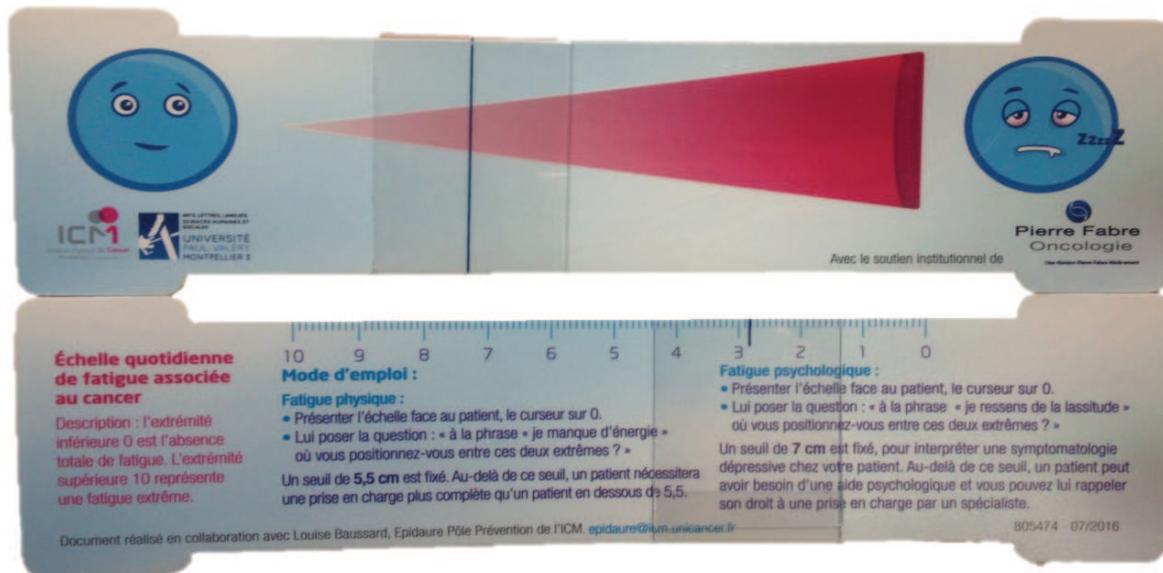


Figure 11 : L'échelle quotidienne de fatigue associée au cancer (DFCS), recto en haut et verso en bas

Passation : L'échelle est présentée par l'expérimentateur ou le soignant face recto, la consigne lui est expliquée comme suit :

« Voici une échelle, comme vous avez pu en connaître pour évaluer votre douleur, mais celle-ci servira à évaluer votre fatigue. Vous devrez déplacer le curseur suivant en fonction de deux affirmations et de votre ressenti. Le plus à gauche signifie « pas du tout » alors que le plus à droite, vers le rouge signifie « énormément ». Premièrement, à la phrase « je manque d'énergie » où vous situez-vous ? [Laissez le patient déplacer le curseur]. Deuxièmement, à la phrase « je ressens de la lassitude », où vous situez-vous ? [Laissez le patient déplacer le curseur]. »

Cotation/interprétation : Chaque fois que le patient déplace le curseur, l'expérimentateur ou le soignant prend soin de noter le chiffre sur lequel le curseur se place, face recto. Par exemple, sur la figure X le curseur se situe sur 2.8/10. Dans l'article de validation, un test de sensibilité diagnostic par analyse de courbes ROC a permis de déterminer, à partir de quel chiffre un patient était considéré comme « fatigué » physiquement. Le seuil fixé pour l'item de fatigue physique « je manque d'énergie » est de 5.5/10. Au-delà, un patient est considéré comme fatigué. Pour l'item de fatigue psychologique « je ressens de la lassitude », le seuil fixé n'est un pas un seuil diagnostic mais un seuil d'alarme. Il est donc plus haut, à 7/10, et indique qu'un patient au-delà est à risque de symptômes dépressif majeurs (Baussard et al., 2017; Annexe X).

4.2. Variables contrôlées

Ces variables sont recueillies lors de la première visite, dans les premières pages du cahier de suivi (Annexe E, P.291).

4.2.1. Variables sociodémographiques

Le recueil de données sociodémographiques (p.3 du cahier – Annexe X) comprend :

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">- Le sexe : masculin / féminin- La date de naissance- La situation familiale :<ul style="list-style-type: none">• Célibataire• Concubinage• Pacsé(e)/Marié(e)• Veuf (veuve)- Le nombre d'enfants- Le diplôme le plus élevé obtenu :<ul style="list-style-type: none">• Aucun• Certificat d'études primaires (CEP)• BEPC• CAP, BEP ou équivalent• Bac, brevet supérieur, brevet professionnel | <ul style="list-style-type: none">- La catégorie socio-professionnelle :<ul style="list-style-type: none">• Agriculteurs exploitants• Artisans, commerçants et chefs d'entreprise• Cadres et professions intellectuelles supérieures• Professions intermédiaires• Employés• Ouvriers- La situation actuelle :<ul style="list-style-type: none">• À la retraite (ou en pré-retraite, retiré(e) des affaires)• Femme au foyer• À la recherche d'un emploi• En incapacité professionnelle pour raison médicale (invalidité, AAH) |
|---|--|

- Diplôme de niveau Bac + 2 (DUT, BTS, DEUG, autres)
- Diplôme de niveau Bac + 3 ou supérieur
- Ne sais pas

- En formation non rémunérée (étudiant(e), stagiaire...)
- Dans une autre situation
- Le statut tabagique :
 - Non-fumeur(se)
 - Ex-fumeur(se)
 - Fumeur(se)

4.2.2. Variables biomédicales

Les variables médicales recueillies permettaient de revenir sur l'anamnèse du patient, l'histoire de la maladie et la molécule associée au traitement initié. Le recueil biomédical (p. 4-5 du cahier – Annexe E) comprend :

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> - Le poids habituel - Le poids actuel - La taille - score OMS (0 à 4)²⁵ - Les antécédents oncologiques familiaux (1er degré) - Autres pathologies : e.g diabète, insuffisance rénale, etc - La date du diagnostic histologique du cancer primitif | <ul style="list-style-type: none"> - Apparition / progression de métastases <ul style="list-style-type: none"> • Le nombre • La localisation <ul style="list-style-type: none"> ○ Ganglionnaire(s) ○ Hépatique(s) ○ Pulmonaire(s) ou pleurale(s) ○ Osseuse(s) ○ Péritonéale(s) ○ Autre - Le nombre de lignes de thérapies ciblées |
|--|---|

²⁵ L'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), publiée par Oken et al. en 1982, également appelée « échelle de l'OMS » ou « échelle de Zubrod », d'après C. Gordon Zubrod, s'étend sur six valeurs, de 0 à 5, où 0 représente un bon état de santé et 5 le décès³ : son avantage réside dans sa simplicité.

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Le type histologique du cancer primitif : e.g Adénocarcinome - Le stade TNM initial - Le nombre de chirurgies - Le nombre de séances de radiothérapie - Le nombre de cures de chimiothérapie | <ul style="list-style-type: none"> - Le nombre de lignes d'immunothérapie - La décision de ligne de chimiothérapie <ul style="list-style-type: none"> ○ 1^{ère} ○ 2^{ème} ○ 3^{ème} ○ Autres - La molécule - Le nombre de cures prévues |
|--|--|

4.3. Variables indépendantes : les déterminants psychosociaux

4.3.1. La fatigue antérieure : Le Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)

Présentation : Le MFI est un auto-questionnaire élaboré en 1995 par une équipe néerlandaise (Smets, Garssen, Bonke, & De Haes, 1995). Il comprend 20 items pour lesquels le répondant doit positionner sa réponse suivant une échelle de type Likert en 5 points, allant de 1 (« pas du tout d'accord ») à 5 (« énormément d'accord »).

Lors de son élaboration, les auteurs ont postulé une structure en cinq dimensions en se basant sur la façon dont la fatigue pouvait être exprimée. Premièrement, la fatigue comme une remarque générale sur le fonctionnement d'un individu (e.g : « je me sens reposé »), deuxièmement sur les sensations physiques ressenties, troisièmement sur les symptômes cognitifs comme les difficultés de concentration. Ces trois dimensions, appelées « fatigue générale », « fatigue mentale » et « fatigue cognitive » correspondaient aux échelles déjà rapportées par d'autres études (Smets, Garssen, Schuster-Uitterhoeve, & de Haes, 1993). Cependant, Smets et al. (1995) lors de l'élaboration du MFI-20, rapportent que le terme « fatigue » est également utilisé pour décrire un manque de motivation pour initier une nouvelle activité. Ceci entraîne la création d'une quatrième dimension « réduction de la motivation ». Enfin, la dernière dimension reflète une conséquence fréquente de la fatigue qui est la baisse

des activités. Ces cinq dimensions constituent le MFI-20, et chacune d'elle contient un nombre égal d'item (4 items par dimensions).

Une des particularités de ce questionnaire réside dans la manière dont les items sont formulés : certains sont des formulations positives (« j'arrive bien à me concentrer ») et d'autres sont des formulations négatives (« Me concentrer sur quelque-chose me demande beaucoup d'efforts »). Cela dans le but de minimiser les biais de réponses, tel que le biais de tendance à l'acquiescement.

Cotation et interprétation :

Les réponses sur l'échelle de Likert sont en réalité les scores pour chaque item. Plus le patient sera « d'accord » avec un item (réponse à 5), plus son score sera haut et plus il sera fatigué. Pour chaque dimension, les scores varient entre 4 et 20. Les items formulés positivement (« je me sens en forme ») doivent être inversés à la cotation, soit 1=5, 2=4, 3=3, 4=2 et 5=1. Une fois ces items inversés, une somme est faite pour chaque dimension :

- Fatigue générale : items 1, 5, 12, 16
- Fatigue physique : items 2, 8, 14, 20
- Fatigue mentale : items 7, 11, 13, 19
- Réduction des activités : items 3, 6, 10, 17
- Réduction de la motivation : items 4, 9, 15, 18

Smets et al. (1995), ont fait cette hypothèse en cinq dimensions et leurs analyses ont confirmé le modèle. Ils ont également proposé une version en quatre dimensions, où les dimensions générale et physique se regroupent en une seule. Cette structure en quatre dimensions a été corroborée par la validation française de Gentile et al. en 2003, portant sur un échantillon de patient atteints de cancer (Gentile, Delarozière, Favre, Sambuc, & San Marco, 2003). Cette traduction est la version que nous avons décidé de soumettre aux patients de notre étude (Annexe G, p.313).

Validation en 10 items (Baussard et al., 2018 – annexe I, p.331) :

Lors de notre étude, nous avons été confrontés à quelques difficultés émanant du MFI-20. Premièrement, les items composant le MFI ont cette particularité d'être redondants (même si l'intention première était d'inverser les items pour réduire les biais de réponse). Cette redondance (e.g : « physiquement je me sens en parfait état » et « physiquement je me sens en mauvais état ») recevait nombre de remarque de la part des répondants. Certains patients soulignaient le fait que nous posions « toujours les mêmes questions ». Deuxièmement, au sein de notre équipe de recherche, il ne semblait pas y avoir de consensus quant à la cotation du questionnaire. Certains étaient en faveur d'une structure en cinq dimensions basées sur l'échelle originale de Smets et al. (1995). D'autres étaient en faveur d'une cotation en quatre dimensions puisque la version soumise aux patients était celle validée par Gentile et al. (2003).

A la suite de cela, nous avons décidé d'étudier au sein de la littérature les différentes validations transculturelles du MFI-20, notamment au niveau du nombre de dimensions pour les validations portant sur une population de cancer. Nous avons également choisi de mener une analyse factorielle sur nos données afin de voir quel serait le modèle retenu. Toutes ces démarches sont explicitées dans un article publié et présenté en Annexe I (p.331). Dans cet article, nous avons montré qu'aucun consensus n'existe sur la structure du MFI-20, au regard des différentes validations existantes. De plus, les analyses factorielles sur nos données et la lecture critique d'un article discutant l'intérêt d'items inversés (Van Sonderen, Sanderman, & Coyne, 2013), nous a permis de redéfinir la structure globale du questionnaire. Nous avons justifié et montré que sans ces items inversés, en réduisant de dix items le questionnaire initial, nous pouvions conserver de bonnes qualités psychométriques et plusieurs dimensions.

4.3.2. L'état émotionnel : Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Présentation : L'échelle de dépression et d'anxiété (HADS) initialement développée par Zigmond et Snaith en 1983 (Snaith, 2003; Zigmond & Snaith, 1983) est une échelle auto-rapportée de mesure de la détresse émotionnelle, et reste l'une des échelles les plus utilisées en clinique et en oncologie (Bjelland, Dahl, Haug, & Neckelmann, 2002; Herrmann, 1997). A l'origine, elle fût développée pour diagnostiquer les troubles émotionnels chez des patients non psychiatriques en détectant les deux symptômes fréquemment associés à la détresse : l'anxiété et la dépression. L'HADS exclut les symptômes somatiques d'une détresse émotionnelle (e.g

migraine, perte de poids, insomnie) pouvant être l'expression d'une maladie somatique plutôt que l'expression même de la détresse (Bjelland et al., 2002; Herrmann, 1997; Snaith, 2003; Zigmond & Snaith, 1983). L'HADS est plutôt une mesure d'un état prolongé que l'évaluation d'un trait (Herrmann, 1997).

Elle est composée de 14 items dont les réponses varient en termes de fréquence du symptôme de 0 à 3 (Annexe G, p.314). Ces items sont également répartis afin que sept d'entre eux évaluent une symptomatologie anxieuse et les sept autres une symptomatologie dépressive.

L'HADS est souvent choisie comme outils clinique chez les populations en oncologie (Bulli, Miccinesi, Maruelli, Katz, & Paci, 2009; Lynch, Goodhart, Saunders, & O'Connor, 2011). Ce choix semble justifié par les caractéristiques suivantes : (i) recommandée pour les patients souffrant d'une maladie organique (Bjelland et al., 2002) ; (ii) ne prends pas plus de 2 à 5 minutes à la passation (Snaith, 2003) ; (iii) ces propriétés psychométriques ont été décrites dans des études pertinentes (Vodermaier, Linden, & Siu, 2009); et reste généralement bien acceptée par les répondants (Herrmann, 1997; Vodermaier et al., 2009).

Cotation et interprétations :

L'échelle de Likert associée à chaque item, allant de 0 à 3, correspond à la cotation attribuée à l'item. Plus le patient donnera des réponses cotées 3, plus son score final sera élevé. Les items sont répartis comme suit :

- Pour l'anxiété : items 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 (impair)
- Pour la dépression : items 2, 4, 6, 8, 10, 12 (pair)

Pour chaque dimension, les scores varient de 0 à 21 points. Les développeurs initiaux ont fixé qu'un score entre 0 et 7 pour chaque sous-dimension est considérée comme non-pathologique, un score entre 8 et 10 suggère un trouble suspecté et qu'un score de 11 ou plus doit être considéré comme trouble de l'humeur avéré (Snaith, 2003). Pour les auteurs qui privilégient un score globale de détresse émotionnelle, combinant tous les items, un cut off à 15 est soutenu par plusieurs recherches en oncologie (Balderson & Towell, 2003; Özalp, Cankurtaran, Soygür, Geyik, & Jacobsen, 2007; Zenger et al., 2010).

Plusieurs études, notamment en oncologie, se sont intéressées au cut-off associé à cette échelle (Lambert et al., 2013), c'est-à-dire, à partir de quel score un patient est-il considéré comme anxieux ou déprimé. Certaines études mettent en avant des difficultés, demandant des analyses additionnelles, telles que (i) le manque de consensus sur les cut-off associés à chaque sous-échelle (Bjelland et al., 2002) et (ii) les résultats contradictoires concernant la structure optimale de l'échelle en une, deux voire trois dimensions (Luckett et al., 2010; A. B. Smith et al., 2006; Adam B. Smith et al., 2002; Walker et al., 2007).

Lambert et al. (2013) réfèrent trois façons d'appréhender l'HADS (tableau 5) et conduisent une analyse de Rasch²⁶ pour chacune d'entre elle afin de supporter la meilleure structure. Les résultats de leur étude portant sur 1 360 patients atteints de cancer, d'âge moyen 64 ans, ne recommandent pas l'interprétation d'un score global (Lambert et al., 2013). L'HADS unidimensionnelle, en dépit de sa popularité parmi les chercheurs en psycho-oncologie (Jacobsen et al., 2005; Miljanović et al., 2017; Rodgers, Martin, Morse, Kendell, & Verrill, 2005; Singer et al., 2009; Walker et al., 2007) n'est pas perçue comme le meilleur modèle. Les analyses factorielles ne présentent pas de bons indices tels qu'un CFI>0,95 et un RMSEA<0,05 (Desmond & MacLachlan, 2005; Hunt-Shanks, Blanchard, Reid, Fortier, & Cappelli, 2010; Schönberger & Ponsford, 2010). De plus cette conception tend à confondre ces deux symptomatologies pourtant bien distinctes.

En 2011, une équipe italienne a discuté la structure de l'HADS. Leur étude regroupe les données de 512 patients atteints de cancer et les résultats suggèrent que le modèle en deux facteurs est plus adéquat, invariant en fonction du genre ou du stade de la maladie. En effet, le Chi-deux est significatif ($\chi^2= 194.14, p<0,01$) et les autres indices indiquent également un bon ajustement avec un NNFI et CFI au-dessus de 0,97 et un RMSEA inférieur à 0,08 (Annunziata, Muzzatti, & Altoè, 2011).

²⁶ Modèles utilisés en psychométrie pour la validation de questionnaire, se référant davantage aux items qu'à une structure globale. Ainsi, Ainsi, les modèles de Rasch sont des modèles mathématiques qui permettent de construire une mesure basée sur une relation probabiliste entre le niveau de difficulté d'un item et le niveau d'habileté d'un individu.

Tableau 5 : Conceptions uni/bi ou tridimensionnelle de l'HADS (d'après Lambert et al., 2013)

Objectifs de l'étude	Sous-échelles
Structure en 2 dimensions (Zigmond & Snaith, 1983)	Anxiété – 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 Dépression – 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14
Structure en 3 dimensions (Dunbar, Ford, Hunt, & Der, 2000)	Anxiété – 3, 9, 13 Affect négatifs – 1, 5, 7, 11 Dépression – 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14
Structure en 3 dimensions (Friedman, Samuelian, Lancrenon, Even, & Chiarelli, 2001)	Anxiété psychique – 3, 5, 9, 13 Agitation Psychomotrice – 1, 7, 11 Dépression – 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14
Structure unidimensionnelle (Razavi, Delvaux, Farvacques, & Robaye, 1990)	Tous les items combinés

Certaines études considèrent qu'un trouble est suspecté pour un score égal à 8, et qu'un trouble est avéré pour un score égal ou supérieur à 11 (Holtom & Barraclough, 2000; Snaith, 2003). Mais, plus récemment, des chercheurs en oncologie ont réfléchi à l'outil le plus sensible et spécifique afin d'éviter au maximum les faux négatifs et déceler au mieux les patients déprimés (Castelli, Binaschi, Caldera, Mussa, & Torta, 2011; Lorys Castelli, Binaschi, Caldera, & Torta, 2009). Ces derniers ont comparé la HADS avec la MADRS²⁷ qui consiste en un entretien clinique standardisé. Leur population d'étude consistait en 151 patients atteints de cancer, dont la majorité présentait une localisation colorectale. Les résultats indiquent qu'avec un cut-off à 11, l'HADS diagnostique 36,4% des patients comme déprimés contre 73,5% pour la MADRS. Ce pourcentage passe de 36,4% à 58,3% lorsque le cut-off est abaissé à 8. Ceci suggère qu'un cut-off à 8 est plus enclin à diagnostiquer les patients sur leur trouble de l'humeur (Castelli et al., 2011; Castelli et al., 2009). Ainsi, pour notre étude, seront considérés comme anxieux ou déprimés les patients pour lesquels les scores dépasseront 8 aux deux dimensions.

Bjelland (2002) a calculé la moyenne des coefficients alpha de Cronbach égale à 0,82 à partir de 15 études différentes. Hansson (2009) précise quant à lui un coefficient alpha de 0,87 pour l'échelle de dépression. Dans notre échantillon, nous retrouvons une consistance interne de 0,80 pour la sous-échelle de dépression, et 0,75 pour la sous-échelle d'anxiété, ce qui est satisfaisant.

²⁷ (Montgomery & Åsberg, 1979)

4.3.3. Le soutien social : Le Questionnaire de Soutien Social spécifique au Cancer (QSSSC)

Présentation : Le QSSSC est un questionnaire développé par une équipe française (Segrestan, Rasclé, Cousson-Gélie, & Trouette, 2007) suite au constat que les chercheurs en psychoncologie ne disposaient d'aucun outil permettant de mesurer le soutien social spécifique aux personnes confrontées au cancer (Segrestan-Crouzet, 2010). C'est un questionnaire composé de 20 items qui évalue (i) la fréquence du comportement de soutien par une échelle de réponse de type Likert (de 1- jamais à 5- très souvent) pour chacun des 20 items ; (ii) le degré de satisfaction/insatisfaction de ce soutien perçu par une échelle de type Likert (de 1- très insatisfait à 6- très satisfait) ; et (iii) la(es) source(s) du soutien : choix multiple parmi plusieurs personnes (conjoint/partenaire, enfants, parents/beaux-parents, frères/sœurs, amis, connaissances, collègues, personnel soignant, autres) qui lui ont apporté le soutien spécifié dans la dimension du soutien correspondante (voir annexe G, p.320). D'après l'analyse factorielle pour la validation originale, portant sur 306 patients atteints de cancer d'âge moyen 54 ans, une solution en quatre facteurs a été retenue. Ces quatre axes rendent compte de 49% de la variance totale et sont interprétés comme suit :

- Facteur 1 : soutien émotionnel (items 1 à 9)
- Facteur 2 : soutien matériel/distractif (items 10 à 14)
- Facteur 3 : soutien informatif (items 15 et 16)
- Facteur 4 : soutien négatif (items 17 à 20)

Ces résultats sont soutenus par une analyse factorielle confirmatoire (CFA) et approuvent de bonnes qualités psychométriques à l'outil.

Nous avons pris soin de calculer, pour notre échantillon, la consistance interne du questionnaire. Ainsi, dans notre échantillon, les alphas de Cronbach sont respectivement de 0,91 pour le facteur 1 ; 0,83 pour le facteur 2 ; 0,94 pour le facteur 3 ; et 0,79 pour le facteur 4. Ces indices révèlent une bonne fiabilité du questionnaire et de ses quatre dimensions.

Cotation et interprétation :

A l'instar des questionnaires précédents, les réponses données sur l'échelle de Lickert constituent le score pour un item. Pour chaque type de soutien, la somme des scores pour chaque item reflète le score pour la sous-dimension. Ainsi, respectivement pour chaque facteur (soutien

émotionnel, soutien matériel, informatif et négatif) il suffira d'ajouter les items de 1 à 9, puis de 10 à 14, ensuite 15 et 16 et enfin 17 à 20, afin d'obtenir des scores s'échelonnant respectivement de 5 à 45 (soutien émotionnel) 5 à 25 (soutien matériel), de 2 à 10 (soutien informatif) et de 4 à 20 (soutien négatif). Pour chaque sous-dimension, plus un score est élevé, plus une personne reçoit du soutien spécifique. Il ne s'agit pas de déterminer la présence ou l'absence d'un trouble, il n'est donc pas question de parler de cut-off pour l'interprétation du score. Les développeurs du questionnaire n'en ont pas défini dans leur étude, il suffit uniquement de regarder la valeur du score associé à chaque type de soutien. Plus cette valeur est élevée, plus nous pouvons considérer que le patient reçoit ce type de soutien.

L'interprétation pour la satisfaction du soutien reçu est la même et concerne chaque sous-dimensions. Un score élevé obtenu pour la satisfaction d'un type de soutien reçu, évoque qu'un patient est satisfait. Un score faible précise alors que le patient est insatisfait du soutien obtenu. La source du soutien étant nominative, cette partie du questionnaire renseigne directement sur la ou les personne(s) qui fournissent un soutien spécifique au patient. Par exemple, le soutien émotionnel sera plus souvent fourni par les proches (conjoint, enfants, frère/sœur) tandis qu'un soutien informatif proviendra plus généralement du personnel soignants (médecins, ou autre).

4.3.4. Le contrôle perçu : La Cancer Locus of Control Scale (CLCS)

Présentation : Cette échelle de contrôle spécifique à la maladie se compose de quatorze items. Elle a été construite afin de mesurer la perception de contrôle de la maladie et l'attribution causale chez des patients atteints de cancer. Cette échelle à l'origine hollandaise (Pruyn et al., 1988) a fait l'objet d'une validation sur une population anglo-saxonne (Watson et al., 1990) puis sur une population française de patientes atteintes d'un cancer du sein (Cousson-Gélie et al., 2005). Une analyse factorielle suivie de rotations *varimax* a permis de retrouver les trois facteurs de la version initiale : (i) le contrôle interne sur le cours de la maladie, (ii) l'attribution causale interne sur l'apparition de la maladie et (iii) le contrôle religieux. Concernant la validation française de Cousson-Gélie, et al., (2005), la consistance interne pour chaque dimension de la CLCS est de $\alpha = 0,76$ pour le score de contrôle interne sur le cours de la maladie, de $\alpha = 0,72$ pour le score d'attribution causale et de $\alpha = 0,76$ pour le score de contrôlabilité religieuse. Dans notre étude, les analyses de fiabilité révèlent des alphas de Cronbach égaux à 0,86 pour la première dimension, 0,75 pour la deuxième, et 0,78 pour la troisième. Ces résultats sont satisfaisants.

Cotation et interprétation :

Le patient répond aux 14 items avec une échelle de Likert en quatre points (de 1 pas du tout d'accord à 4 tout à fait d'accord). Le facteur (i) se compose des items 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 ; le facteur (ii) des items 5, 7, 8, 11, 14 ; le facteur (iii) des items 2, 6 et 9 (Annexe G, p.317). La somme des scores obtenus aux six items du facteur 1 constitue le score de contrôle interne par rapport à l'évolution de la maladie. La somme des scores obtenus aux cinq items du facteur 2 indique une attribution causale interne de la survenue de la maladie. La somme des scores obtenus aux trois items du facteur 3 constitue le score de contrôle religieux. Un score élevé indique que la dimension en question est adoptée par le sujet.

4.3.5. Les stratégies de coping: La Way of Coping Checklist (WCC-21)

Présentation : L'échelle que nous avons choisie est issue de la première version élaborée par la Lazarus et Folkman, puis révisée (WCC-R) par Vitaliano, Russo, Carr, Maiuro & Becker en 1985. Cette étude présente l'avantage d'être traduite en français et validée dans une population de patients atteints de cancer (Cousson-Gélie et al., 2010). Premièrement, le répondant doit relater en quelques mots une situation stressante rencontrée le dernier mois et d'en préciser l'intensité du stress. Dans le cadre du cancer et dans cette étude, nous prenions soin de dire au patient que la situation stressante en question devait se rapporter tant que possible au contexte médical (annonce de récurrence, IRM, complications, etc). Puis, l'échelle se présente sous la forme de 21 items (contre 27) qui évaluent trois stratégies de coping : (i) le coping centré sur le problème, (ii) le coping centré sur l'émotion avec l'auto-accusation/éviter, et (iii) la recherche de soutien social (voir Annexe G, p.318). La consistance interne de cette échelle est satisfaisante avec des alphas de Cronbach égaux à 0,78, 0,76 et 0,79 pour les trois dimensions, respectivement.

Nous avons pris soin de calculer les mêmes indices dans notre échantillon. Ainsi, pour les trois stratégies de coping présentées ci-dessus, nous obtenons des alphas de Cronbach égaux à (i) 0,84, (ii) 0,79, et (iii) 0,78, ce qui corrobore les valeurs obtenues pour la version adaptée de Cousson-Gélie et al. (2010).

Cotation et interprétation :

Pour chacun des items, le répondant doit mettre une croix dans la case qui correspond au mieux à ses réactions face à l'évènement décrit. Par exemple pour l'item « J'ai parlé à quelqu'un de ce que je ressentais », ses possibilités de réponses sont 1 (non), 2 (plutôt non), 3

(plutôt oui), et 4 (oui). Les réponses à chaque item d'une même dimension sont additionnées pour obtenir le score relatif à la stratégie adoptée par le sujet.

Le score de coping centré sur le problème se fait en ajoutant les items 1, 3, 5, 8, 11, 13, 19 et 21 et sera compris entre 8 et 32, le score de coping centré sur l'émotion se fait en ajoutant les items 6, 9, 12, 14, 16, 17, et 20 et sera compris entre 7 et 28, enfin le score pour la recherche de soutien social se fait en ajoutant les items 2, 4, 7, 10, 15, et 18 et sera compris entre 6 et 24. Un score élevé pour chaque dimension indique que la stratégie est largement adoptée par le patient.

5. Procédure

5.1. Schéma d'étude

L'étude que nous présentons est une recherche observationnelle et prospective. Les patients inclus dans cette étude sont suivis selon une démarche longitudinale, qui implique de suivre des patients dans le temps en fonction d'un événement de départ ou une situation particulière. Ici, nous les suivons durant tout un cycle de chimiothérapie. Nous n'intervenons pas sur les symptômes mais opérons uniquement une observation de certaines variables dans le temps.

A l'inverse d'une étude transversale, qui aurait évalué la fatigue de plusieurs patients à un temps choisi, l'étude longitudinale nous permet une évaluation répétée du même groupe de patient sur une longue période de temps. Une étude longitudinale nécessite un investissement de temps et de ressources, et entraîne des problèmes d'attrition. Cependant, elle constitue la seule méthodologie qui permet d'étudier les stabilités et le changement des caractéristiques que nous cherchons à mesurer.

5.2. Suivi des patients

Nos données sont recueillies sur une période de six mois, toutes les deux semaines, soit 12 temps de mesure. Ce schéma d'étude suit volontairement un protocole de chimiothérapie afin de minimiser le nombre d'aller-retour du patient (domicile-hôpital) et de nous éviter des déplacements à l'extérieur. Les patients choisis suivent tous le même protocole. Ils s'engagent dans un cycle de douze cures de chimiothérapie, toutes les deux semaines (soit six mois). Ce cycle de douze cures se décompose en trois cycles de quatre cures chacun. Ainsi, une évaluation avec l'oncologue est prévue tous les deux mois.

Lors de cette visite, un scanner évalue la progression de la maladie et la réponse au traitement. Si la tolérance au traitement est bonne et l'efficacité prouvée, le traitement est reconduit pour quatre cures supplémentaires. En revanche, si la tolérance est mauvaise, et l'efficacité peu satisfaisante, l'oncologue peut décider d'un changement de thérapeutique ou une chirurgie. Enfin, si le scanner objective une stabilité de la maladie, l'oncologue peut donc décider d'une pause thérapeutique. Ces deux choix entraînent une sortie d'étude de nos patients avant les 12 temps de mesure, soit avant les six mois prévus initialement (figure 12).

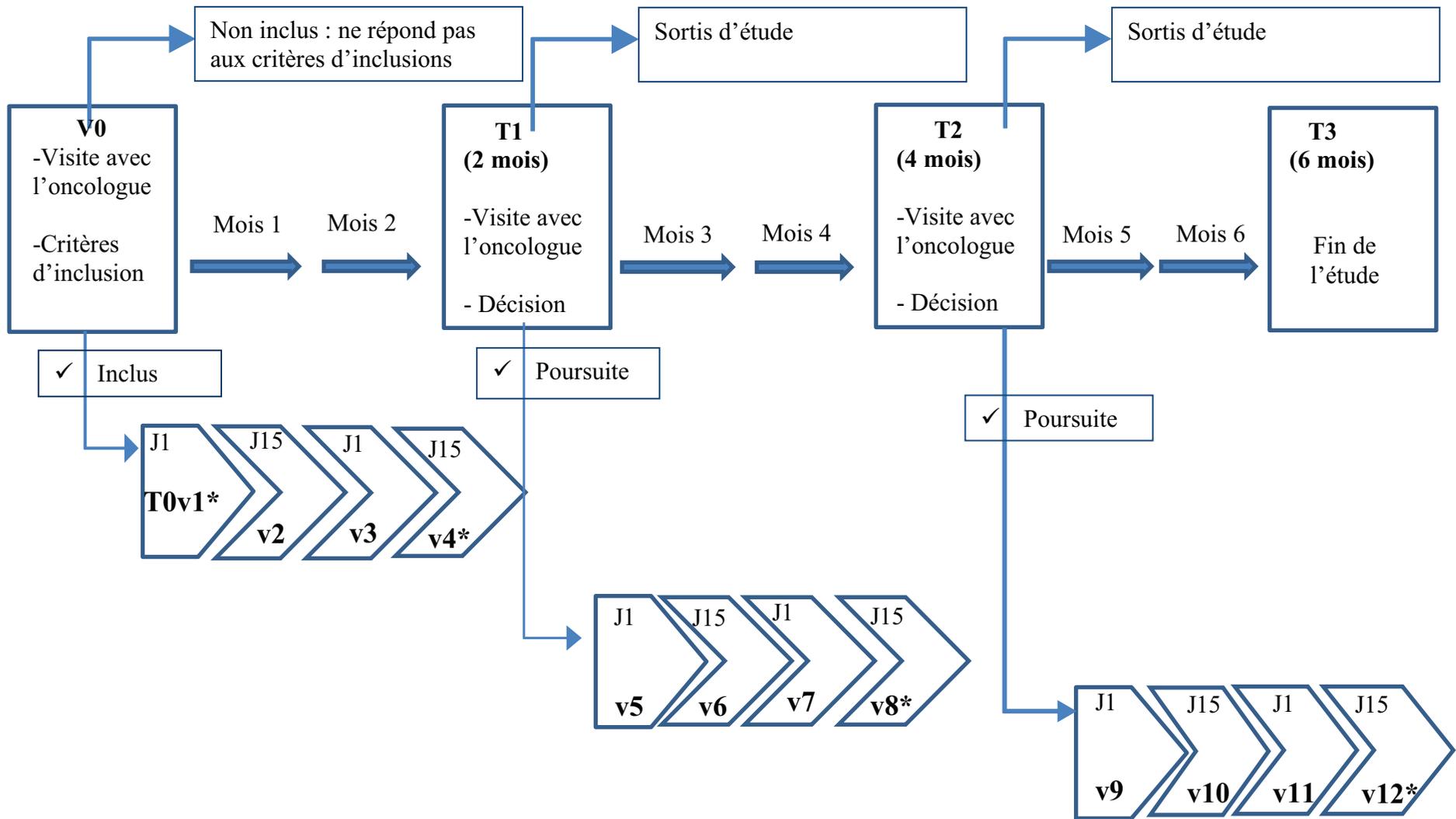


Figure 12 : Schéma de l'étude longitudinale (légende : *=passation de questionnaires en plus de l'EVA fatigue)

5.3.Établissement du premier temps d'évaluation de la recherche

Tout d'abord, l'étape préalable à l'inclusion des patients était de mener un repérage de patients qui seraient potentiellement éligibles à notre étude. Pour cela, nous étions en contact avec les quatre oncologues digestifs du centre. Chacun consultait un jour fixe par semaine, ce qui nous permettait de les contacter le matin pour leur rappeler de proposer l'étude aux patients qui répondaient aux critères d'inclusion.

V0 (figure 12) : L'oncologue a confirmé le diagnostic au patient (annonce, récurrence ou progression) et le plan de traitement a été établi. Si le patient répondait aux critères d'inclusion, l'oncologue lui présentait l'étude. Selon son accord pour participer, nous étions prévenus afin d'aller lui fournir la note d'information, répondre à ses éventuelles questions et lui remettre le consentement éclairé (Annexe D, p.288). Le patient commence les traitements en général 7 à 10 jours après la consultation avec son oncologue référent, ce qui lui laissait un temps de réflexion. Enfin, il était convenu avec le patient de démarrer l'étude (selon accord) dans le service d'Hôpital de Jour (HdJ) lorsqu'il débutera la chimiothérapie. La confidentialité et l'anonymat sont assurés, et un numéro d'inclusion est attribué.

5.4.Première visite, inclusion et questionnaires (T0)

Lorsque le patient est installé en chambre ou en box pour recevoir son traitement, nous allons le rencontrer. Les objectifs de la recherche lui étaient présentés à nouveau et nous leur proposons d'y participer. Une note d'information leur est remise. Pour les patients qui acceptent la participation, le consentement éclairé signé est recueilli (Annexe D, p.288).

T0v1 (figure 12) : Durant cette première partie de la recherche (v1), nous interrogeons le patient selon le déroulé exact du cahier de suivi présenté en annexe E (p.291), de la page 6 à 7 du cahier. Ces pages reprennent les données sociodémographiques (e.g. âge, statut marital, nombre d'enfant, profession), ainsi que les données médicales connues par le patient (e.g. poids, antécédents familiaux, date du diagnostic, traitements antérieurs). Ces données-là ne sont recueillies qu'une fois, lors de cette première visite.

Ensuite, nous recueillons les données du jour (celles recueillies lors de chaque visite), à savoir le poids, les données hématologiques et la fatigue sur l'échelle visuelle analogique (p.125). Puis, l'ensemble des questionnaires (MFI, HADS, CLCS, WCC, QSSSC) étaient soumis. Certains patients réclamaient la présence de l'investigateur pour remplir les questionnaires,

d'autres ont préféré le remplir seuls. La durée moyenne de cette première visite était d'environ 30 à 45 minutes.

5.5. Une visite toutes les deux semaines (v2-v12)

Notre protocole d'étude a été développé afin de suivre le protocole de chimiothérapie, soit des visites toutes les deux semaines. Les patients inclus avaient donc des cures programmées en hôpital de jour, et nous les rencontrions à ce moment-là.

Visite 2 à 12 (figure 12) : Toutes les deux semaines, la fatigue du patient était à nouveau mesurée. Les données médicales étaient ont été recueillies à toutes les visites par les soignants (voir cahier de suivi en annexe E)

5.6. Les évaluations intermédiaires (T1 et T2)

Tous les deux mois, la réponse au traitement est évaluée par un scanner et discutée lors d'une consultation avec l'oncologue. Cette visite permet de déterminer l'efficacité de la chimiothérapie. Si cette dernière est efficace et bien supportée par le patient, l'oncologue décide généralement de poursuivre la chimiothérapie pour quatre cures supplémentaires, afin d'atteindre les 12 cures initialement prévues.

Il nous semblait important d'avoir un recueil des variables à T0, ainsi qu'à la fin de l'étude à T12. Nous avons donc également pris soin de proposer certains de nos questionnaires (MFI, HADS et WCC) lors de la visite 4 (v4) ainsi que la visite 8 (v8). Ces deux visites spécifiques sont considérées comme des temps de mesure dans l'étude, soit respectivement T1 et T2. Cela nous assurait d'avoir une mesure de nos variables dans les cas où les patients sortiraient d'étude avant v12 (T3).

5.7. Suivi à 6 mois et fin d'étude (T3)

Puisque notre étude suivait un protocole de traitement type, soit 12 cures de chimiothérapie, le suivi complet d'un patient était défini sur six mois de suivis. Lorsque les patients ont terminé leur cycle de chimiothérapie, soit pour 12 cures consécutives (si non exclus avant), le suivi était fini. Ceci signe la fin d'étude pour un patient donné.

Visite 12 (T3) (figure 12) : Il s'agit là de la dernière visite avec le patient, les données médicales habituelles sont recueillies et l'ensemble des questionnaires soumis à T0 sont proposés à nouveau. Cela permet d'avoir un niveau initial et final de nos différentes variables (MFI, HADS, CLCS, WCC, QSSSC). Le cahier de suivi prévoit d'indiquer sur la page 20 les raisons de la fin d'étude pour un patient si celle-ci a lieu avant 12 suivis.

6. Nos hypothèses opérationnelles

Pour chacune de nos hypothèses théoriques, nous formulerons les hypothèses opérationnelles associées qui permettent d'opérationnaliser d'une manière méthodologique nos questions de recherche.

Hypothèse théorique 1 : Trois trajectoires latentes seront mises en exergue pour identifier et discriminer des sous-groupes de patients dont la fatigue évolue différemment en cours de traitement.

- **Hypothèse opérationnelle 1** : Nous pensons que le modèle, issu de l'analyse en classe latente, qui sera le mieux ajusté à nos données sera en faveur d'un modèle en 3 classes latentes.

1.a – La première trajectoires est caractérisée par une fatigue initiale faible et stable au cours du temps

1.b – La deuxième trajectoire est caractérisée par une fatigue initiale faible à modérée, avec une évolution au cours du temps

1.c – La troisième trajectoire est caractérisée par une fatigue initiale élevée, et stable au cours du temps

- **1.a, 1.b et 1.c** : les probabilités d'appartenir à l'une ou l'autre de ces classes seront discriminantes (proche de 1). Nous nous attendons à ce que les patients soient classés avec une probabilité supérieure à 75%.
- **1.a** – La première classe est caractérisée par des scores sur l'EVA fatigue faibles à l'inclusion et sur l'ensemble du suivi
- **1.b** – La deuxième classe est caractérisée par des scores sur l'EVA faibles à modérés à l'inclusion, qui augmenteront au cours du temps
- **1.c** – La troisième classe est caractérisée par des scores sur l'EVA élevés à l'inclusion, qui resteront stables (sans amélioration) au cours du temps

Le deuxième objectif de ce travail de thèse est d'identifier les variables qui peuvent venir expliquer son évolution et les différentes trajectoires observées. Nous supposons que :

Hypothèse théorique 2 : Des antécédents sociodémographiques, biomédicaux ainsi que le niveau de fatigue à l'inclusion expliquent l'évolution de la fatigue au cours du traitement.

- **Hypothèse opérationnelle 2** : Le fait d'être une femme et d'être en couple sont des facteurs associés à plus de fatigue. Les patients qui présentent une anémie, ou qui ont une anamnèse riche en traitements antérieurs appartiendront à la trajectoire de fatigue la plus élevée (1.c). Enfin, les patients dont les scores sont les plus élevés sur le MFI à l'inclusion seront classés dans la trajectoire la plus haute, soit représentative d'une fatigue sévère et stable dans le temps (1.c)

Hypothèse théorique 3 : Un mauvais état émotionnel (niveaux d'anxiété et de dépression élevés) et de mauvaises ressources (un faible contrôle, des stratégies de coping inadéquates, un manque de soutien social) expliquent davantage les trajectoires 1.b et 1.c.

- **Hypothèse opérationnelle 3** : Les variables transactionnelles expliquent également l'appartenance à une classe. Les patients dont les scores sont les plus élevés à la dimension d'attribution causale interne (CLCS), à la dimension « coping centré sur l'émotion » de la WCC et des scores faibles au questionnaire de soutien social (QSSSC) à l'inclusion seront classés dans la trajectoire 1.a (représentative d'une fatigue sévère et stable dans le temps), ou même 1.b pour laquelle la fatigue tend à s'aggraver avec le temps. En revanche, les patients ayant des scores élevés sur la dimension de contrôle interne (CLCS) ainsi qu'à la dimension de coping centré sur le problème (WCC) seront classés dans la classe 1.a (pas de fatigue au cours du temps).

Nos hypothèses seront testées sur la fatigue physique (grâce à l'item « je manque d'énergie »), mais également sur la fatigue psychologique (grâce à l'item « je ressens de la lassitude »). Nous posons les mêmes hypothèses sur les deux dimensions de fatigue étant donné que nous n'avons pas recensé de littérature sur la fatigue psychologique uniquement. Néanmoins, nous trouvons pertinent d'explorer cette dimension afin de comprendre si celle-ci s'explique de la même façon que la fatigue physique, ce qui dans le cas contraire viendrait souligner l'importance de considérer la fatigue comme multidimensionnelle et multifactorielle.

CHAPITRE 2 : Modélisation et analyses statistiques

Les analyses que nous décrirons dans ce travail sont des modèles mixtes à classes latentes. Afin d'aider, si besoin, le lecteur dans la compréhension de ces analyses, nous proposons en annexe un rappel des modèles de régression simple, de régressions multivariées et mixtes pour données longitudinales (Annexe J, p.337). Dans le corps de la thèse, nous présentons uniquement ce qu'est l'analyse en classes latentes. Nous décrirons ensuite la stratégie d'analyse adoptée pour ce travail de thèse et décrirons les principales étapes qui permettront de répondre à nos hypothèses

1. Les modèles mixtes à classes latentes

Pour nos analyses longitudinales, nous avons choisi d'utiliser les modèles mixtes et leur extension en classes latentes. Alors que le modèle mixte permet d'analyser des données répétées sur une population donnée, et de faire émerger un profil moyen ou trajectoire moyenne pour l'ensemble de notre population, il n'est pas rare en pratique qu'une hétérogénéité de la population soit suspectée. Dans les études médicales, les populations sont le plus souvent hétérogènes. Il est donc possible de voir émerger des structures de groupes latents pouvant être reliées à un comportement, ou une maladie. Parmi certaines études nous pouvons citer en exemple : les trajectoires d'incapacités précédant le décès (Gill, Gahbauer, Han, & Allore, 2010), les trajectoires de consommation d'alcool chez les jeunes (Muthén & Shedden, 1999), le déclin cognitif chez les personnes âgées (Proust-Lima, Dartigues, & Jacqmin-Gadda, 2011; Proust-Lima, Dartigues, & Jacqmin-Gadda, 2016) ou encore la progression du cancer de la prostate après la fin des traitements (Proust-Lima & Taylor, 2009).

Les objectifs de ces modèles sont :

- (i) de décrire des trajectoires développementales d'un processus psychologique (ou biologique) au cours du temps (au niveau de la population),
- (ii) d'évaluer les prédicteurs (variables) d'une trajectoire développementale donnée (au niveau de la population) et
- (iii) possiblement de faire des prédictions (au niveau de l'individu).

Les modèles mixtes à classes latentes ont l'avantage de :

- (i) de prendre en compte les corrélations intra-sujet comme extension des modèles mixtes précédemment définis
- (ii) de prendre en compte l'hétérogénéité inter-sujet par le biais des classes latentes
- (iii) d'obtenir des estimations tant au niveau de la population qu'au niveau de l'individu

1.1. Notions mathématiques

Tout comme pour le modèle mixte classique, les données nécessaires sont les mesures répétées d'un marqueur (Y), choisi comme variable d'intérêt, collecté au cours du temps (t) pour chaque sujet i d'un échantillon de N sujets (i=1, ..., N). Dans notre cas, le marqueur est la fatigue, évaluée toutes les deux semaines sur une période maximale de six mois. Dans la suite, Y_{ij} sera la mesure du marqueur Y pour le sujet i à la répétition j (j=1, ..., n_i) et t_{ij} sera le temps depuis le début de l'étude correspondant.

Le modèle mixte à classes latentes a été défini initialement par Verbeke et Lesaffre (1996) et Muthén et Shedden (1999). Le principe est de supposer qu'il existe un nombre fini G de sous-populations, ces sous-populations homogènes définissant G classes latentes. Chaque sujet appartient à une seule classe latente, qui se traduit par la variable latente discrète c_i valant g si le sujet i appartient à la classe g. La probabilité d'appartenance aux classes latentes est généralement définie par un modèle logistique multinomial en fonction de variables explicatives X_{li} : indépendantes du temps

$$\pi_{ig} = P(c_i = g | X_{li}) = \frac{e^{\xi_{0g} + X'_{li}\xi_{1g}}}{\sum_{l=1}^G e^{\xi_{0l} + X'_{li}\xi_{1l}}} \quad (1)$$

Pour que le modèle soit identifiable, on suppose $\xi_{0G} = 0$ et $\xi_{1G} = 0$, la classe G devenant ainsi la classe de référence. Il est fréquent de ne pas inclure de variables explicatives pour prédire l'appartenance aux classes. Dans ce cas, $\frac{e^{\xi_{0g}}}{\sum_{l=1}^G e^{\xi_{0l}}}$ définit la probabilité marginale de la classe g.

La trajectoire de la variable réponse est ensuite définie de façon spécifique à chaque classe latente par un modèle mixte (voir annexe J, p.337). Si le sujet i appartient à la classe g , le modèle pour la distribution $[Y_{ij} | c_i = g]$ est défini par :

$$Y_{ij} = X_{2ij}^T \beta + X_{3ij}^T \gamma_g + Z_{ij}^T b_i + e_{ij} \quad (2)$$

Les vecteurs X_{2ij} et X_{3ij} incluent respectivement toutes les variables explicatives (incluant possiblement le temps) qui sont associées à Y de manière commune au travers des classes.

1.2. Choix du nombre de classes

Les différents paramètres du modèle linéaire mixte à classes latentes sont le plus souvent estimés par le maximum de vraisemblance (Muthén & Shedden, 1999; Proust & Jacqmin-Gadda, 2005; Verbeke & Lesaffre, 1996).

L'estimation des paramètres par maximum de vraisemblance se fait à nombre de classes latentes G fixé. Le nombre optimal de classes est soit connu par avance soit déterminé *a posteriori* à partir d'un faisceau de critères statistiques et cliniques. Parmi les critères statistiques, le plus utilisé est le « critère d'information bayésien » (BIC) qui pénalise la vraisemblance du modèle par sa complexité²⁸. Pour des petites tailles d'échantillon, une version corrigée existe, le SABIC (présenté plus bas, lors du « choix du nombre de trajectoires »). Le choix de G (nombre de classes latentes) se fera toujours de la même façon et l'ensemble de ces spécifications est implémenté au logiciel R dans le Package `lcmm` (Proust-Lima, Philipps, & Liquet, 2017) pour réaliser l'ensemble des analyses statistiques.

²⁸ BIC = -2 L + log(N)*P ou L est la log-vraisemblance, N le nombre de sujets et P le nombre de paramètres du modèle.

1.3. Précautions

Les modèles mixtes à classes latentes tels que présentés au-dessus sont adaptés pour des marqueurs Gaussiens et des études dans lesquelles les données manquantes sont aléatoires (c'est à dire qu'elles sont entièrement expliquées par les données observées). Des extensions des modèles mixtes à classes latentes ont été proposées pour traiter des marqueurs non Gaussiens²⁹ et la survenue d'un événement informatif tronquant le suivi du marqueur (comme le décès par exemple (Proust-Lima, Dartigues, & Jacqmin-Gadda, 2016)).

Enfin, les analyses en classes latentes permettent également l'analyse de modèles conjoints, qui modélisent simultanément un risque d'évènement par un modèle de survie. Ces modèles sont pertinents dans le cas de population clinique tels que les patients atteints de cancer, car la survenue d'un décès (risque d'évènement) en cours d'étude, et son association avec l'évolution de la fatigue, sont des aspects intéressants à étudier. De plus, le décès d'un sujet en cours de suivi provoque l'arrêt de la collecte de ses données de fatigue. Puisque le décès et le niveau de fatigue sont liés (la fatigue augmente à l'approche du décès), ces valeurs manquantes ne sont pas aléatoires. Ce type de données manquantes est appelé données manquantes informatives. Le modèle mixte n'est pas robuste à ces données manquantes et les trajectoires seraient biaisées. Pour obtenir des estimations non biaisées, il est alors indispensable de modéliser conjointement le risque de décès et l'évolution de la fatigue.

²⁹ Dans les cas où la variable d'intérêt se suivrait pas une distribution gaussienne, les données seront transformées, tel que le permet le package, afin de pouvoir continuer l'analyse.

2. Analyses des données

Rappel : Notre variable d'intérêt est continue puisque la fatigue est évaluée sur une EVA (score de 0 à 10). Nos mesures sont des mesures répétées, toutes les deux semaines pendant 6 mois au maximum (soit 12 temps de mesure). Nous rentrons donc dans le cadre des données longitudinales. Comme nous l'avons présenté ci-dessus, la modélisation se basera sur un modèle linéaire mixte. Les effets fixes permettent de tracer une trajectoire moyenne à tout l'échantillon, les effets aléatoires permettent de tenir compte des corrélations entre les mesures d'un même sujet. Couramment, dans les études longitudinales, l'intercept et les effets du temps sont des effets aléatoires.

2.1. Saisie et importation des données

En psychologie nous sommes habitués aux bases de données se présentant telles que l'ensemble des observations pour un individu se regroupe en colonnes, afin que le fichier contienne une ligne par sujet, soit autant de lignes que d'individus dans la base de données.

Les modèles que nous entreprenons pour ce travail de thèse nécessitent une modification de ce format habituel. En effet, nous devons passer d'une structure habituelle *horizontale*, à une nouvelle structure *verticale* dans lequel un individu se verra attribuer autant de lignes que de temps de mesure. Pour cela, une variable « visite » a été créée, correspondant aux différentes visites, qui dans notre étude varie de 1 à 12.

2.2. Analyses descriptives des données

La première étape dans toute analyse statistique doit être une analyse descriptive étendue des données, incluant :

- Les données disponibles (effectif, effectif par temps de mesure, durée de suivi moyenne, variables mesurées et scores moyens associés, etc.)
- Des graphiques illustrant le profil d'évolution moyen mais également individuel du marqueur d'intérêt : c'est-à-dire la fatigue moyenne dans notre échantillon, et la fatigue pour chaque sujet.

2.3. Données manquantes

Puisque nous travaillons avec l'approche en maximum de vraisemblance, nous ne devons pas faire de procédure d'imputation pour les données manquantes. En effet, cette approche est robuste aux données manquantes non informatives et les données manquantes informatives sont prises en compte par un modèle conjoint, décrit si besoin.

3. Stratégie de modélisation pour la thèse

3.1. Choix de la fonction de lien (normalisation des données)

Le modèle linéaire suppose la normalité des données. Ainsi, si la distribution des scores de fatigue sur l'EVA ne suit pas la loi gaussienne, nous spécifierons une transformation splines³⁰ sur l'EVA d'intérêt. C'est-à-dire que nous passerons par une étape de transformation des données, en spécifiant une « fonction de lien ».

Pour réaliser cette étape, il existe une extension des modèles mixtes, conçue pour corriger ces écarts à la normalité. Cette extension est également disponible pour les modèles à classes latentes et les modèles conjoints à classes latentes. Il suffira pour cela, de déterminer le nombre et le placement des nœuds intérieurs (points de flexion de la courbe, au minimum et maximum de la distribution), qui sont généralement placés selon les quantiles de la distribution de la variable d'intérêt.

Le choix du meilleur placement des nœuds pour la fonction de lien se base sur l'AIC (critère d'information d'Akaike). Il s'agit du critère d'information comme le BIC mais supposant une pénalité moins sévère ($2 \cdot P$ au lieu de $\log(N) \cdot P$). L'AIC est le critère d'information le plus courant en statistique (hormis dans la recherche de classes latentes).

³⁰ Les transformations considérées étaient : la transformation linéaire (qui correspond au cas Gaussien), et la transformation par des splines (qui permet d'approcher n'importe quelle transformation pour un nombre relativement faible de paramètres) (Proust-Lima, Amieva, & Jacqmin-Gadda, 2013)

3.2.Choix des effets fixes (la base de temps)

Dans les modèles longitudinaux, le temps et les fonctions du temps ont un rôle primordial. La première étape est de trouver un ensemble de fonctions du temps qui permet de capturer la forme générale de la trajectoire (par exemple, des splines ou bien des polynômes, polynômes fractionnaires, etc).

Le choix des effets fixes doit être guidé par les hypothèses *a priori* et la description des données. Il est recommandé de ne tester que les interactions qui ont un sens clinique dans la mesure où les modèles peuvent devenir très complexes avec de multiples paramètres.

L'étude de l'évolution du marqueur (ici la fatigue) selon les variables explicatives étant souvent l'objectif principal dans l'analyse de données longitudinales, les interactions avec le temps sont volontiers forcées, c'est-à-dire qu'elles sont conservées même si elles apparaissent comme non significatives.

3.3.Choix de la forme de la trajectoire

Nous avons considéré des formes polynomiales de trajectoires : linéaire, quadratique, cubique ou spline. La forme de la trajectoire va avoir un impact sur le nombre de paramètres à estimer dans le modèle. Ici aussi nous choisirons le modèle dont l'AIC est le plus faible.

Avant de passer à l'analyse en classe latente et de déterminer le nombre de trajectoires, nous élaborons le premier modèle mixte, c'est-à-dire le profil moyen d'évolution. Ce modèle mixte servira de base pour décrire les différents modèles à classes latentes que nous testerons par la suite. Il reprend les « nœuds » et les paramètres choisis. De plus, aucune variables explicatives ne seront incluses dans le modèle d'appartenance aux classes, car nous partons sans *a priori*.

4. Test des hypothèses

4.1. Choix du nombre de trajectoires (Hypothèse 1)

Après avoir défini le modèle de base, nous pouvons spécifier le nombre de classes latentes que nous voulons tester. Nous avons fait l'hypothèse que trois trajectoires distinctes seront mises en exergue, mais nous testerons l'ajustement d'un modèle à deux classes, trois classes, quatre classes et cinq classes. Dans les modèles à classes latentes, la vraisemblance peut avoir plusieurs optima locaux. Pour s'assurer d'atteindre le maximum global, nous sommes partis de 100 jeux de valeurs initiales pris aléatoirement dans la distribution des paramètres sous $G=1$ et nous avons conservé les résultats de l'essai ayant obtenu la convergence au plus haut point de vraisemblance (recommandé par Hipp & Bauer, 2006).

Déterminer le nombre de classes latentes repose sur le choix du meilleur modèle testé. Le choix se base sur un ensemble d'indices statistiques et sur la pertinence clinique des trajectoires. Nous présentons l'ensemble de ces indices ci-après :

- Le choix du nombre de classes se fait le plus souvent par le critère d'information bayésien (BIC) (Commenges & Jacqmin-Gadda, 2015). Ce critère est préféré au critère AIC, plus courant en statistique, car il impose une pénalité en fonction de la complexité du modèle et favorise donc des modèles plus parcimonieux. Le BIC pénalise un modèle par rapport au nombre de paramètres qu'il a à estimer, il aura donc tendance à choisir les modèles avec le moins de classes latentes. L'AIC devrait être le critère par défaut. Toutefois, pour la sélection du nombre de classes, des travaux ont montré qu'il n'était pas assez strict. Le BIC qui est plus strict a montré de meilleures performances en simulations (ces deux indices seront présentés dans le tableau descriptif des modèles testés).
- Un autre critère, intéressant lorsque nous travaillons avec des petits échantillons, est le SABIC. Cet indice est privilégié au BIC dans notre cas ($sabic = -2LL + n_{pm}^{31} \cdot \log((n+2)/24)$).
- Un troisième critère statistique nous aidera dans le choix du nombre de classes latentes. Il s'agit de l'entropie. Cet indice est compris entre 0 et 1, plus il s'approche de 1, plus le modèle indique un fort pouvoir discriminant inter-classe.

³¹ N_{pm} = Nombre de paramètres dans le modèle

- Les indices statistiques ne doivent pas et ne sont pas les seuls indicateurs de choix, il faut tenir compte du fait que nous travaillons dans une population clinique. Ainsi, la visée clinique des résultats doit être entendue. Le nombre de trajectoires reposera aussi sur l'interprétation du clinicien, par exemple sur l'intérêt de conserver ou non des classes qui ne contiendraient que trop peu de sujet, etc. Le nombre de classe doit avoir du sens d'un point de vue clinique, ainsi une toute petite classe ($n=5$) ne sera pas forcément conservée.

4.2. Discrimination des classes

Pour chaque sujet, il est possible de calculer une probabilité d'appartenance à chacune des classes, suivant les observations individuelles. Un sujet sera classé dans la trajectoire correspondant à sa plus haute probabilité. Le choix du nombre de classes latentes peut également se faire à partir des probabilités *a posteriori* d'appartenir à une classe. Une fonction du package permet de rendre compte des probabilités d'appartenir à une classe. Cette fonction (`postprob`) nous renseignera sur la pertinence de nos trajectoires. Cet indice qui s'ajoute aux précédents, ainsi que le nombre de sujets intra-classes sont un ensemble d'indices qui nous aiderons dans le choix du nombre de trajectoires.

Il est important que les classes soient discriminantes, dans le cas où deux trajectoires seraient identifiées, une probabilité égale à 0,8 d'appartenir à une trajectoire signifie qu'un patient aura une probabilité d'appartenir à cette classe égale à 80% contre 20% d'appartenir à l'autre ou aux autres trajectoire(s).

4.3. Identifications des variables explicatives des trajectoires

Une fois que les classes sont déterminées, il est possible d'avoir un descriptif du niveau de nos variables dans chacune des trajectoires. La classification, qui est maintenant une variable discrète observée, peut être naturellement croisée avec toutes les caractéristiques désirées. Cela permet de repérer quelles variables psychosociales seraient salutogènes (caractéristiques d'une classe comprenant les patients les moins fatigués) et lesquelles autres seraient pathogènes (caractéristiques d'une classe comprenant les patients les plus fatigués).

Une fois que les scores moyens caractéristiques de chaque classe sont obtenus, un test de comparaison de moyenne permet d'identifier pour quelles variables les différences sont significatives. Ces significativités nous renseignent sur les variables explicatives de nos

trajectoires que nous pourrions ensuite intégrer au modèle afin de confirmer le poids des associations avec la fatigue, dans un modèle de régression logistique multinomial pondérée (c'est-à-dire, sachant la probabilité d'appartenir à la classe).

4.4. Analyses multivariées pour les variables explicatives des trajectoires (hypothèses 2 et 3)

Une fois que nous avons une idée des différentes variables expliquant nos trajectoires (sur la base des comparaisons de moyenne testée à l'exploration), nous pouvons décider de les intégrer directement au modèle. C'est-à-dire qu'en plus de la variable T (temps) nous pouvons ajouter un ensemble de variables explicatives que nous aurons choisies grâce à l'étape précédente. Ceci est possible grâce à la fonction `classmb` du package, qui constitue un modèle multinomial logistique dans lequel nous intégrons les variables explicatives – sachant la probabilité – d'un patient d'appartenir à sa classe de référence (`classmb` pour « class membership »). Une variable pour laquelle le retrait entraînerait une modification importante de la significativité d'une autre variable, sera conservée et considérée comme variable de confusion (confounding factor).

Partie III - Résultats

« Les grandes personnes aiment les chiffres. Quand vous leur parlez d'un nouvel ami, elles ne vous questionnent jamais sur l'essentiel. Elles ne vous disent jamais : "Quel est le son de sa voix ? Quels sont les jeux qu'il préfère ? Est-ce qu'il collectionne les papillons ?" Elles vous demandent : "Quel âge a-t-il ? Combien a-t-il de frères ? Combien pèse-t-il ? Combien gagne son père ?" Alors seulement elles croient le connaître »

(Le petit prince – Antoine de Saint-Exupéry)

Chapitre 1 : analyses préliminaires et description de l'échantillon

1. Recrutement

Au total 203 patients ont été recrutés sur la base de leur dossier médical et des critères d'inclusion, grâce au screening effectué sur la base de données des patients prévus en consultation d'oncologie digestive. Les patients ont été inclus sur une période de deux ans, du 06 octobre 2015 au 11 décembre 2017.

Au total, 169 ont accepté de participer à l'étude (soit 84% de taux d'acceptation). Parmi les 34 qui n'ont pas participé à l'étude : 19 ont refusé, 6 ne remplissaient pas les critères d'inclusion, 3 ont subi une modification de la thérapeutique prévue, 2 étaient non-aptés à remplir les questionnaires, 1 présentait une anamnèse psychiatrique, 1 a changé de centre hospitalier, 1 est décédé entre le screening et l'inclusion, 1 a refusé les traitements.

2. Attrition

Cette étude suit des patients dès l'initiation d'un nouveau traitement par chimiothérapie, et ce pour un total de 12 cures. En général, un cycle de chimiothérapie est prévu sur une période de 6 mois, avec une cure toutes les deux semaines (soit 12 cures).

Comme nous l'avons montré sur la figure 12, la réponse au traitement et l'état du patient étaient évalués tous les deux mois afin que l'oncologue décide s'il pouvait poursuivre le cycle ou non.

Les études longitudinales présentent l'inconvénient de perdre des patients durant le suivi, et notre étude n'a pas fait exception. La figure 13 rend compte du nombre de patient perdus en cours de suivi ainsi que le nombre de patients qui ont été vus à la totalité des temps de l'étude. Dans notre échantillon, notons que 103 patients (61%) ont rempli jusqu'à 6 temps de mesure, ce qui correspond à 3 mois de suivi.

Pour les analyses, nous n'avons pas eu à faire l'analyse en « cas-complet », c'est-à-dire que nous avons pu considérer tous les patients inclus. L'analyse a porté sur les 169 sujets présents à l'inclusion.

L'étude est multicentrique, cependant 92% de l'échantillon a été recruté uniquement sur l'ICM (N=155). L'hôpital de Perpignan n'a inclus aucun patient. L'institut Sainte-Catherine (Avignon) a suivi 8 patients, et le Centre de Cancérologie du Grand-Montpellier (CCGM), en a inclus 6. Les résultats seront donc présentés sans distinction entre les différents centres.

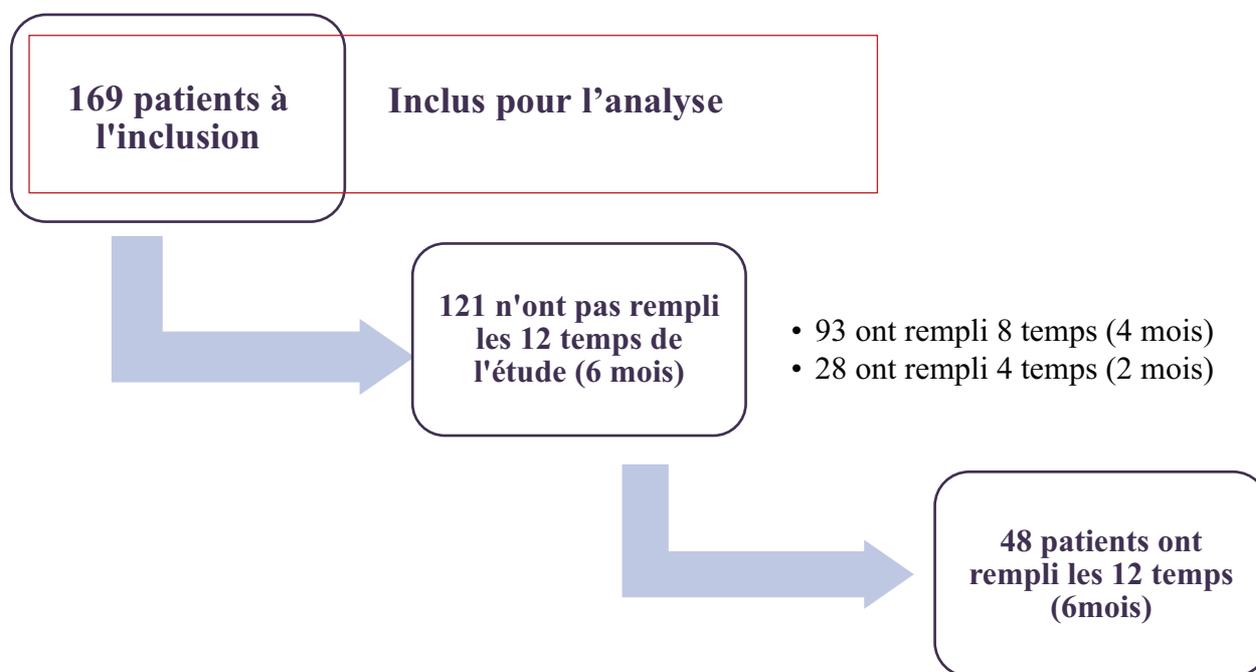


Figure 13 : Nombre de patient à l'inclusion puis perdus de vue en cours de suivi

Parmi les 121 patients sortis avant la fin de l'étude :

- 55 ont, changé de traitement ou fait une pause thérapeutique (en moyenne à la 6^{ème} visite, soit 3 mois)
- 28 ont eu une chirurgie de programmée (en moyenne à la 6^{ème} visite, soit 3 mois)
- 22 sont décédés (en moyenne autour de la 4^{ème} visite)
- 10 n'ont plus souhaité continuer les évaluations
- 7 sont passés en soins palliatifs (en moyenne à la 7^{ème} visite, soit 3,5 mois)

3. Description de l'échantillon

▪ Sur les variables sociodémographiques et médicales à l'inclusion

Les caractéristiques sociodémographiques et cliniques de notre échantillon sont présentées dans le tableau 6. L'échantillon est composé d'une majorité d'hommes (N=99 ; 58,6%), les patients ont un âge moyen de 64 ans, à l'inclusion. La majorité des patients inclus étaient en couple (N=128 ; 75,7%), avaient un niveau médian d'éducation égal au Baccalauréat (51,5%<Bac ; 48,5%>Bac), et étaient retraités au moment de l'inclusion (N=97 ; 57,4%). Enfin, 41,4% se déclaraient non-fumeurs, mais 99 (soit 58,6%) d'entre eux étaient anciens-fumeurs ou fumeurs actifs.

Concernant les données cliniques, la majorité avait reçu leur diagnostic dans les deux ans précédant l'étude (N=121 ; 71,7%), et présentaient un cancer du côlon. Quelle que soit la localisation, les patients inclus présentaient majoritairement un cancer de stade III ou plus (N=117 ; 69,3%). Les métastases étaient essentiellement hépatiques (N=67 ; 39,6%), et du fait de cette population clinique particulière (CCRM), certains d'entre eux avaient déjà reçu un traitement par chimiothérapie (N=118 ; 69,8%) et une chirurgie (N=112 ; 66,3%).

Enfin, 13% des patients de l'échantillon (N=22) sont décédés en cours d'étude, et au total 43 d'entre eux sont décédés a posteriori du suivi, c'est-à-dire entre le moment d'inclusion et la période d'analyse des données (avril 2018).

Tableau 6 : Description de l'échantillon sur les variables sociodémographiques et médicales

	A l'inclusion	
	N (%)	Moyenne (ET)
<u>Variables sociodémographiques</u>		
Sexe		
- Homme	99 (58,6%)	
- Femme	70 (41,4%)	
Age		
		64,36 (10,5)
Statut familial		
- En couple	128 (75,7%)	
- Célibataire	31 (18,3%)	
- Veuf/veuve	10 (5,9%)	
Nombre d'enfants		
- 0	20 (11,8%)	
- 1	30 (17,8%)	
- 2	71 (42%)	
- 3	31 (18,3%)	
- 4 ou plus	17 (10,1%)	
Niveau d'éducation		
- < Bac	87 (51,5%)	
- Bac	25 (14,8%)	
- Études supérieures	57 (33,7%)	
CSP		
- Agriculteur exploitant	6 (3,6%)	
- Artisans, commerçant, chef d'entreprise	20 (11,8%)	
- Cadres et professions intellectuelles supérieures	48 (28,4%)	
- Professions intermédiaires	25 (14,8%)	
- Employés	52 (30,8%)	
- Ouvriers	12 (7,1%)	
- Autres	6 (3,6%)	
Situation professionnelle		
- A la retraite	97 (57,4%)	
- Incapacité/arrêt maladie	48 (28,4%)	
- Autres	24 (14,3%)	
Tabac		
- Fumeur	25 (14,8%)	
- Ancien fumeur	74 (43,8%)	
- Non-fumeur	70 (41,4%)	

Tableau 6 : Description de l'échantillon sur les variables sociodémographiques et médicales

<u>Variabiles médicales</u>	
IMC	
- <i>Insuffisance pondérale (<18.5)</i>	3 (1,8%)
- <i>Corpulence normale (18,5-24,99)</i>	84 (49,3%)
- <i>Surpoids (25-29,99)</i>	60 (36,5%)
- <i>Obésité (≥30)</i>	21 (12,4%)
Antécédents familiaux	
- <i>Aucun</i>	85 (50,3%)
- <i>1 au premier degré</i>	60 (35,5%)
- <i>2 au premier degré</i>	19 (11,2%)
- <i>Plusieurs</i>	5 (3%)
Date de diagnostic	
- <i>< 2ans</i>	121 (71,5%)
- <i>< 5ans</i>	34 (20,1%)
- <i>> 5 ans</i>	4 (2,4%)
- <i>> 10 ans</i>	10 (6,0%)
Localisation	
- <i>Colon</i>	91 (53,8%)
- <i>Rectum</i>	55 (32,5%)
- <i>Non définie</i>	14 (8,3%)
- <i>Autres</i>	9 (5,4%)
Stade	
- <i>Inconnu</i>	18 (10,7%)
- <i>I</i>	8 (4,7%)
- <i>II</i>	26 (15,4%)
- <i>III ou plus</i>	117 (69,3%)
Métastases	
- <i>Foie</i>	67 (39,6%)
- <i>Poumons</i>	20 (11,8%)
- <i>Foie et poumon</i>	29 (17,2%)
- <i>Autres</i>	53 (31,4%)
Nombre de patients ayant reçus des traitements antérieurs	
- <i>Chimiothérapie</i>	
-0 cures	51 (30,2%)
-1 à 12 cures	52 (30,8%)
-12 à 36 cures	42 (24,8%)
->40 cures	21 (12,4%)
- <i>Chirurgie</i>	112 (66,3%)
- <i>Radiothérapie</i>	38 (22,5%)

Tableau 6 : Description de l'échantillon sur les variables sociodémographiques et médicales

Ligne de chimio	
- <i>Non définie</i>	3 (1,8%)
- <i>1^{ère}</i>	71 (42%)
- <i>2^{ème}</i>	36 (21,3%)
- <i>3^{ème} ou plus</i>	59 (34,9%)
Molécule	
- <i>FOLFIRI AVASTIN</i>	31 (18,3%)
- <i>FOLFOX</i>	30 (17,8%)
- <i>FOLFIRI AFLIBERCEPT</i>	14 (8,3%)
- <i>FOLFOX AVASTIN</i>	14 (8,3%)
- <i>FOLFIRI</i>	13 (7,7%)
- <i>Autres associations</i>	67(proportions minimales)
Décès	
- <i>En cours d'étude</i>	22 (13%)
- <i>Total post-suivi (dans les 2 ans)</i>	43 (25,4%)

Le tableau 7 indique les valeurs obtenues sur les variables mesurées à l'inclusion, à deux mois (T1), 4 mois (T2) et 6 mois (T3) pour l'ensemble l'échantillon (N=169). Reporter les différents temps dans un même tableau permet d'appréhender l'évolution de certaines variables au cours du suivi. A l'inclusion, nous observons un bon niveau d'hémoglobine, c'est-à-dire que peu de patients souffrent d'anémie (N=10 ; 5,9%) ou rapportent des toxicités (N=153 ; 90,5%) liés au cancer ou traitement antérieur. En moyenne, sur l'ensemble de l'échantillon, le poids reste stable (+/- 1Kg) entre l'inclusion et T3, ainsi que l'hémoglobine. En revanche, nous observons une augmentation des toxicités entre l'inclusion et T1, avec un taux passant de 10% à 35% pour les sujets présentant une toxicité ou plus, en seulement 2 mois de traitements (tableau 7).

Concernant les variables psychosociales, les questionnaires ont été acceptés et remplis par la majorité des patients (97%). En revanche, pour le questionnaire de soutien social (QSSSC), les patients ont principalement répondu aux items de fréquence de soutien (« jamais », « parfois », « de temps en temps », « souvent », « tout le temps ») mais pas aux items de satisfaction. Les données sur la satisfaction du soutien obtenu ne seront donc pas exploitées.

Pour appréhender les scores des patients de notre échantillon, nous allons effectuer des comparaisons avec la littérature existante. Sur le MFI-10, il n'est pas possible de faire des comparaisons de moyenne puisque ce questionnaire a été validé pendant cette étude et qu'aucune autre étude n'a pu soumettre le MFI-10 à des patients atteints de cancer. Toutefois, au regard des scores obtenus, nos patients à l'inclusion rapportent une fatigue moyenne sur les trois dimensions de fatigue (physique 10,84/20 ; émotionnelle 9,37/20 et cognitive 4,74/10). Concernant les scores d'anxiété-dépression (HADS) nous avons trouvé un article qui recense les scores d'HADS chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique (Zhou et al., 2016) . En revanche, pour les variables ressources nous n'avons pas trouvé d'article concernant notre population d'intérêt. Nous ferons des comparaisons avec les scores obtenus dans les articles de validation. La CLCS a été validée chez des patientes atteintes d'un cancer du sein (N=157), programmées pour une chirurgie ou de la chimiothérapie (Cousson-Gélie, Irachabal, et al., 2005). La WCC-21 a été validée sur une population de patient atteints de cancer, toutes localisations confondues (N=622), dont 6,1% souffraient d'un CCR (Florence Cousson-Gélie et al., 2010a). Enfin, le QSSSC a été validé chez 112 femmes programmée pour une chirurgie de leur cancer du sein (Segrestan et al., 2007).

Tableau 7 : Variables médicales, scores sur l'EVA, et scores aux questionnaires à 2, 4 et 6 mois (T1, T2 et T3)

	T0 inclusion			T1 quatrième visite (2mois)			T2 huitième visite (4mois)			T3 dernière visite (6mois)		
	N=169	n (%)	Moy (ET) ou Médiane (intervalle interquartile)	N	n (%)	Moy (ET) ou Médiane (intervalle interquartile)	N	n (%)	Moy (ET) ou Médiane (intervalle interquartile)	N	n (%)	Moy (ET) ou Médiane (intervalle interquartile)
Variables médicales												
<i>Poids</i>			70,31	141		69,68(14,11)	83		69,16 (13,6)	46		69,92(14,17)
<i>OMS</i>			(14,18)	141		0 (mode)	83		0 (mode)	47		0 (mode)
<i>Hémoglobines</i>			0 (mode) 12,97 (1,65)	139		12,76 (1,44)	80		12,7 (1,42)	42		13,05 (1,19)
<i>Anémie</i>				141			82			44		
- Non	159(94,1%)				131(92,9%)			80(97,6%)			42(95,4%)	
- Oui	10 (5,9%)				10 (7,1%)			2 (2,4%)			2 (4,6%)	
<i>Toxicités</i>				140			82			45		
- Aucune	153(90,5%)				91 (65%)			63(76,8%)			32(71,1%)	
- Grade 1	9 (5,3%)				27 (19,3%)			12(14,6%)			7 (15,6%)	
- Grade 2 ou plus	7 (4,2%)				22(15,7%)			7 (8,5%)			6 (13,3%)	

Tableau 7 : Variables médicales, scores sur l'EVA, et scores aux questionnaires à 2, 4 et 6 mois (T1, T2 et T3)

	T0 inclusion			T1 quatrième visite (2mois)			T2 huitième visite (4mois)			T3 dernière visite (6mois)		
	N=169	n (%)	Moy (ET) ou Médiane (intervalle interquartile)	N	n (%)	Moy (ET) ou Médiane (intervalle interquartile)	N	n (%)	Moy (ET) ou Médiane (intervalle interquartile)	N	n (%)	Moy (ET) ou Médiane (intervalle interquartile)
<u>Variables psychosociales (min-max)</u>												
<i>MFI-10</i>				133			76			48		
-Fatigue physique	(4-20)		10,84 (4,21)			10,92 (4,26)			10,68 (4,01)			10,25 (3,26)
-Fatigue émotionnelle	(4-20)		9,37 (3,9)			9 (8)*			8 (4)*			8,62 (4,14)
-Fatigue cognitive	(2-10)		4,74 (2-23)			4 (4)*			4,42 (1,98)			3,92 (1,7)
<i>HADS</i>				135			78			48		
-Dépression	(0-21)		3 (3)*			3 (3)*			3 (3)*			3,58 (2,69)
-Anxiété	(0-21)		6,5 (6)*			6,27 (3,61)			6,23 (3,45)			6,08 (3,46)
<i>CLCS</i>										48		
-Contrôle interne	(6-24)		20 (6)*									18,6 (3,39)
-Attribution causale interne	(5-20)		8 (5)*									9 (3,58)

Tableau 7 : Variables médicales, scores sur l'EVA, et scores aux questionnaires à 2, 4 et 6 mois (T1, T2 et T3)

	T0 inclusion			T1 quatrième visite (2mois)			T2 huitième visite (4mois)			T3 dernière visite (6mois)		
	N=169	n (%)	Moy (ET) ou Médiane (intervalle interquartile)	N	n (%)	Moy (ET) ou Médiane (intervalle interquartile)	N	n (%)	Moy (ET) ou Médiane (intervalle interquartile)	N	n (%)	Moy (ET) ou Médiane (intervalle interquartile)
- <i>Contrôle religieux</i>	(3-12)		3 (3)*									3 (4)*
<i>WCC-21</i>				131			71			48		
- <i>Coping centré sur le problème</i>	(8-32)		20,02 (7,03)			18,85 (7,88)			20,54 (7,55)			20,43 (6,23)
- <i>Coping centré sur l'émotion</i>	(7-28)		12,39 (5,38)			11,98 (5,05)			11,75 (4,97)			12,3 (4,34)
- <i>Recherche de soutien social</i>	(6-24)		14,78 (5,63)			13,72 (6,48)			14,1 (6,5)			15,91 (4,68)
<i>QSSSC</i>										48		
- <i>Soutien émotionnel</i>	(9-45)		36 (13)*									32,15 (9,77)
- <i>Soutien matériel</i>	(5-25)		16,6 (5,6)									15,27 (5,71)

Tableau 7 : Variables médicales, scores sur l'EVA, et scores aux questionnaires à 2, 4 et 6 mois (T1, T2 et T3)

	T0 inclusion			T1 quatrième visite (2mois)			T2 huitième visite (4mois)			T3 dernière visite (6mois)		
	N=169	n (%)	Moy (ET) ou Médiane (intervalle interquartile)	N	n (%)	Moy (ET) ou Médiane (intervalle interquartile)	N	n (%)	Moy (ET) ou Médiane (intervalle interquartile)	N	n (%)	Moy (ET) ou Médiane (intervalle interquartile)
-Soutien informatif	(2-10)		8 (2)*									6,55 (2,07)
-Soutien négatif	(4-20)		6 (6)*									7,96 (3,08)
<i>EVA</i>	(0-10)			141			84			48		
« Je suis fatigué »			1,7 (4,5)*			3 (5,25)*			2,15 (5,1)*			2,44 (2,47)
« Je manque d'énergie »			2,2 (5,2)*			2,7 (5,8)*			2,2 (5,5)*			2,29 (2,39)
« Je ressens de la lassitude »			2 (5)*			2,5 (5,5)*			2,35 (5,8)*			2,78 (2,94)

Légende : * p : test de Kolmogorov-Smirnoff pour le test d'une distribution Gaussienne <.05 (médiane et intervalle interquartile)

Le tableau 8 reprends les scores moyens et la valeur du test t de student pour chacune des variables comparées. Sur l'HADS, nous comparons les scores de nos patients à ceux de l'étude de Zhou et al. (2016). Dans leur étude, ils ont soumis l'HADS à 62 patients atteints d'un CCRm récemment diagnostiqué. Nos patients rapportent des scores de dépression et d'anxiété (respectivement 3/21 et 6,5/21) significativement inférieurs par rapport aux patients de l'étude de Zhou et al. ($Moy_{dépression}=11,05$; $ET=3,04$; $Moy_{anxiété}=9,32$; $ET=1,58$; $p<0,001$).

Sur l'échelle de contrôle, en comparaison aux patientes atteintes d'un cancer du sein (Cousson-Gélie et al., 2005), les patients de notre étude rapportent significativement moins de contrôle interne sur l'évolution de la maladie ($t=-3,83$; $p<0,001$), moins d'attribution causale interne ($t=-4,34$; $p<0,001$), ainsi que moins de contrôle religieux ($t=-6,89$; $p<0,001$). Notons qu'ils ont un score médian de contrôle interne satisfaisant (20/24), révélant un bon contrôle sur l'évolution de leur maladie.

Concernant les stratégies de coping, les patients de notre échantillon rapportent significativement plus de coping centré sur le problème que les patients issus de l'article de validation (Cousson-Gélie et al., 2010), avec un score moyen de 20,02/32 ($t=8,42$; $p<0,001$), ce qui est satisfaisant. En revanche, ils rapportent moins de coping centré sur l'émotion ($t=-11,37$; $p<0,001$) ainsi que moins de recherche de soutien social ($t=-39,59$; $p<0,001$).

Enfin, même si les patients de notre échantillon rapportent significativement moins de soutien social sur les trois dimensions ($t_{émotionnel}=-7,42$; $t_{matériel}=-5,29$ et $t_{informatif}=-4,58$; $p<0,001$) par rapport à l'étude de validation (Segrestan et al., 2007), nous remarquons un bon niveau de soutien émotionnel avec un score médian de 36/45, et peu de soutien négatif avec un score médian de 6/20.

Tableau 8 : Comparaison des scores obtenues aux différentes échelles, entre notre étude et les études de validation

	Cette étude	Articles de validation	test de student
Variables	N=169		
CLCS		N=157¹	
- <i>Contrôle interne</i>	19,19 (4,1)	20,03 (3,6)	-3,84**
- <i>Attribution causale</i>	8,8 (3,43)	9,7 (3,5)	-4,34**
- <i>Contrôle religieux</i>	4,55 (2,49)	5,8 (2,8)	-6,89**
WCC-21		N=622²	
- <i>Centré sur le problème</i>	20,02 (7,03)	18,11 (5,15)	8,42**
- <i>Centré sur l'émotion</i>	12,39 (5,38)	14,7 (5,12)	-11,37**
- <i>Recherche de soutien</i>	14,78 (5,63)	23,05 (5,65)	-39,59**
QSSSC		N=112³	
- <i>Soutien émotionnel</i>	33,33 (10,41)	35,9 (6,31)	-7,42**
- <i>Soutien matériel</i>	16,6 (5,59)	18,04 (4,49)	-5,29**
- <i>Soutien informatif</i>	6,85 (2,61)	7,67 (1,8)	-4,58**
- <i>Soutien négatif</i>	7,05 (3,49)	7,35 (3,33)	-1,33

Légendes : ¹ : article de Cousson-Gélie et al. (2005) ; ² : article de Cousson-Gélie et al. (2010) ; ³ : article de Segrestan et al. (2007)

** $p < 0,001$

Chapitre 2 : Analyses des hypothèses, identifications et descriptions des trajectoires de fatigue

Ce travail s'intéresse à la fatigue des patients suivis en chimiothérapie sur une période maximale de 6 mois. Notre variable d'intérêt a été mesurée grâce à une échelle visuelle analogique qui permet de connaître :

- 1) la fatigue physique du patient : grâce à l'item « je manque d'énergie »
- 2) la fatigue psychologique du patient : grâce à l'item « je ressens de la lassitude »

Pour les analyses longitudinales descriptives, nous présenterons les deux EVA (physique et psychologique) ensemble. A partir du test des hypothèses, nous présenterons les résultats de ces deux items indépendamment. Nous présenterons d'abord le nombre de trajectoire obtenues pour l'EVA physique en précisant les variables explicatives associées. Puis nous présenterons les trajectoires obtenues pour l'EVA psychologique ainsi que ses variables explicatives.

1. Description des données longitudinales

Dans notre échantillon, environ 40% des sujets se positionne à 0/10 sur les deux EVA de fatigue. Ce pattern se dessine très bien sur les diagrammes présentés en figure 14. Lorsque nous observons les diagrammes (figure 14) sur l'EVA physique (à gauche) et l'EVA psychologique (à droite), nous remarquons que les données ne suivent pas une distribution normale (selon la loi Gaussienne). En effet, sur l'ensemble de l'échantillon, beaucoup de patients semblent évaluer leur fatigue à 0, ce qui décale essentiellement la courbe des distributions vers la gauche.

Ces résultats préliminaires impliquent que nous devons passer par une étape de transformation des données lors de nos analyses en classes latentes, afin de réduire l'écart à la normalité de nos données. Cela sera fait par le biais de fonctions de lien paramétrées disponibles dans le package R-*lcmm* (Proust-Lima et al., 2011, 2017).

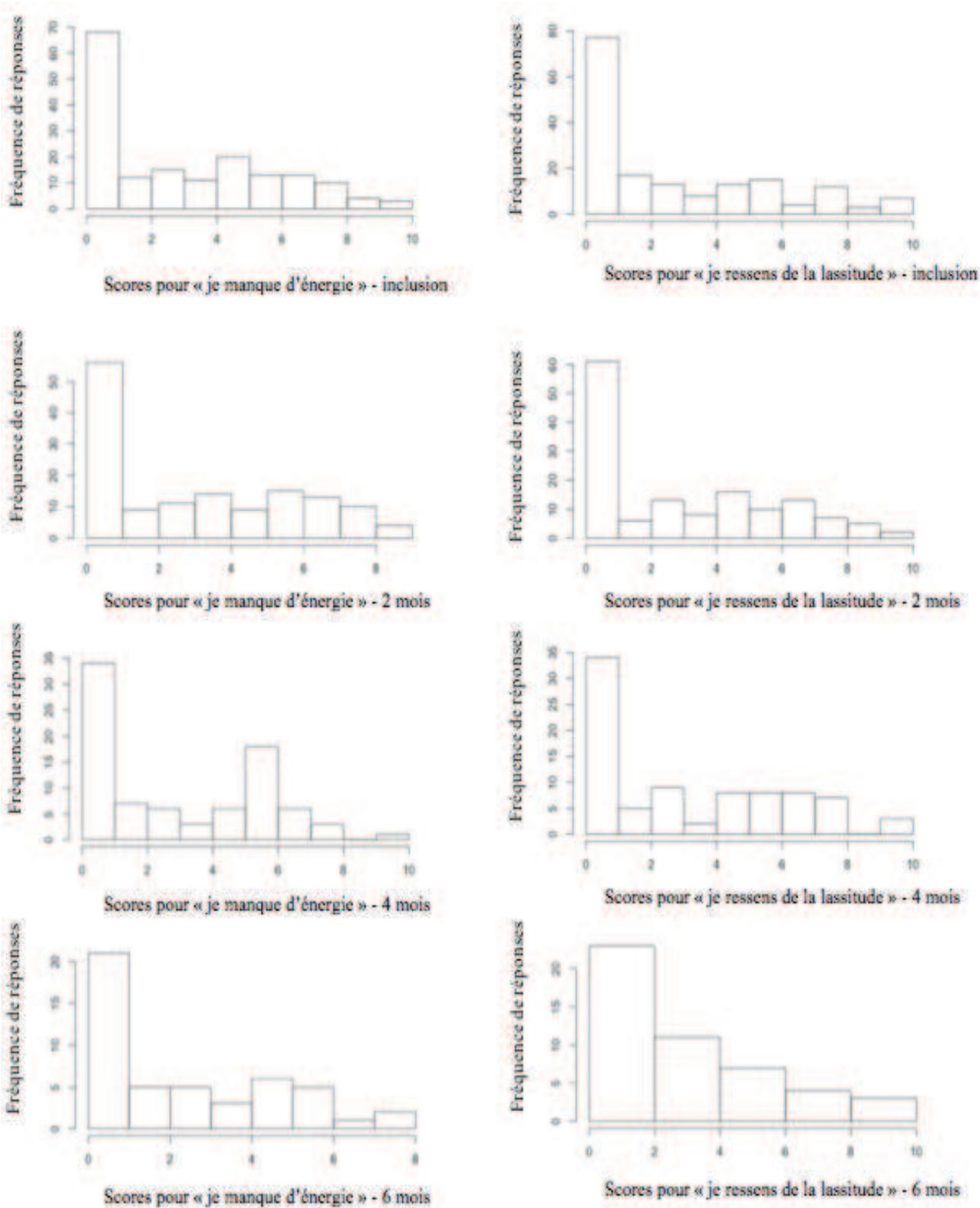


Figure 14 : Diagrammes pour les distributions des scores sur les deux EVA à T0, T1, T2 et T3 (physique à gauche, psychologique à droite)

1.1. Transformation des données

La fonction de lien permet de réduire l'écart à la normalité des échelles. Nous utilisons des fonctions *splines* (quadratiques intégrés) et devons donc déterminer les nœuds auxquels les *splines* sont appliqués³². Pour avoir un compromis entre parcimonie et flexibilité de la transformation, nous sommes partis sur 2 nœuds internes. Nous avons commencé par spécifier des nœuds au premier et 3ème quartile de la distribution puis nous avons fait varier ces nœuds et avons choisi le modèle dont l'AIC était le plus petit (tableau 9).

Tableau 9 : Choix des nœuds pour la fonction de lien par splines quadratiques intégrés

Noeuds	AIC physique	AIC psychologique
<i>1 et 7</i>	4310,87	4074,55
<i>1 et 5</i>	4310,92	4074,61
<i>1 et 4</i>	4310,08	4070,28
<i>1 et 3</i>	4304,91	4061,16
<i>1 et 2</i>	4292,50	4054,59
<i>0,5 et 2</i>	3782,31	3490,51

La meilleure transformation des données (pour les deux EVA) se fait grâce aux nœuds 0,5 et 2, puisque ce sont les modèles qui rencontrent le plus petit AIC. Il était attendu que des nœuds proches de 0 soient plus adaptés puisqu'une part importante des observations se trouve proche de 0.

³² Pour déterminer cette transformation, nous avons utilisé toutes les données répétées dans un modèle linéaire mixte simple.

1.2. Trajectoires individuelles

Les deux représentations graphiques illustrées par la figure 15 (ci-dessous) rendent compte des 169 trajectoires individuelles obtenues sur les deux EVA.

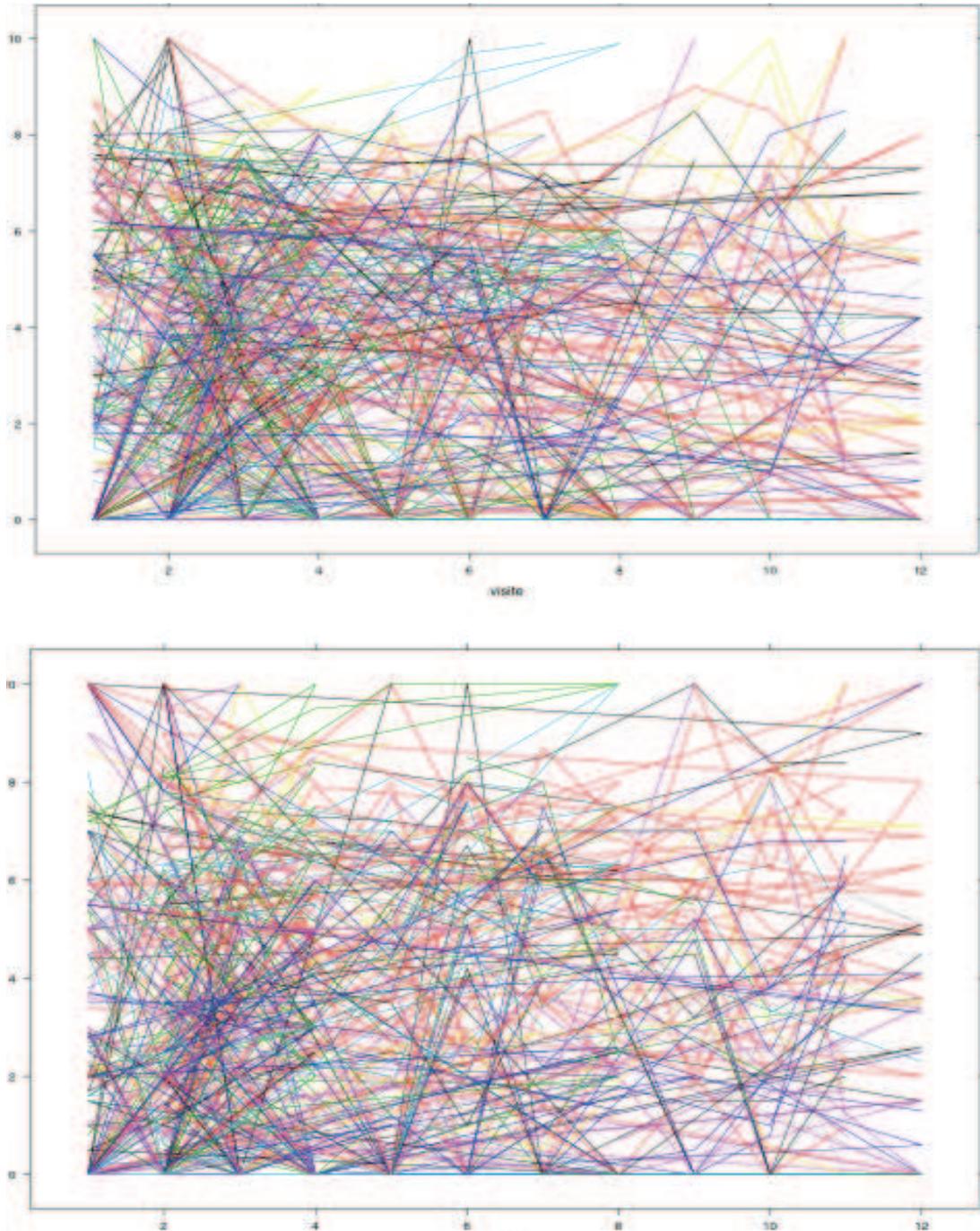


Figure 15 : Trajectoires individuelles (N=169) sur les deux EVA (item « je manque d'énergie » en haut ; item « je ressens de la lassitude » en bas) ; scores (0/10) en ordonnée, en fonction du temps

Ces deux graphiques montrent la grande variabilité des réponses sur l'EVA physique et sur l'EVA psychologique. Ces réponses se répartissent davantage en début de suivi (du fait du nombre de patient plus nombreux au début du suivi). De plus, nous remarquons qu'il y a davantage de patients qui évaluent leur lassitude à 10/10 (EVA psychologique en bas) que de patient qui évaluent leur manque d'énergie à 10/10 (EVA physique en haut).

1.3.Évolution moyenne de la fatigue

Lorsque nous regardons le profil moyen d'évolution (figure 16), issu de l'ensemble des trajectoires individuelles, nous obtenons peu d'information (autant pour l'EVA « physique » que « psychologique »). En effet, l'ensemble des 169 trajectoires individuelles, regroupées en un seul profil nous indique une note moyenne située entre 2,5 et 3/10 à l'inclusion, et peu d'évolution au cours du temps³³.

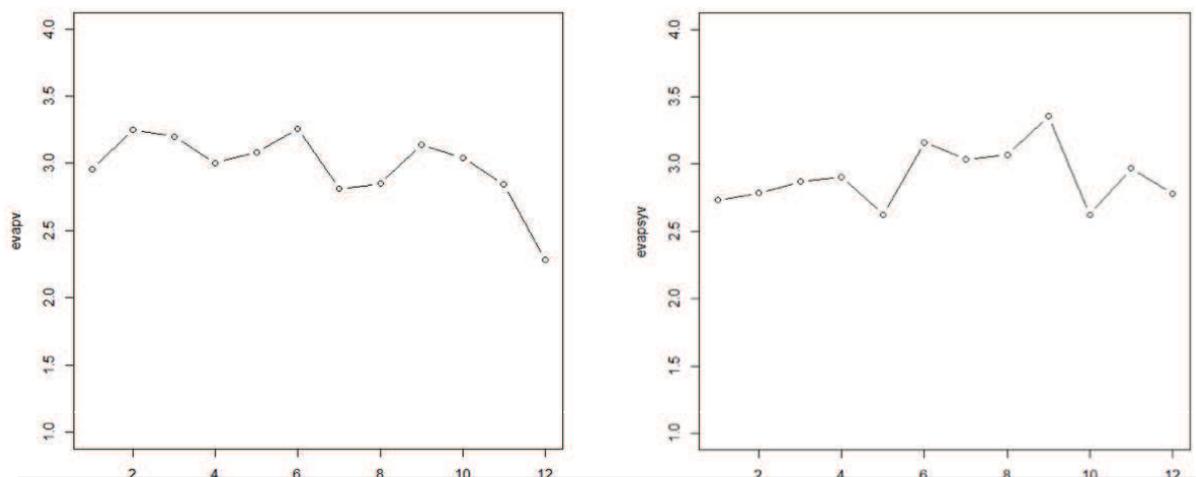


Figure 16 : Profils moyens d'évolution sur l'ensemble de l'échantillon, sur les deux EVA (physique à gauche, psychologique à droite)

³³ Ces deux graphiques illustrent bien la perte d'information et soulignent la critique que nous faisons des études présentées en introduction, où les chercheurs ne montrent qu'une évolution moyenne au cours du temps.

2. Analyses préliminaires et choix du modèle de base

2.1. Choix des effets fixes

2.1.1. Choix de la base de temps

Afin d'avoir les trajectoires les plus brutes et de partir sans a priori sur des variables explicatives qui pourraient impacter la trajectoire des deux échelles, nous n'ajoutons aucune variable d'ajustement dans nos modèles. Seule la variable d'intérêt (EVA physique ou psychologique) et les effets du temps ont été spécifiés.

Pour l'échelle de temps, nous avons deux possibilités : considérer la visite (de 1 à 12) ou le délai réel (dates), notamment parce que dans certains cas les patients ne venaient pas toutes les deux semaines (certains avaient leurs visites reportées). Nous avons testé différents modèles qui prenaient en compte soit la visite, soit le délai. Afin de coller au protocole de suivi, nous avons choisi la visite théorique comme base de temps. Les résultats seront donc présentés ainsi.

2.1.2. Forme de la trajectoire

Nous souhaitons identifier des trajectoires en fonction du temps. Nous devons donc spécifier la forme des trajectoires, c'est-à-dire les fonctions du temps qui permettront de capter la forme globale des trajectoires. Nous avons exploré différentes formes :

- Des formes polynomiales de la linéaire à la cubique
- Des formes possiblement plus souples avec des splines de régression naturels
- une forme complètement non paramétrique avec un seul indicateur par visite.

Ce choix de la forme de la trajectoire s'est fait dans un modèle mixte simple, c'est-à-dire non ajusté sur des variables explicatives et sans classes latentes spécifiées. Chacune des formes est spécifiée par un modèle, et chacun des modèles est testé. Nous avons déterminé la forme de trajectoire qui offrait le meilleur compromis entre flexibilité, ajustement aux données (grâce à l'indice AIC) et parcimonie.

Le tableau 10 permet de comparer les AIC. Pour l'EVA physique, celui qui obtient le plus petit AIC est le modèle supposant une trajectoire de forme quadratique ($AIC_{\text{physique}}=3779,36$). Pour l'EVA psychologique, celui qui obtient le plus petit AIC est le modèle avec une trajectoire cubique ($AIC_{\text{psychologique}}=3478,73$). Cependant, nous n'avons que 3 points d'écart par rapport au modèle qui suppose une évolution quadratique (3481,82). Comme le modèle cubique inclut de fait plus de paramètres (1 paramètre de plus sur l'évolution moyenne et 4 paramètres de plus sur les effets aléatoires), cela engendrerait possiblement un trop grand nombre de paramètres une fois les classes latentes explorées par rapport à la taille de notre échantillon. Pour une petite différence d'AIC de 3 points, nous préférons donc la parcimonie et partons sur un modèle quadratique comme pour l'EVA physique.

Tableau 10 : AIC aux deux EVA pour le choix de la forme de la trajectoire

Forme de la trajectoire	AIC « physique »	AIC « psychologique »
<i>Forme linéaire</i>	3782,31	3490,51
<i>Forme quadratique</i>	3779,36	3481,82
<i>Forme cubique</i>	3785,19	3478,73
<i>Forme spline</i>	3786,16	3483,45
<i>Forme 1 paramètre par temps</i>	3791,90	3502,54

2.1.3. Ajustement sur le décès

Les modèles mixtes sur lesquels nous nous appuyons pour décrire les trajectoires de fatigue font l'hypothèse que les sorties d'étude précoces ne sont pas informatives (i.e., elles sont déterminées par les observations). Au regard de notre population d'étude (CCRM) et du nombre de décès intervenu pendant le suivi (13%)³⁴ et même dans les 6 mois post-suivi (25%), nous pensons que la survenue du décès pourrait être lié à un niveau de fatigue non nécessairement observé aux visites précédentes. Cela veut dire que les sorties d'étude liées au décès seraient informatives³⁵. Dans cette situation, un modèle mixte n'est plus adapté (les estimations seraient biaisées) et nous devons passer à un modèle qui traite simultanément les trajectoires de la fatigue et le risque de décès. Ces modèles sont nommés modèles conjoints (Ibrahim, Chu, & Chen, 2010).

³⁴ Ce taux s'élève à 25% lorsque nous regardons les décès survenus dans les 6 mois suivant la sortie d'étude du patient

³⁵ On parle de sortie d'étude informative quand le fait de sortir de l'étude dépend de l'état de fatigue que nous aurions observé s'il n'y avait pas eu de sortie d'étude.

Ainsi, nous avons utilisé un modèle conjoint pour prendre en compte le fait que la sortie d'étude précoce (liée au décès) pouvait être informative sur la trajectoire de fatigue. Il s'agit d'un modèle conjoint à classes latentes (Proust-Lima, Séne, Taylor, & Jacqmin-Gadda, 2014) implémenté dans la fonction `Jointlcm` du package `lcm`. De plus, d'un point de vue clinique, nous trouvons pertinent d'identifier une éventuelle association entre les trajectoires de fatigue et le décès. Cela semblait donc cohérent de les modéliser ensemble.

➤ A partir d'ici, les résultats seront présentés pour une EVA indépendamment de l'autre. La prochaine section sera dédiée à l'EVA physique ; puis nous reprendrons la même présentation pour présenter les résultats sur l'EVA psychologique.

3. Analyses en classes latentes sur l'EVA physique

3.1. Hypothèse 1 : Identification du nombre de trajectoires

Hypothèse opérationnelle 1 : Nous pensons que le modèle, issu de l'analyse en classe latente, qui sera la mieux ajusté à nos données sera en faveur d'un modèle en 3 classes latentes.

- Sur l'item « je manque d'énergie »

Nous avons fait l'hypothèse que trois trajectoires pourraient expliquer les différentes évolutions de la fatigue. Nous avons testé différents modèles jusqu'à 5 trajectoires. Comme les modèles à classes latentes ont des maxima locaux (c'est-à-dire que les programmes ne convergent pas nécessairement vers la meilleure séparation des courbes à la première estimation), nous avons estimé chaque modèle (pour ≥ 2 classes) à partir de 100 départs aléatoires afin de nous assurer une convergence vers le maximum global. Cela a été réalisé avec la fonction `gridsearch`. Le tableau 11 rend compte des résultats obtenus et des différents indices d'ajustement pour chacun des modèles.

Tableau 11 : Indices d'ajustement, entropie et pourcentages de sujet par classe en fonction des modèles testés pour l'EVA physique

Modèles	loglik*	BIC	Sabic	Entropie	% de sujets dans chaque classes				
					Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4	Classe 5
<i>Base</i>	-1891,8	3865,6	38149	1,00	100				
<i>2 classes</i>	-1874,4	3861,7	3792,1	0,64	18,34	81,66			
<i>3 classes</i>	-1861,4	3866,4	3777,7	0,68	34,32	46,15	19,53		
<i>4 classes</i>	-1853	3880,3	3772,7	0,75	6,51	48,52	33,14	11,83	
<i>5 classes</i>	-1868,5	3942,1	3815,5	0,71	44,38	10,06	5,92	36,69	2,96

*loglik : log-likelihood (maximum de vraisemblance)

Le modèle regroupant le plus d'indice favorable (SABIC faible et bonne entropie) est le modèle à 4 trajectoires, dont le pourcentage de sujets dans chaque classe est spécifié dans les colonnes de droite. Nous ne confirmons pas notre première hypothèse car nous trouvons 4 trajectoires distinctes, pour lesquelles nous avons :

- 11 sujets dans la trajectoire 1 (6,51%)
- 82 sujets dans la trajectoire 2 (48,52%)
- 56 sujets dans la trajectoire 3 (33,14%)
- 20 sujets dans la trajectoire 4 (11,83%)

3.2. Représentation graphique

- Pour l'item « je manque d'énergie »

La figure 17 présente les quatre trajectoires de fatigue identifiées. La première trajectoire caractérise les patients qui rapportent une fatigue intense, dès l'inclusion et ce tout au long du suivi. Cette classe est la plus petite observée dans notre étude, comprenant 11 patients, soit 6,51% de l'échantillon. Les patients issus de la trajectoire rouge (48,52%, n=82) ont une fatigue modérée (4/10) qui semble stable tout au long du suivi. Ce pattern s'observe également dans la troisième trajectoire verte, comprenant 33.14% des patients de notre échantillon, (n=56). Ce sont effectivement des patients qui partent d'un niveau de fatigue égal en moyenne à 2/10, pour ensuite ne rapporter aucune fatigue en cours de suivi. Au regard de la courbe sur 6 mois, cette trajectoire illustre des patients qui ne rapportent pas (ou peu) de fatigue au cours du temps. Enfin, la dernière trajectoire (bleue) montre une augmentation significative du niveau de fatigue des patients en fonction du temps. Ces patients (11,83%, n= 20) ont une fatigue à l'inclusion qui est faible (1/10) mais qui augmente en cours de suivi pour atteindre des scores au-dessus de 5/10 en fin de suivi.

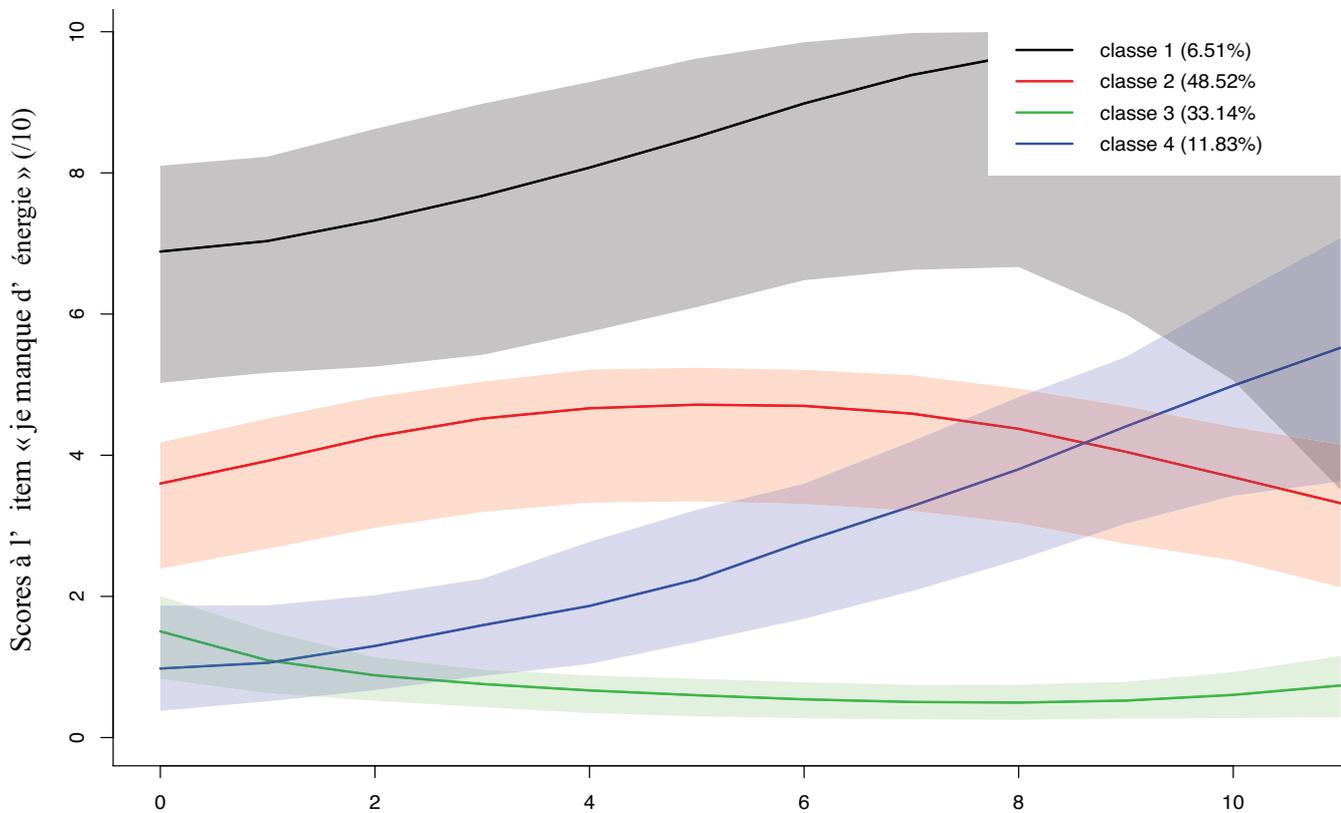


Figure 17 : Représentation des 4 classes latentes/trajectoires de fatigue identifiées pour l'item « je manque d'énergie », en fonction du temps

Ces quatre trajectoires identifiées seront mentionnées dans la suite des résultats comme :

- La classe 1 : fatigue intense
- La classe 2 : **fatigue moyenne**
- La classe 3 : **pas de fatigue**
- La classe 4 : **fatigue en augmentation**

3.3. Probabilité à posteriori : valeur discriminante des classes

Hypothèses opérationnelles 1.a, 1.b et 1.c : les probabilités, calculées a posteriori, d'appartenir à l'une ou l'autre de ces classes seront très discriminantes (proche de 1). Nous nous attendons à ce que les patients soient classés dans leurs classes respectives avec une probabilité supérieure à 75%.

- Pour l'item « je manque d'énergie »

Le package permet de calculer pour chaque sujet la probabilité a posteriori qu'il a d'appartenir à chaque classe en fonction de ses observations. Ces probabilités permettent d'obtenir une classification : on affecte au sujet la classe pour laquelle sa probabilité d'appartenance est la plus grande.

Lorsque nous avons choisi le nombre optimal de classes latentes, l'entropie a été un indice de choix. Elle renseigne sur la capacité discriminative de nos classes et est calculée à partir des probabilités a posteriori d'appartenance. Plus ces probabilités sont extrêmes (proches de 1 et 0), plus l'entropie sera grande (i.e., proche de 1, son maximum). Dans notre cas, une entropie de 0,75 est tout à fait satisfaisante. Une autre façon d'évaluer la discrimination des classes est de regarder le niveau des probabilités a posteriori dans chaque classe.

Le tableau 12 indique ces probabilités moyennes a posteriori pour chaque classe, ainsi que la proportion de probabilités au-dessus d'un certain seuil.

Tableau 12 : Probabilité a posteriori pour chacune des classes, et seuil de probabilités

Probabilités moyenne pour chaque classe				
	P classe 1	P classe 2	P classe 3	P classe 4
<i>Fatigue intense</i>	0,88	0,12	0	0
<i>Fatigue moyenne</i>	0,03	0,86	0,6	0,5
<i>Pas de fatigue</i>	0	0,03	0,89	0,08
<i>Fatigue en augmentation</i>	0	0,13	0,11	0,76
Probabilité au-dessus d'un seuil (%)				
>0,7	90,9	79,3	83,9	50
>0,8	81,8	73,2	73,2	40
>0,9	63,6	54,9	64,3	35

Un sujet est donc placé dans la classe 1 (« fatigue intense ») en moyenne avec une probabilité de 88%, dans la classe 2 (« **fatigue moyenne** ») avec en moyenne une probabilité de 86%, dans la classe 3 (« **pas de fatigue** ») avec en moyenne une probabilité de 89% et dans la classe 4 (« **fatigue en augmentation** ») avec en moyenne une probabilité de 76%. Cela montre à nouveau que la discrimination des classes est élevée.

3.4. Synthèse des résultats sur l'hypothèse 1

Hypothèse théorique 1 : Trois trajectoires latentes seront mises en exergue pour identifier et discriminer des sous-groupes de patients dont la fatigue évolue différemment en cours de traitement.

- Combien de trajectoires de fatigue ?

Nous avons fait l'hypothèse de trois trajectoires qui seraient représentées par : 1.a – des scores sur l'EVA faibles à l'inclusion qui resteraient stables au cours du temps ; 1.b – des scores sur l'EVA faibles à modérés à l'inclusion, avec augmentation du niveau de fatigue au cours du temps ; 1.c – des scores sur l'EVA élevés à l'inclusion qui resteraient stables au cours du temps

Parmi les quatre trajectoires retrouvées, nous retrouvons les trois émises en hypothèse (figure 17). La première (1.a) est représentée par la **trajectoire verte (classe 3)** qui inclue les patients qui ne rapportent « **pas de fatigue** » au cours du temps. La deuxième (1.b) est caractérisée par la **trajectoire bleue (classe 4)** qui représente les patients dont la fatigue est faible à l'inclusion et « **en augmentation** » au cours du temps. La troisième (1.c) se retrouve également à travers la trajectoire noire (classe 1) et représente les patients dont la fatigue est « intense » et persistante au cours du temps. Notre quatrième trajectoire, pour laquelle nous n'avons pas émis d'hypothèse, est la **trajectoire rouge (classe 2)**. Cette trajectoire inclue des patients dont la « **fatigue est moyenne** » dès l'inclusion et ce tout le long du suivi.

4. Identification des variables explicatives sur l'EVA physique

4.1. Description des trajectoires

- Sur l'item « je manque d'énergie » : Les antécédents sociodémographiques et médicaux à l'inclusion

Le tableau 13 nous renseigne sur les particularités sociodémographiques et cliniques des patients classés dans chacune des classes. Les sujets appartenant à la classe 4 ont une moyenne d'âge supérieure (67,95 ans) à la moyenne de l'échantillon (64,36 ans), ainsi qu'à la moyenne d'âge des sujets issus des trois autres classes (respectivement 63,64 ans ; 63,88 ans et 63,93 ans), mais cette différence n'est pas significative ($p > 0,05$). Pour les variables catégorielles, nous avons réalisé des tests du Chi-deux, quand les tailles d'échantillon permettaient la comparaison. La répartition concernant le sexe est la même que sur l'échantillon global, à savoir une majorité d'homme dans chacune des classes, sauf dans la classe 1 qui compte six femmes pour cinq hommes. Ainsi, le genre n'est pas une variable explicative des classes ($p > 0,05$). Le statut marital n'explique pas non plus l'appartenance aux classes, puisque la majorité des sujets en couple dans l'échantillon global se retrouve de la même façon à l'intérieur de nos classes.

Sur les données cliniques, nous ne retrouvons pas de différences significatives interclasses. En effet, dans l'échantillon total la localisation principale du cancer était au côlon, ce qui se répartie dans chacune des classes également. De plus, un stade avancé n'est pas associé à une classe en particulier ($p > 0,05$). En ce qui concerne la localisation des métastases, nous retrouvons la même répartition que dans l'échantillon global à savoir une majorité de métastases hépatiques répartie dans chacune des classes. Notons que pour 63,6% des patients de la classe 1 « fatigue intense », la localisation des métastases est associée à « autres » indiquant que le cancer s'est propagé au-delà du foie et des poumons, mais cette différence n'est pas significative non plus ($p > 0,05$). En revanche, avoir reçu une chirurgie antérieure au traitement semble expliquer l'appartenance aux classes et l'intensité de la fatigue, en effet les résultats soulignent des différences significatives entre les patients issus de la classe 1 (fatigue intense) et les patients qui ne rapportent pas de fatigue (classe 3) ou qui appartiennent à la trajectoire de fatigue en augmentation (classe 4) ($p < 0,01$).

Tableau 13 : Caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients pour chacune des trajectoires sur l'EVA physique (à l'inclusion)

	Trajectoires de fatigue			
	“fatigue intense” (n=11)	“fatigue moyenne” (n=82)	“pas de fatigue” (n=56)	“fatigue en augmentation” (n=20)
Caractéristiques démographiques				
- Age (moyenne, ET, années)	63,64 (13,21)	63,88 (10,83)	63,93 (9,92)	67,95 (9,00)
- Sexe (Masculin, n, %)	5 (45,5%)	44 (53,7%)	38 (67,9%)	12 (60%)
- Niveau d'éducation				
<Bac	5 (45,5%)	44 (53,7%)	23 (41,1%)	15 (75%)
Bac	2 (18,2%)	9 (11%)	12 (21,4%)	2 (10%)
>Bac	4 (36,4%)	29 (35,4%)	21 (37,5%)	3 (15%)
- Statut de la relation en couple (n, %)	10 (90,9%)	58 (70,7%)	43 (76,8%)	17 (85%)
Caractéristiques cliniques (n, %)				
- Localisation cancer				
Colon	9 (81,8%)	38 (46,3%)	31 (55,4%)	13 (65%)
Rectum	0	28 (34,1%)	22 (39,2%)	5 (25%)
Non défini	2 (18,2%)	16 (19,6%)	3 (5,4%)	2 (10%)
- Stade				
inconnu	-	9 (11%)	5 (8,9%)	4 (20%)
I	0	3 (3,7%)	2 (3,6%)	3 (15%)
II	2 (18,2%)	15 (18,3%)	8 (14,3%)	1 (5%)
III	6 (54,5%)	38 (46,3%)	34 (60,7%)	10 (50%)
IV	3 (27,3%)	17 (20,7%)	7 (12,5%)	2 (10%)
- Année depuis le diagnostic				
< 2 ans	9 (81,8%)	51 (62,2%)	37 (66,1%)	13 (65%)
> 2 ans & < 5 ans	0	25 (30,5%)	11 (19,6%)	5 (25%)
> 5 ans	2 (18,2%)	6 (7,3%)	8 (14,3%)	2 (10%)
- Localisation métastases				
Foie	2 (18,2%)	34 (41,4%)	24 (42,9%)	7 (37%)
Poumons	0	8 (9,8%)	8 (14,3%)	4 (20%)
Foie et poumons	2 (18,2%)	11 (13,4%)	11 (19,6%)	5 (25%)
Autres	7 (63,6%)	29 (35,4%)	13 (23,2%)	4 (20%)
- Traitements antérieurs				
Chimiothérapie				
-0	2 (18,2%)	19 (23,2%)	20 (35,7%)	10 (50%)
-1 à 12 cures	4 (36,4%)	29 (35,4%)	18 (32,2%)	4 (20%)
-12 à 36 cures	4 (36,4%)	21 (25,6%)	14 (25%)	4 (20%)
->40 cures	1 (9%)	13 (15,8%)	4 (7,1%)	2 (10%)
Chirurgie	8 (72,7%)	61 (74,4%)	32 (57,1%)	11 (55%)
Radiothérapie	3 (27,3%)	22 (26,8%)	11 (19,6%)	2 (10%)
- Ligne de chimio				
- Non définie	1 (9%)	-	2 (3,6%)	1 (5%)
- 1ère	4 (36,4%)	31 (37,8%)	24 (42,9%)	12 (60%)
- 2ème	1 (9%)	20 (24,4%)	14 (25%)	1 (5%)
- 3ème ou plus	5 (45,5%)	31 (37,8%)	16 (28,6%)	7 (35%)

Tableau 13 : Caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients pour chacune des trajectoires sur l'EVA physique (à l'inclusion)

	Trajectoires de fatigue			
	“fatigue intense” (n=11)	“ fatigue moyenne ” (n=82)	“ pas de fatigue ” (n=56)	“ fatigue en augmentation ” (n=20)
- <i>Tabac</i>				
<i>Non</i>	6 (54,5%)	32 (39%)	23 (41,1%)	9 (45%)
<i>Ancien fumeur</i>	4 (36,4%)	38 (46,3%)	24 (42,9%)	8 (40%)
<i>Fumeur</i>	1 (9,1%)	12 (14,7%)	9 (16,1%)	3 (15%)
- <i>Décès</i>				
<i>Durant le suivi</i>	9 (81,8%)	11 (13,4%)	1 (1,8%)	0
<i>Total post-suivi</i>	9 (81,8%)	24 (29,3%)	5 (8,93%)	5 (25%)

Ainsi, mis à part le fait d'avoir reçu une ou plusieurs chirurgie(s) au cours de la maladie (pour les patients de la classe 1 uniquement), aucune donnée sociodémographique et médicale à l'inclusion n'explique de manière significative l'appartenance aux différentes classes. La seule donnée clinique significative est le décès survenu pendant l'étude, où nous observons que 82% des sujets de la classe 1 « fatigue intense » sont décédés en cours de suivi, contre 13% dans la classe 2 « **fatigue moyenne** » ($\chi^2=22,98$; $p<0,001$), 2% dans la classe 3 « **pas de fatigue** » et aucun dans la classe 4 « **fatigue en augmentation** ». Cette différence est également significative entre les patients issus de la classe 2 « **fatigue moyenne** », et ceux de la classe 3 « **pas de fatigue** » ($\chi^2=4,20$; $p=0,05$).

- Lien entre l'évolution de la fatigue et la survie des patients

Du fait d'avoir estimé des modèles conjoints (en prenant en compte le décès), nous avons pu associer à chacune des trajectoires sa trajectoire de survie (cf. figure 18 ci-dessous). Ainsi, la trajectoire de fatigue intense (en noire), comprenant 6,51% des patients de l'échantillon, est associée à une survie plus courte que les patients des trois autres trajectoires. En effet, la courbe de survie associée (en noire) est celle pour laquelle la probabilité de survie chute dès deux mois de suivi. Concernant les trois autres classes, la survie est meilleure, respectivement pour la classe 4 (**fatigue en augmentation**), suivie par la classe 3 (**fatigue intense**) et enfin la classe 2 (**fatigue moyenne**).

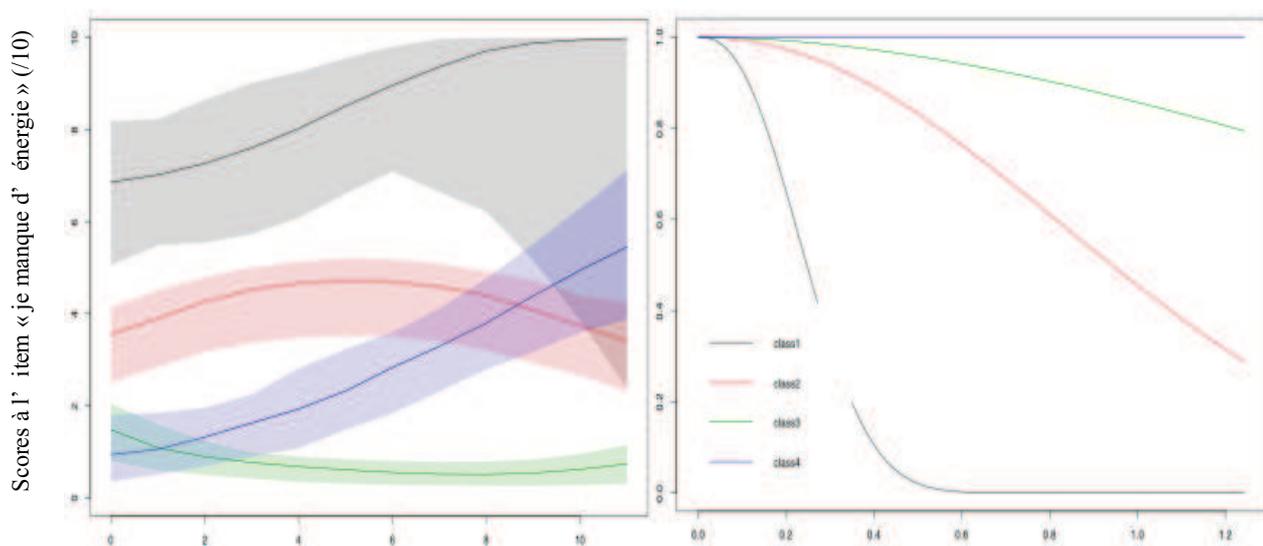


Figure 18 : Courbes de survie (à droite, avec la probabilité d'événement en ordonnée) associées à chacune des trajectoires de fatigue identifiées

- Evolution des déterminants psychosociaux à T0, T1 (2mois), T2 (4 mois) et T3 (6 mois)

Ces analyses ont été menées avec le logiciel R, package (coin), fonction `wilcoxsign_test` (test des rangs signés de Wilcoxon³⁶). Nous avons choisi de présenter les médianes puisque les différentes variables ne se distribuent pas toutes selon une loi normale, et que nous voulions une présentation homogène des résultats. Étant donné que nous perdons des patients en cours de suivi, ces tests sont à prendre avec précautions et ne seront présentés qu'en annexes de ce travail (Annexe K, tableau k, p.340). Ils pourront néanmoins nous aider dans la discussion des résultats. Le texte qui suit reprend les principaux résultats.

Pour la classe 1 (fatigue intense), qui regroupe le moins de sujets (n=11) l'évolution des variables au cours du temps n'a pas pu être testée, en effet à deux mois nous n'avons plus que 2 patients restés dans l'étude. Dans la classe 2 (fatigue moyenne) qui comprend 82 patients, une réduction du poids entre l'inclusion et 2 mois de suivi est observée, et ceci s'observe également chez les patients des classes 3 (pas de fatigue) et 4 (fatigue en augmentation). Ces résultats suggèrent que quelle que soit l'évolution de la fatigue (intense, en augmentation ou sans fatigue), le poids diminue au cours du temps ($p < 0,05$).

Les scores de dépression augmentent entre l'inclusion et deux mois de suivi, chez les patients issus de la classe 2 (fatigue moyenne, $M_{T0}=5$; $M_{T1}=5$; $W=415$; $p < 0,05$) et entre l'inclusion et 4 mois de suivi chez les patients issus de la classe 4 (fatigue en augmentation, $M_{T0}=2,5$; $M_{T1}=5$; $W=5$; $p < 0,05$). En revanche, nous ne notons aucune augmentation significative des scores de dépression chez les patients issus de la classe 3 (pas de fatigue).

Enfin, parmi les patients de la classe 2 (fatigue moyenne), nous observons une diminution significative des mesures de stratégies de coping telles que le coping centré sur le problème ($M_{T0}=20$; $M_{T1}=19$; $W=1\ 142,5$; $p < 0,01$) ainsi que la recherche de soutien social ($M_{T0}=15$; $M_{T1}=13$; $W=1\ 085,5$; $p < 0,05$) entre l'inclusion et deux mois de suivi.

³⁶ Les différences à chaque temps n'ont pas pu être menées du fait de l'importante perte du sujet. Bien que le logiciel prévoit une correction de continuité entre les deux distributions, nous n'avons pas conduit l'analyse si nous perdions plus de 50% des sujets entre le temps 1 et le temps 2, ou si l'un des deux échantillons présentait moins de 15 sujets, (Mundry & Fischer, 1998).

4.2. Hypothèse 2 et 3 : quels sont les déterminants psychosociaux des trajectoires de fatigue physique ?

4.2.1. Analyses univariées : comparaison des classes

Les résultats qui suivent sont considérés comme des analyses exploratoires puisque nous croisons les variables et les différentes classes, sans tenir compte de la probabilité d'appartenance des sujets à leur classe de référence. Néanmoins, cette étape de l'analyse nous permet de sélectionner les variables qui semblent être explicatives de nos classes et qui seront intégrées dans le modèle de régression logistique.

- Sur l'item « je manque d'énergie » : Comparaison des classes à l'inclusion, T1 (2 mois), T2 (4 mois) et T3 (6 mois)

Cette analyse exploratoire a consisté à tester des différences inter-classes, grâce au test de Wilcoxon pour échantillon indépendants. Pour ces analyses, nous avons considéré la classe 3 (**pas de fatigue**) comme la classe de référence. Le tableau 14 rend compte des différences observées entre chacune des classes 1 (fatigue intense), 2 (**fatigue moyenne**) et 4 (**fatigue en augmentation**) par rapport à la classe de référence. Ces différences ne sont présentées qu'à l'inclusion puisque nous expliquons l'appartenance aux classes par le niveau des variables à l'inclusion. Les différences significatives observées à T1, T2 et T3 seront présentés uniquement dans le texte et reportées dans un tableau disponible en annexe (Annexe M, tableau m, p.350)

Les principaux résultats sont les suivants :

- 1) En comparaison à la classe de référence (**pas de fatigue**), nous remarquons que les trois autres classes ont des scores de fatigue plus important dès l'inclusion ($p < 0,001$).
- 2) Les patients issus de la classe 1 (fatigue intense) ont des scores significativement plus élevés de dépression ($M=8$) que ceux de la classe 3 (**pas de fatigue**, $M=1$), et ce dès l'inclusion ($W=471,5$; $p < 0,001$). Ces différences s'observent également chez les patients de la classe 2 (**fatigue moyenne**, $M_{T0}=5$) par rapport à ceux de la classe 3 (**pas de fatigue**, $W=3\ 627,5$; $p < 0,001$) et cette différence se maintient jusqu'à deux mois de suivi ($M_{T1}=5$; $W=2\ 827$; $p < 0,001$). Chez les patients issus de la classe 4 (**fatigue en augmentation**), il est intéressant de noter que leurs scores de dépression ne diffèrent pas, à l'inclusion, des scores de ceux issus de la classe 3 (**pas de fatigue**), mais que cette différence devient significative dès deux mois de suivi ($M_{\text{classe4}}=4$; $M_{\text{classe3}}=1$;

W=691,5 ; $p<0,01$) et ce jusqu'à quatre mois de suivi ($M_{\text{classe4}}=5$; $M_{\text{classe3}}=2$; W=336 ; $p<0,01$).

- 3) Concernant l'anxiété, une différence significative est observée à deux mois de suivi, entre la classe 2 (**fatigue moyenne**) et la classe 3 (**pas de fatigue**), où les patients de la classe 2 rapportent des scores d'anxiété significativement plus élevés ($M_{\text{classe2}}=7$; $M_{\text{classe3}}=5$; W=2 092,5 ; $p<0,01$).
- 4) Les patients issus de la classe 1 (fatigue intense) rapportent des scores moins élevés de contrôle interne sur l'évolution de la maladie, que les patients issus de la classe 3 (pas de fatigue), dès l'inclusion ($M_{\text{classe1}}=15$; $M_{\text{classe3}}=20$; W=131,5 ; $p<0,05$). Ce même pattern se retrouve lorsque nous comparons les scores des patients issus de la classe 2 (fatigue moyenne) à ceux de la classe 3 (pas de fatigue). En effet, ceux de la classe 2 ont des scores significativement plus bas de contrôle interne dès l'inclusion ($M_{\text{classe2}}=19$; $M_{\text{classe3}}=20$; W=1 783 ; $p<0,05$).
- 5) Enfin, concernant les stratégies de coping, nous observons que les patients issus de la classe 2 (fatigue moyenne) ont des scores de coping centré sur l'émotion significativement plus élevés ($M=13,5$) que ceux de la classe 3 (pas de fatigue), à l'inclusion ($M=10$; W=2 733,5 ; $p<0,01$). Cette différence reste tendancielle jusqu'à 4 mois de suivi ($M_{\text{classe2}}=12,5$; $M_{\text{classe3}}=11$; W=542 ; $p=0,06$).

Tableau 14 : Comparaison des scores médians sur les variables psychosociales pour les classes 1, 2 et 4 par rapport à la classe de référence (pas de fatigue)

	<i>Classe 3</i> “pas de fatigue”	<i>Classe 1</i> “Intense”	<i>Classe 2</i> “moyenne”	<i>Classe 4</i> “augmentation”
<i>Variables</i>	Médianes (diff. interquartiles)			
MFI-10				
<i>physique</i>	8 (5,50)	14 (6) ***	12 (5) ***	11 (5,25) **
<i>émotionnelle</i>	7 (5,50)	12,5 (5,25) **	11 (5) ***	9,5 (5,25) **
<i>cognitive</i>	3 (3)	6,5 (2) *	5 (3) ***	4 (3,25)
HADS				
<i>dépression</i>	1 (2)	8 (5,75) ***	5 (4) ***	2,5 (3,25)
<i>anxiété</i>	6 (4)	7,5 (6,75)	7 (5)	6 (4)
CLCS				
<i>contrôle interne</i>	20 (6)	15 (10) *	19 (6) *	20 (4,25)
<i>attribution c. interne</i>	9 (5)	8 (3)	8 (6)	7 (3,5)
<i>contrôle religieux</i>	3 (3)	3 (0)	3 (3)	3 (3,25)
WCC-21				
<i>Centré sur problème</i>	22 (8)	18 (6)	20 (7,25)	18,5 (9,25)
<i>Centré sur émotion</i>	10 (7,75)	10 (6)	13,5 (7) **	11,50 (3,50)
<i>Recherche de soutien</i>	15 (7,75)	11 (4)	15 (6)	17 (5,75)
QSSC				
<i>Soutien émotionnel</i>	37 (13,50)	31 (7)	35,5 (12)	36,5 (14,25)
<i>Soutien matériel</i>	17 (8,5)	22 (8)	17,5 (7)	17 (9,25)
<i>Soutien informatif</i>	7 (4)	7 (2)	8 (2)	8 (4)
<i>Soutien négatif</i>	6 (5)	6 (5)	7 (5)	7 (4)

Légendes : M= médiane

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,5$

Les analyses que nous menons répondent à la question des « déterminants » des classes, dans une volonté de prédire l'évolution de la fatigue. Ainsi, nos analyses confirmatoires ci-après considèrent uniquement les variables mesurées à l'inclusion pour expliquer les différentes classes de fatigue.

4.2.2. Analyses multivariées : explication des trajectoires

Hypothèse opérationnelle 2 : Les patients dont les scores sont les plus élevés sur le MFI à l'inclusion seront classés dans la trajectoire la plus haute, soit représentative d'une fatigue sévère et stable dans le temps (1.a)

Hypothèse opérationnelle 3 : Les variables transactionnelles expliquent l'appartenance à une classe. Ainsi, les patients dont les scores sont les plus élevés sur la dimension d'attribution causale interne (CLCS), sur la dimension « coping centré sur l'émotion » de la WCC et des scores faibles au questionnaire de soutien social (QSSSC) à l'inclusion seront classés dans la trajectoire 1.a (représentative d'une fatigue sévère et stable dans le temps), ou même 1.b pour laquelle la fatigue tend à s'aggraver avec le temps. En revanche, nous pensons que des scores élevés sur la dimension de contrôle interne (CLCS) ainsi que sur la dimension de coping centré sur le problème (WCC) seront retrouvés chez les patients appartenant à la classe 1.a (pas de fatigue au cours du temps).

A travers cette analyse, nous voulons confirmer le poids des variables explicatives dans l'appartenance aux classes, par un modèle multinomial logistique³⁷ estimé simultanément. Pour cela, nous ajoutons un argument `classmb` à l'estimation du modèle. Cela nous permettra de connaître les effets des variables explicatives dans chaque classe par rapport à la classe de référence (*classe 3 – pas de fatigue*).

L'avantage de cette analyse est la prise en compte de l'incertitude sur l'appartenance aux classes, qui n'est qu'une probabilité. C'est-à-dire que nous ajustons le sous-modèle d'appartenance aux classes sur les variables explicatives à l'inclusion qui sont sorties comme significatives à l'exploration. Comme nous l'avons montré ci-dessus, la dépression, le contrôle interne, et les stratégies de coping centrées sur l'émotion sont significativement associées à nos classes, à l'inclusion (tableau 14, p.189). Pour nos analyses, la classe de référence est toujours *la classe 3 (pas de fatigue)*, ce pourquoi les effets sur cette classe ne seront pas reportés.

³⁷ Une régression logistique étendue à plus de deux modalités

En considérant le modèle global d'appartenance (ie. l'ensemble des classes), seule la dépression est associée à l'appartenance aux classes (Wald test=19,98 ; $p < 0,001$). Pour connaître quelles sont les classes concernées par une association significative, nous testons l'association de chacune des variables avec le modèle d'appartenance à chacune des classes (cf. tableau 15). Ainsi, nous notons que la dépression explique l'appartenance à la classe 1 (fatigue intense, OR=1,80 [1,32-2,47] ; $p < 0,001$) et la classe 2 (fatigue moyenne, OR=1,58 [1,25-2,00] ; $p < 0,001$). En revanche, le contrôle ne ressort pas comme une variable explicative dans ce modèle. Concernant les stratégies de coping centrées sur l'émotion, elles expliquent uniquement l'appartenance à la classe 2 (fatigue moyenne, OR=1,01 [1,01-1,23] ; $p < 0,05$).

Tableau 15 : Effets de la dépression, du contrôle et des stratégies de coping à l'inclusion, dans le modèle d'appartenance aux classes

	Bêta	OR [IC 95%]	Wald	<i>p</i>
<i>Dépression – classe 1</i>	0,59	1,80 [1,32-2,47]	3,79	<0,001
<i>Dépression – classe 2</i>	0,46	1,58 [1,25-2,00]	3,80	<0,001
<i>Dépression – classe 4</i>	0,06	1,06 [0,75-1,51]	0,32	0,75
<i>Contrôle interne – classe 1</i>	-0,15	0,86 [0,69-1,07]	-1,40	0,16
<i>Contrôle interne – classe 2</i>	-0,03	0,97 [0,85-1,11]	-0,58	0,56
<i>Contrôle interne – classe 4</i>	-0,03	0,97 [0,81-1,16]	-0,28	0,77
<i>Coping émotion – classe 1</i>	0,10	1,10 [0,93-1,32]	1,18	0,24
<i>Coping émotion – classe 2</i>	0,11	1,12 [1,01-1,23]	2,10	0,04
<i>Coping émotion – classe 4</i>	0,01	1,01 [0,86-1,18]	0,13	0,90

Suite à cette première analyse, les résultats montrent que la dépression a un poids important dans le modèle d'appartenance aux classes, du fait de sa forte corrélation avec la fatigue ($r > 0,60$; $p < 0,001$). Nous décidons de refaire l'analyse en ne conservant que les variables transactionnelles dans le modèle (le contrôle interne et le coping centré sur l'émotion), afin de comprendre si la dépression masque leurs associations (Bursac, Gauss, Williams, & Hosmer, 2008; Hosmer & Lemeshow, 2000).

En considérant le modèle global d'appartenance (ie. l'ensemble des classes) sans la dépression, les résultats indiquent que le contrôle interne (Wald test= 9,14 ; $p=0,03$) et les stratégies de coping centrées sur l'émotion (Wald test=8,55 ; $p=0,04$) sont significativement associés à l'appartenance aux classes.

Le tableau 16 reporte les effets de chacune des variables dans le modèle d'appartenance à chacune des classes. Ainsi, les associations ressorties dans le modèle global d'appartenance ne sont pas significatives pour toutes les trajectoires. Le contrôle interne est une stratégie associée uniquement aux classes 1 (fatigue intense) et 2 (**fatigue moyenne**) mais pas à la classe 4 (**fatigue en augmentation**). Notons que plus les patients ont des scores élevés sur la dimension de contrôle interne, moins la probabilité d'appartenir à la classe 1 (fatigue intense, OR=0,77 [0,65-0,92], $p<0,01$) et la classe 2 (**fatigue moyenne**, OR=0,89 [0,79-0,99], $p=0,03$) est importante. Concernant la stratégie de coping centrée sur l'émotion, l'association n'est significative que pour la classe 2 (**fatigue moyenne**). Nous confirmons ainsi les résultats retrouvés sur le modèle précédent, où des scores élevés sur cette dimension augmentent significativement la probabilité d'appartenir à la classe 2 (**fatigue moyenne**, OR=1,13 [1,02-1,24] ; $p<0,01$).

Tableau 16 : Effets du contrôle et des stratégies de coping à l'inclusion, dans le modèle d'appartenance aux classes

	Bêta	OR [IC 95%]	Wald	p
<i>Contrôle interne – classe 1</i>	-0,26	0,77 [0,65-0,92]	-2,68	<0,01
<i>Contrôle interne – classe 2</i>	-0,12	0,89 [0,79-0,99]	-2,12	0,03
<i>Contrôle interne – classe 4</i>	-0,04	0,96 [0,80-1,15]	-0,50	0,61
<i>Coping émotion – classe 1</i>	0,10	1,10 [0,93-1,32]	1,11	0,27
<i>Coping émotion – classe 2</i>	0,12	1,13 [1,02-1,24]	2,80	<0,01
<i>Coping émotion – classe 4</i>	0,04	1,04 [0,25-4-27]	0,59	0,55

4.3. Synthèse des résultats sur les hypothèses 2 et 3

Hypothèse opérationnelle 2 : Les patients dont les scores sont les plus élevés sur le MFI à l'inclusion seront classés dans la trajectoire la plus haute, soit représentative d'une fatigue sévère et stable dans le temps (1.a)

Hypothèse opérationnelle 3 : Les variables transactionnelles expliquent l'appartenance à une classe. Ainsi, les patients dont les scores sont les plus élevés sur la dimension d'attribution causale interne (CLCS), sur la dimension « coping centré sur l'émotion » de la WCC et des scores faibles au questionnaire de soutien social (QSSSC) à l'inclusion seront classés dans la trajectoire 1.a (représentative d'une fatigue sévère et stable dans le temps), ou même 1.b pour laquelle la fatigue tend à s'aggraver avec le temps. En revanche, nous pensons que des scores élevés sur la dimension de contrôle interne (CLCS) ainsi que sur la dimension de coping centré sur le problème (WCC) seront retrouvés chez les patients appartenant à la classe 1.a (pas de fatigue au cours du temps).

- Quels sont les déterminants psychosociaux des classes ?

Pour comprendre le poids des variables psychosociales dans la distinction des différentes trajectoires de fatigue, nous avons comparé les scores aux différents questionnaires des patients issus des classes 1, 2 et 4 (respectivement, « fatigue intense » - « **fatigue moyenne** » et « **fatigue en augmentation** ») à ceux de la classe 3 (« **pas de fatigue** »).

A l'inclusion, les résultats indiquent des différences significatives sur le niveau de fatigue (mesuré par le MFI). En effet, les patients issus de la classe 3 (« pas de fatigue ») avaient des scores de fatigue significativement inférieurs à ceux des patients issus des trois autres classes ($p < 0,05$) sur toutes les dimensions de fatigue. Seuls les patients de la classe 4 (« fatigue en augmentation »), sur la dimension de fatigue cognitive, ne montraient pas de différences significatives. Ces résultats soulignent l'importance de l'état de fatigue du patient à l'inclusion.

Les résultats montrent, à l'inclusion, des différences significatives ($p < 0,001$) sur les niveaux de dépression pour les patients de la classe 1 (« fatigue intense ») et de la classe 2 (« **fatigue moyenne** ») mais pas pour ceux issus de la classe 4 (« **fatigue en augmentation** »). En

revanche, les différences observées entre ces deux classes sur les scores de dépression se retrouvent dès 2 mois de suivi (T1) et même à 4 mois (T2), conjointement à l'augmentation du niveau de fatigue (Annexe K, tableau k, p.340), ce qui souligne l'association entre fatigue et dépression.

Nous ne retrouvons pas de différences significatives entre le niveau d'anxiété à l'inclusion et les différentes trajectoires de fatigue. Des différences significatives s'observent dès 2 mois (T1) et à quatre mois (T2) de suivi, chez les patients issus de la classe 2 uniquement (« **fatigue moyenne** ») lorsqu'ils sont comparés à la classe de référence (« **pas de fatigue** ») (Annexe K, tableau k, p.340). Pour la classe 1 (« fatigue intense ») nous perdons peut-être trop de sujets pour voir une association à l'inclusion.

Concernant les variables transactionnelles, les résultats montrent que les patients issus de la classe 3 (« **pas de fatigue** ») rapportent significativement plus de contrôle interne à l'inclusion (cf. tableau 14, p.189), lorsque nous les comparons aux patients issus des classes 1 et 2 (respectivement « fatigue intense » et « **fatigue moyenne** »). Les patients de la classe 2 (« **fatigue moyenne** ») utilisent davantage un coping centré sur l'émotion à l'inclusion et à 4 mois (T2) par rapport aux patients qui ne rapportent « **pas de fatigue** » (classe 3). Les classes 2 et 3 (« **fatigue moyenne** » et « **pas de fatigue** ») sont les classes regroupant le plus de patients (respectivement 48,52% et 33,14%) ce qui explique que nous trouvions plus d'association entre ces deux classes.

5. Analyses en classes latentes sur l'EVA psychologique

Puisque nous considérons la fatigue comme multidimensionnelle, en impactant à la fois les aspects physiques mais aussi les aspects psychologiques, nous avons testé nos hypothèses sur l'item « je ressens de la lassitude » de notre EVA. Cet item permet d'appréhender le niveau de fatigue dite « psychologique » du patient. La question est donc : Est-ce que cette fatigue psychologique évolue différemment de la fatigue physique ? et quelles sont les variables associées à son évolution ?

5.1. Hypothèse 1 : Identification du nombre de trajectoires

- Sur l'item « je ressens de la lassitude »

Nous avons suivi la même démarche que pour l'EVA physique (« je manque d'énergie »). Pour l'identification du nombre de trajectoire, nous avons testé différents modèles jusqu'à 5 trajectoires, et nous avons estimé chaque modèle (pour $G \geq 2$ classes) à partir de 100 départs aléatoires afin de nous assurer une convergence vers le maximum global (fonction `gridsearch`).

Le tableau 17 rend compte des résultats obtenus et des différents indices d'ajustement pour chacun des modèles.

Tableau 17 : Indices d'ajustement, entropie et pourcentages de sujet par classe en fonction des modèles testés pour l'EVA physique

	loglik*	BIC	SABIC	Entropie	% de sujets dans chaque classes				
					Classe 1	Classe 2	Classe 3	Classe 4	Classe 5
<i>Base</i>	-1766,7	3615,4	3564,8	1	100				
<i>2 Classes</i>	-1744,1	3601,1	3531,4	0,75	57,99	42,01			
<i>3 Classes</i>	-1734,5	3612,7	3524	0,69	38,46	42,60	18,94		
<i>4 Classes</i>	-1725,6	3625,7	3518,1	0,74	12,43	39,64	5,92	42,01	
<i>5 Classes</i>	-1716,3	3637,8	3511,1	0,77	8,88	6,51	39,05	2,37	43,19

*loglik : log-likelihood (maximum de vraisemblance)

Trouver le meilleur modèle d'ajustement aux données, avec l'EVA « je ressens de la lassitude » a été plus difficile que pour l'EVA physique. Nous avons estimé plusieurs modèles dont les principaux résultats sont présentés dans le tableau X. Au regard des indices d'ajustement, le modèle qui obtient le plus petit SABIC est le modèle à 5 classes. Nous remarquons qu'il possède aussi une bonne entropie (0,77). Cependant, au regard des pourcentages de sujets dans chacune des classes, nous obtenons une classe très petite qui regroupe 2,37% de notre échantillon, soit seulement 4 sujets. Étant donné que l'intérêt premier de ce travail est de comprendre l'évolution différentielle de la fatigue à travers un ensemble de variables psychosociales, mais aussi de pouvoir a posteriori faire des prédictions sur un profil d'évolution, nous n'avons pas vraiment d'intérêt à identifier une classe comprenant si peu de sujet.

Au regard des autres modèles, c'est le modèle à 4 classes qui connaît le meilleur ajustement (SABIC=3 518,06) ainsi que la meilleure discrimination des classes avec une entropie proche de 1 (0,74). De plus, ce modèle offre de la cohérence par rapport au modèle obtenu sur l'EVA « je manque d'énergie », ce qui facilitera la comparaison des deux items.

Ainsi, le pourcentage de sujets dans chaque classe est spécifié dans les colonnes de droites du tableau 16. Pour le modèle retenu, nous avons :

- 21 sujets dans la trajectoire 1 (12,43%)
- 67 sujets dans la trajectoire 2 (39,64%)
- 10 sujets dans la trajectoire 3 (5,92%)
- 71 sujets dans la trajectoire 4 (42,01%)

5.2. Représentation graphique

- Pour l'item « je ressens de la lassitude »

Sur la figure 19, nous observons deux trajectoires stables (la rouge – classe 2 ; et la bleu – classe 4). La rouge représente 39,64% des sujets dont la lassitude est « moyenne » au cours du temps (Wald test = 2,59 ; $p=0,27$). La bleue caractérise 42,01% des sujets qui ne rapportent « pas de lassitude » au fil des suivis (Wald test = 5,41 ; $p=0,06$).

La trajectoire noire (classe 1) représente une lassitude en augmentation au cours du temps, les sujets (12,43%) rapportent peu de lassitude à l'inclusion, puis cette lassitude augmente dès deux mois de suivi (Wald test = 11,97 ; $p < 0,01$). La trajectoire en baisse à partir de la cinquième visite est un artefact de la simulation du programme et s'explique par la perte de sujet dès 2 mois pour cette classe. Cette trajectoire est alors considérée comme une « lassitude en augmentation ».

Enfin, la trajectoire verte (classe 3) représente 10 sujets (5,92%) dont la lassitude serait « intense » au cours du suivi. Cette trajectoire révèle également une évolution (Wald test = 16,72 ; $p < 0,001$). En effet, la lassitude intense ne ferait que s'aggraver durant les deux premiers mois, et 80% des sujets de cette classe sont sortis d'étude à ce moment-là. Ici encore, la projection de la courbe (en baisse) est un artefact du programme, la lassitude ne réduit pas.

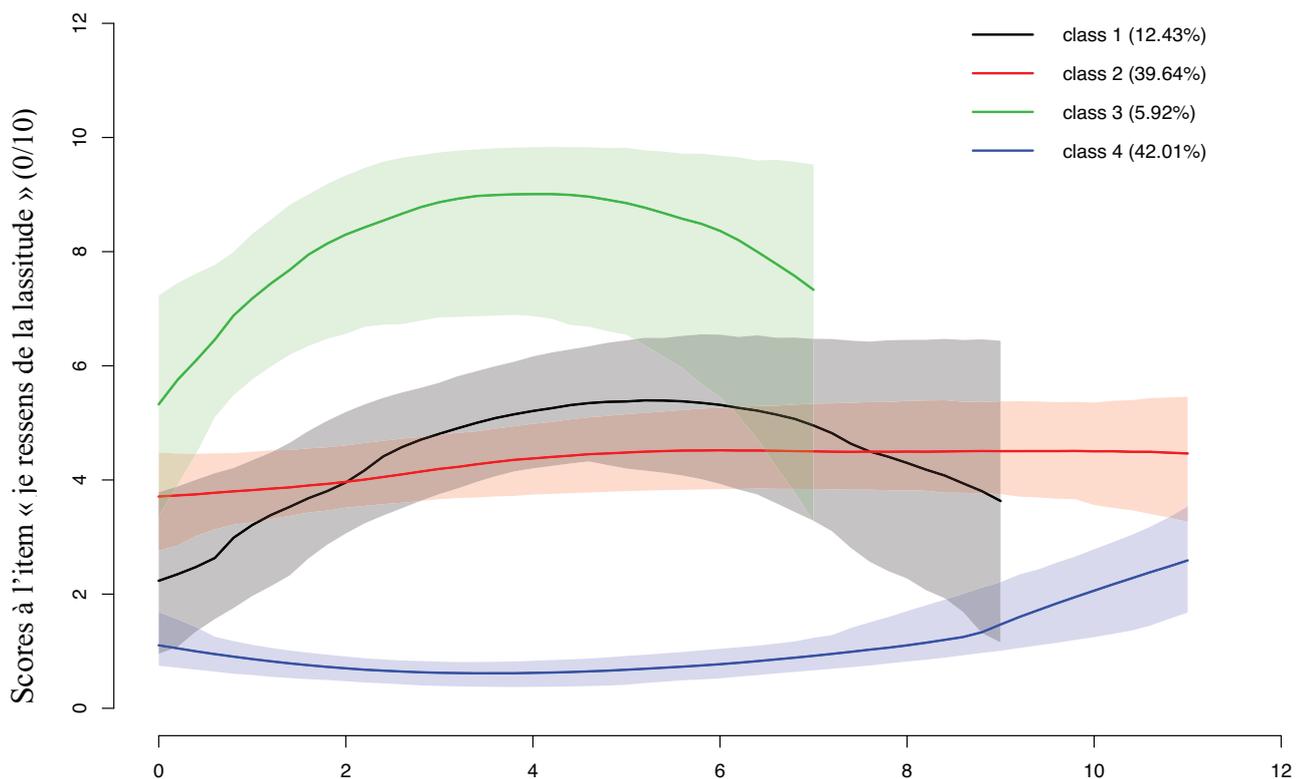


Figure 19 : Représentation des 4 classes latentes/trajectoires de fatigue identifiées pour l'item « je ressens de la lassitude », en fonction du temps

Ci-après, les différentes trajectoires seront rapportées comme :

- La classe 1 : Lassitude en augmentation
- La classe 2 : **Lassitude moyenne**
- La classe 3 : **Lassitude intense**
- La classe 4 : **Pas de lassitude**

5.3. Probabilités à posteriori : valeur discriminante des classes

- Pour l’item « je ressens de la lassitude »

Pour rappel, ces probabilités permettent d’obtenir une classification : on affecte au sujet la classe pour laquelle sa probabilité d’appartenance est la plus grande.

Dans notre cas, l’entropie est de 0,74 ce qui est tout à fait satisfaisant. Une autre façon d’évaluer la discrimination des classes est de regarder le niveau des probabilités a posteriori dans chaque classe (tableau 18).

Tableau 18 : Probabilité a posteriori pour chacune des classes, et seuil de probabilités

<i>Probabilités moyenne pour chaque classe</i>				
	P classe 1	P classe 2	P classe 3	P classe 4
<i>Lassitude en augmentation</i>	0,82	0,13	0,02	0,03
<i>Lassitude moyenne</i>	0,15	0,77	0,01	0,07
<i>Lassitude intense</i>	0,08	0,02	0,90	0
<i>Pas de lassitude</i>	0,02	0,07	0	0,91
Probabilité au-dessus d’un seuil (%)				
>0,7	71,4	62,7	90	87,3
>0,8	57,1	44,8	90	81,7
>0,9	52,4	32,8	70	76,1

Un sujet est placé dans la trajectoire 1 avec en moyenne une probabilité de 82%, dans la trajectoire 2 avec en moyenne une probabilité de 77%, dans la trajectoire 3 avec en moyenne une probabilité de 90% et dans la trajectoire 4 avec en moyenne une probabilité de 91% (tableau 18).

5.4. Synthèse des résultats sur l'évolution de la fatigue psychologique

A travers cette première hypothèse, nous avons voulu comprendre si la fatigue psychologique évoluait de la même façon que la fatigue physique.

- Combien de trajectoires de fatigue psychologique ?

Nous retrouvons également quatre trajectoires distinctes de fatigue psychologique (figure 19, p.197), mais qui n'ont pas le même profil que celles identifiées pour la fatigue physique.

Nous retrouvons toujours une classe asymptotique, pour l'item « je ressens de la lassitude », cette trajectoire est représentée en bleu (classe 4). Les patients issus de cette classe ne rapportent pas de lassitude à l'inclusion, et ce tout le long du suivi. Nous retrouvons également une classe comprenant les patients dont le niveau de fatigue (psychologique) est moyen et stable au cours du temps, c'est la trajectoire rouge « lassitude moyenne ». Les deux autres trajectoires ont un profil plus atypique, elles incluent peu de patient et surtout connaissent une attrition importante. En effet, pour chacune d'elle, nous perdons plus de 70% des sujets la composant dès deux mois de suivi (T1). Ainsi, si ces deux courbes semblent redescendre, ceci n'est qu'un artefact de la simulation des données. La courbe noire (classe 1) et la courbe verte (classe 3) représentent toutes deux une fatigue en augmentation, cependant le niveau de fatigue à l'inclusion les distingue. Ainsi, la trajectoire noire (classe 1) représente les patients pour lesquels la lassitude est « en augmentation », passant d'un niveau faible à intense entre 0 et 2 mois de suivi. La trajectoire verte (classe 3) représente les patients qui rapportent une lassitude assez forte dès l'inclusion et qui ne connaît pas d'amélioration au cours du temps, c'est-à-dire les patients qui souffrent d'une « lassitude intense ».

Ainsi, la fatigue psychologique ne semble pas suivre exactement les mêmes profils d'évolution que la fatigue physique. Même si nous retrouvons une courbe « sans lassitude » ainsi qu'une courbe de « lassitude moyenne », et aussi une trajectoire « en augmentation » ainsi qu'une trajectoire « intense », les deux dernières se distinguent de celles trouvées sur la fatigue physique. En effet, leur niveau à l'inclusion est plus élevé et leur évolution plus marquée (ici la trajectoire de lassitude intense n'est pas stable). Sur la lassitude, les patients issus de la trajectoire 1 « lassitude en augmentation » ne partent pas d'un niveau 0 mais déjà d'une lassitude modérée, ce qui nous donne deux courbes qui représentent une évolution de la lassitude (classe 1 et 3).

De façon générale, il semblerait que les patients rapportent plus de lassitude que de fatigue physique. Ceci rejoint l'observation des trajectoires individuelles obtenues sur la figure 15, page 172, où nous remarquons davantage d'observation à 10/10 pour l'EVA « je ressens de la lassitude ». La question que nous pouvons nous poser ici est : est-ce que les patients issus des quatre trajectoires de fatigue physique, sont classés de la même façon sur la fatigue psychologique ? C'est-à-dire, est-ce que les deux classifications se recoupent ?

6. Croisement des trajectoires de fatigue physique et de fatigue psychologique

Nous venons de présenter les différentes classes de sujets obtenues pour l'une et l'autre EVA (physique et psychologique). Nous avons vu que, quelle que soit la variable d'intérêt, fatigue physique ou lassitude, nous avons toujours une classe pour laquelle les sujets rapportent une fatigue/lassitude intense. Cette classe est discriminante et cliniquement intéressante. Elle se compose dans les deux cas d'une minorité de patient, n=11 pour l'EVA physique, et n=10 pour l'EVA psychologique.

Afin de comparer ces deux classifications et de déterminer si les sujets classés dans la classe 1 (fatigue intense) pour l'EVA physique sont les mêmes que ceux classés dans la classe 3 (**lassitude intense**) pour l'EVA psychologique, nous avons croisé les deux classifications (possible grâce à la fonction `crois` du package `lcmm`). Le tableau 18 ci-dessous indique les résultats pour ce croisement.

Parmi les onze sujets qui rapportent une fatigue intense, 8 rapportent également une lassitude intense. Parmi les 82 sujets qui rapportent une fatigue moyenne, 50 rapportent une lassitude moyenne. Parmi les 56 sujets qui ne rapportent pas de fatigue, 45 ne rapportent pas non plus de lassitude. Sur les 20 sujets dont la fatigue est considérée en augmentation au cours du temps (**classe 4**), 14 ne rapportent aucune lassitude (soit 70%). Enfin, parmi ceux qui rapportent une lassitude intense, 80% rapportaient une fatigue physique intense aussi et 20% une fatigue moyenne.

Tableau 19 : Effectifs (n) pour chacune des classes et croisement entre les deux EVA physique et psychologique (« je manque d'énergie », « je ressens de la lassitude »)

Classes	« lassitude en augmentation »	« lassitude moyenne »	« lassitude intense »	« pas de lassitude »
« fatigue intense »	2	1	8	-
« fatigue moyenne »	18	50	2	12
« pas de fatigue »	1	10	-	45
« fatigue en augmentation »	-	6	-	14

Le tableau 18 indique une certaine cohérence entre les deux EVA, nous voyons que les sujets rapportant une fatigue physique intense ne se retrouvent pas dans la classe des sujets ne rapportant pas de lassitude, et inversement. Cependant, nous remarquons que les classements pour les deux EVA ne se recouvrent pas totalement. Sur 67 patients qui ont une lassitude moyenne, 10 ne se plaignent pas de fatigue physique ; sur les 56 qui n'ont pas de fatigue physique, 10 ont une lassitude moyenne. Ceci souligne que nous mesurons deux dimensions liées mais bien différentes, soulignant la multi dimensionnalité du concept de fatigue. Sachant que la lassitude montre des évolutions différentes et que les classifications ne se recourent pas parfaitement, nous sommes en mesure de nous demander si les mêmes variables psychosociales expliquent l'évolution d'une lassitude ?

7. Identification des variables explicatives sur l'EVA psychologique

7.1. Description des trajectoires

- Sur l'item « je ressens de la lassitude » : Les antécédents sociodémographiques et médicaux à l'inclusion

Le tableau 19 présente les particularités sociodémographiques et cliniques des patients issus de chacune des classes, obtenues pour l'EVA psychologique « je ressens de la lassitude ». Les patients de la classe 1 ont une moyenne d'âge (68,90 ans) significativement supérieure à la moyenne d'âge des patients de la classe 2 (63,10 ans ; $t=2,09$; $p<0,05$).

Pour les variables catégorielles nous avons réalisé des chi-deux. La répartition concernant le sexe des sujets est la même que sur l'échantillon global, à savoir une majorité d'homme dans chacune des classes. De plus, le statut « en couple » n'est pas significativement différent d'une classe à l'autre ($p>0,05$).

Concernant les variables médicales, à l'instar de la fatigue physique, nous ne retrouvons pas de différences significatives interclasses. Nous remarquons que les patients classés dans la classe 1 (« lassitude en augmentation ») et dans la classe 3 (« lassitude intense ») présente des métastases localisées « autres », indiquant une progression au-delà du foie ou des poumons, mais ce n'est pas significatif ($p>0,05$). Plus de 80% des patients issus des classes 1, 2 et 3 avaient déjà reçu une chirurgie antérieure à l'étude, contre seulement 56,3% des patients de la classe « pas de lassitude ». Ces différences observées sur le nombre de chirurgie antérieures à l'étude sont significatives ($p<0,0001$) entre la classe 1 (lassitude en augmentation) et les classes 2 (lassitude moyenne) et 4 (pas de lassitude) ; entre la classe 2 (lassitude moyenne) et la classe 3 (lassitude intense) ; ainsi qu'entre la classe 3 (lassitude intense) et la classe 4 (pas de lassitude). De plus, ces derniers suivaient majoritairement une première ligne de traitement (49,3%) alors que les patients issus des trois autres classes étaient principalement en deuxième ou troisième ligne, avec notamment 50% des patients issus de la classe « lassitude intense » qui étaient en 3^{ème} ligne.

Hormis les chirurgies antérieures, les données sociodémographiques et médicales ne sont pas significativement différentes entre nos classes. En revanche, le décès reste encore une donnée clinique intéressante, puisque nous observons 62% des sujets de la classe 1 « lassitude en augmentation » et 80% des sujets de la classe 3 « lassitude intense », décédés en cours de suivi, alors qu'aucun décès n'est recensé dans les deux autres classes.

Tableau 20 : Caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients pour chacune des trajectoires sur l'EVA psychologique (à l'inclusion)

	Trajectoires de lassitude			
	“lassitude en augmentation” (n=21)	“lassitude moyenne” (n=67)	“lassitude intense” (n=10)	“pas de lassitude” (n=71)
Caractéristiques démographiques				
- Age (moyenne, ET, années)	68,90 (11,24)	63,10 (10,68)	64 (10,29)	64,25 (9,91)
- Sexe (Masculin, n, %)	12 (57,1%)	35 (52,2%)	7 (70%)	45 (63,4%)
- Niveau d'éducation				
<Bac	12 (57,1%)	34 (50,7%)	5 (50%)	36 (50,7%)
Bac	1 (4,8%)	8 (11,9%)	2 (20%)	14 (19,7%)
>Bac	8 (38,1%)	25 (37,4%)	3 (30%)	21 (29,6%)
- Statut de la relation en couple (n, %)	16 (76,2%)	51 (76,1%)	9 (90%)	52 (73,2%)
Caractéristiques cliniques (n, %)				
- Localisation cancer				
Colon	13 (62%)	33 (49,2%)	6 (60%)	39 (54,9%)
Rectum	4 (19%)	21 (31,3%)	2 (20%)	28 (39,4%)
Non défini	4 (19%)	13 (19,5%)	2(20%)	4 (5,7%)
- Stade				
Inconnu	3 (14,3%)	5 (7,5%)	-	10 (14,1%)
I	0	4 (5,9%)	0	4 (5,7%)
II	3 (14,3%)	12 (17,9%)	2 (20%)	9 (12,6%)
III	11 (52,4%)	33 (49,2%)	6 (60%)	38 (53,5%)
IV	4 (19%)	13 (19,5%)	2 (20%)	10 (14,1%)
- Année depuis le diagnostic				
< 2 ans	17 (81%)	53 (79,1%)	8 (80%)	54 (76%)
> 2 ans & < 5 ans	4 (19%)	9 (13,4%)	1 (10%)	12 (16,9%)
> 5 ans	0	5 (7,5%)	1 (10%)	5 (7,1%)
- Localisation métastases				
Foie	6 (28,6%)	34 (50,7%)	1 (10%)	26 (36,6%)
Poumons	2 (9,5%)	5 (7,5%)	0	12 (16,9%)
Foie et poumons	1 (4,8%)	9 (13,4%)	3 (30%)	16 (22,5%)
Autres	12 (57,1%)	19 (28,4%)	6 (60%)	17 (23,9%)

Tableau 20 : Caractéristiques sociodémographiques et médicales des patients pour chacune des trajectoires sur l'EVA psychologique (à l'inclusion)

	Trajectoires de lassitude			
	“lassitude en augmentation” (n=21)	“lassitude moyenne” (n=67)	“lassitude intense” (n=10)	“pas de lassitude” (n=71)
- <i>Traitements antérieurs</i>				
<i>Chimiothérapie</i>				
-0	2 (9,5%)	21 (31,3%)	2 (20%)	26 (36,6%)
-1 à 12 cures	8 (38,1%)	17 (25,4%)	4 (40%)	25 (35,2%)
-12 à 36 cures	8 (38,1%)	20 (29,8%)	3 (30%)	12 (16,9%)
->40 cures	3 (14,3%)	9 (13,4%)	1 (10%)	8 (11,3%)
<i>Chirurgie</i>	18 (85,7%)	56 (83,6%)	8 (80%)	40 (56,3%)
<i>Radiothérapie</i>	5 (23,8%)	14 (20,9%)	5 (50%)	14 (19,7%)
- <i>Ligne de chimio</i>				
- Non définie	1 (4,8%)	0	0	2 (2,8%)
- 1ère	5 (23,8%)	26 (38,8%)	5 (50%)	35 (49,3%)
- 2ème	7 (33,3%)	16 (23,9%)	0	13 (18,3%)
- 3ème ou plus	8 (38,1%)	25 (37,3%)	5 (50%)	21 (29,6%)
- <i>Tabac</i>				
<i>Non</i>	10 (47,6%)	24 (35,8%)	5 (50%)	31 (43,7%)
<i>Ancien fumeur</i>	7 (33,4%)	31 (46,3%)	5 (50%)	31 (43,7%)
<i>Fumeur</i>	4 (19%)	12 (17,9%)	0	9 (12,6%)
- <i>Décès</i>				
<i>Durant le suivi</i>	13 (62%)	0	8 (80%)	0
<i>Total post-suivi</i>	15 (71,4%)	13 (19,5%)	8 (80%)	8 (11,3%)

- Lien entre l'évolution de la fatigue et la survie des patients

La figure 20 rend compte des données de survie associées à chacune des trajectoires identifiées, pour l'EVA psychologique (« je ressens de la lassitude »).

Nous remarquons dans la figure 20 que la trajectoire de lassitude intense (en vert) et celle de lassitude en augmentation (en noir) sont associées à une mauvaise survie, puisque les deux courbes correspondantes (à droite) sont celles pour lesquelles la probabilité de survie chute entre deux et quatre mois de suivi. Si nous nous référons au tableau 19 (ci-dessus), nous remarquons que pour ces deux classes, le taux de décès durant le suivi est supérieur à 60% pour la classe 1 (noire) et que 80% des sujets de la classe 3 (verte) sortis d'étude entre 0 et 2 mois sont en réalité des patients décédés en cours de suivi.

Ces résultats suggèrent une augmentation de lassitude proportionnelle à l'approche du décès.

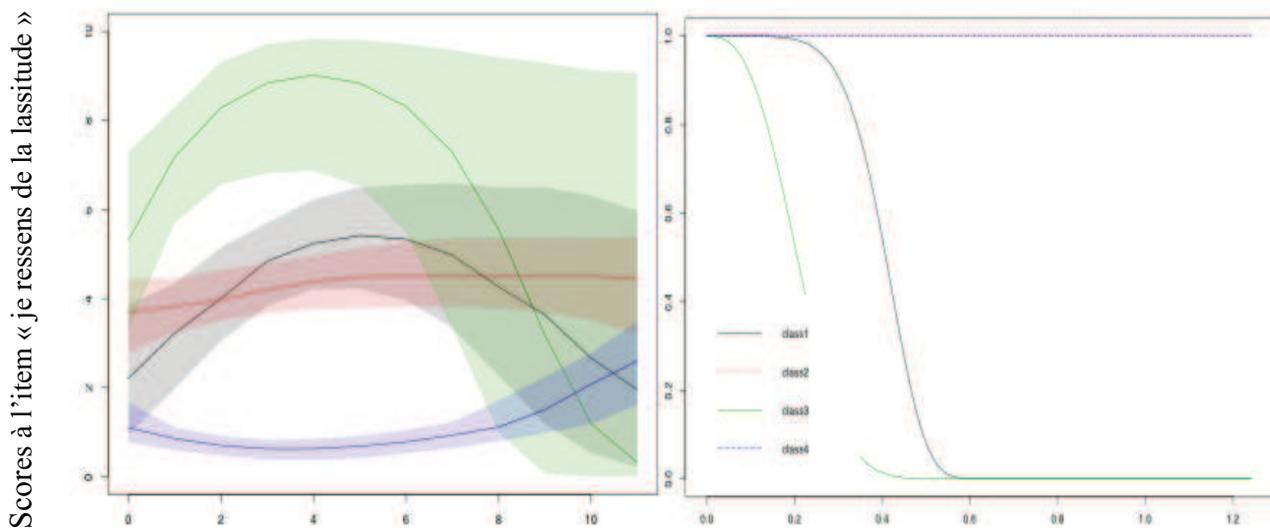


Figure 20 : Courbes de survie (à droite, avec la probabilité d'événement en ordonnée) associées à chacune des trajectoires identifiées pour l'item « je ressens de la lassitude »

- Évolution des déterminants psychosociaux à l'inclusion, T1 (2mois), T2 (4 mois) et T3 (6 mois)

L'ensemble des résultats sur T1, T2 et T3, qui concernent l'évolution des variables au cours du temps sont présentés en annexe L (tableau 1, p.345).

Pour la classe 3 (**lassitude intense**), qui regroupe le moins de sujets (n=10) l'évolution des variables au cours du temps n'a pas pu être testé, car à l'instar de la trajectoire de fatigue intense, nous n'avons que deux patients restés dans l'étude à deux mois de suivi.

Dans chacune des classes 1, 2 et 4 (respectivement lassitude en augmentation, **moyenne**, ou **pas de lassitude**), le poids des patients réduit significativement entre le début du traitement et deux mois de suivi ($p<0,001$), et même jusqu'à quatre mois de suivi ($p<0,01$) lorsque la comparaison était possible. La perte de poids ne semble donc pas associée à l'intensité ou l'évolution de la fatigue puisque ce pattern est observé à toutes des classes.

Nous observons une augmentation significative des scores de dépression, entre l'inclusion et deux mois de suivi, uniquement chez les patients issus de la classe 1 (lassitude en augmentation), passant d'un score médian de 4 à 5,5 ($W=2$; $p<0,01$).

Concernant l'anxiété, seule une réduction des scores est observée entre l'inclusion et deux mois de suivi, chez les patients issus de la classe 4 (pas de lassitude, $M_{T0}=6$; $M_{T1}=4$; $W=1138$; $p<0,001$). Dans les autres classes nous ne constatons pas d'évolution significative, bien que dans la classe 3 (**lassitude intense**) nous observons une augmentation du score médian d'anxiété entre l'inclusion et deux mois (mais cette différence n'a pu être testé car nous perdons trop de sujets).

Enfin, nous observons une évolution des stratégies de coping, mais uniquement dans la classe 2 (fatigue moyenne), où les patients issus de cette classe rapportent significativement moins de stratégies centrées sur le problème entre l'inclusion et deux mois de suivi ($M_{T0}=21,5$; $M_{T1}=19$; $W=591,5$; $p<0,05$).

7.2. Hypothèse 2 et 3 : Quels sont les déterminants psychosociaux des trajectoires de fatigue psychologique ?

7.2.1. Analyses univariées: comparaison des trajectoires

Pour rappel, les résultats qui suivent seront considérés comme des analyses exploratoires puisque nous croisons nos variables et nos différentes classes, sans tenir compte de la probabilité d'appartenance des sujets à leur classe de référence. Néanmoins, cette étape de l'analyse nous permettra de sélectionner les variables qui semblent être explicatives de nos classes.

- Sur l'item « je ressens de la lassitude » : Comparaison des classes à l'inclusion, T1 (2 mois), T2 (4 mois) et T3 (6 mois)

Les comparaisons à l'inclusion sont présentées dans le tableau 21. Sur les autres temps, les résultats seront visibles en Annexe N (tableau n, p.355). Les principaux résultats sont les suivants :

- 1) En comparaison à la classe de référence (**pas de lassitude**), nous remarquons que les trois autres classes ont des scores de fatigue (mesurés par le MFI-10) plus importants dès l'inclusion ($p < 0,001$).
- 2) Les patients issus de la classe 1 (lassitude en augmentation), 2 (**lassitude moyenne**), et 3 (**lassitude intense**) rapportent des scores médians significativement plus élevés de dépression (respectivement $M=4$, $M=4$ et $M=9$) que les patients qui ne rapportent **pas de lassitude** (classe 4, $M=2$). Ces différences sont significatives dès l'inclusion ($p < 0,001$), se maintiennent à deux mois³⁸ de suivi pour la classe 1 (lassitude en augmentation) et 2 (**lassitude moyenne**) et perdurent jusqu'à 4 mois de suivi uniquement pour la classe 2 ($p < 0,001$).
- 3) Concernant les scores d'anxiété, nous retrouvons des différences significatives lorsque nous comparons les patients issus de la classe 2 (**lassitude moyenne**) et ceux de la classe 4 (**pas de lassitude**). Ces différences soulignent des scores d'anxiété plus élevés d'anxiété chez les patients qui appartiennent à la classe 2, dès l'inclusion ($M_{\text{classe2}}=8$; $M_{\text{classe4}}=6$; $W=2\,987,5$; $p < 0,001$), mais aussi à 2 mois de suivi ($M_{\text{classe2}}=7,5$; $M_{\text{classe4}}=4$; $W=2\,563$; $p < 0,001$) et 4 mois de suivi ($M_{\text{classe2}}=7$; $M_{\text{classe4}}=4$; $W=1\,108$; $p < 0,01$).

³⁸ Les différences observées à 2, 4 et 6 mois sont reportées en annexe dans le tableau n, p.355

- 4) Sur la dimension de contrôle interne, nous retrouvons des scores médians plus élevés chez les patients issus de la **classe de référence** ($M_{\text{classe4}}=20$) que chez les patients dont la lassitude augmente ($M_{\text{classe1}}=17,5$), mais cette différence n'est que tendancielle à l'inclusion ($W=506,5$; $p=0,06$).
- 5) Les résultats montrent également des différences significatives relatives aux stratégies de coping centrées sur l'émotion, mais uniquement à 2 mois de suivi entre les sujets issus de la classe 1 (lassitude en augmentation, $M=14$) et ceux de la **classe de référence** ($M_{\text{classe4}}=11$ à 2 mois). Ces différences suivent le même pattern lorsque nous comparons les sujets de la classe 2 (**lassitude moyenne**), à ceux de la classe 4 (**pas de lassitude**), avec des scores médians significativement plus élevés dans la classe 2, à 2 mois ($M_{\text{classe2}}=13$; $M_{\text{classe4}}=11$; $W=1\,998,5$; $p<0,05$) et jusqu'à 4 mois ($M_{\text{classe2}}=13$; $M_{\text{classe4}}=10$; $W=799$; $p<0,01$).
- 6) Enfin, les patients issus de la classe de référence (**pas de lassitude**), rapportent significativement moins de soutien négatif à l'inclusion ($M=6$) que les patients dont la **lassitude est moyenne** ($M_{\text{classe2}}=7$; $W=2\,719$; $p<0,05$). Ce sont les uniques résultats significatifs obtenus sur le questionnaire de soutien social.

Tableau 21 : Comparaison des classes 1, 2 et 3 à la classe de référence (pas de lassitude), sur les variables psychosociales à l'inclusion

	Classe 4 "pas de lassitude"	Classe 1 "augmentation"	Classe 2 "moyenne"	Classe 3 "intense"
<i>Variables</i>	Médianes (diff. interquartiles)			
MFI-10				
<i>physique</i>	9 (6)	10,5 (4,5) *	12 (4) ***	16 (6) ***
<i>émotionnelle</i>	7 (6,75)	9,5 (5,5)	10,5 (4,75) ***	14 (4) ***
<i>cognitive</i>	4 (4)	4 (3,25)	5 (2) **	7 (2) ***
HADS				
<i>dépression</i>	2 (3)	4 (3,25) ***	4 (4) ***	9 (4) ***
<i>anxiété</i>	6 (4)	5,5 (4,5)	8 (4) **	6 (7)
CLCS				
<i>contrôle interne</i>	20 (5)	17,5 (8,75)	19 (5)	19 (5,75)
<i>attribution c. interne</i>	8 (5,75)	8 (3)	8 (5,50)	9 (1,75)
<i>contrôle religieux</i>	3 (3,75)	3 (2,25)	3 (3)	3 (0,75)
WCC-21				
<i>centré sur problème</i>	21 (8)	20 (7)	21,5 (8)	16 (3,75)
<i>centré sur émotion</i>	11 (7)	11 (7)	13,5 (7,75)	10,5 (5,75)
<i>recherche de soutien</i>	15 (7)	16 (5,75)	15 (7)	11,5 (4)
QSSC				
<i>soutien émotionnel</i>	37 (13,75)	35,5 (13)	34 (12)	32 (3)
<i>soutien matériel</i>	17 (8)	20 (6,25)	17 (6)	17 (10)
<i>soutien informatif</i>	8 (2)	8 (2)	8 (2)	6 (1)
<i>soutien négatif</i>	6 (4)	4,5 (3)	7 (5) *	5 (6)

Légende : ***p<0,001 ; **p<0,01 ; p<0,05

En résumé, les variables psychosociales pour lesquelles nous observons des différences significatives, à l'inclusion, entre nos classes 1, 2 et 3 (lassitude en augmentation, **moyenne** et **intense**) et notre classe de référence (**pas de lassitude**) sont la dépression, l'anxiété, le soutien négatif et le contrôle interne. Les différences sur les stratégies de coping centrées sur l'émotion n'apparaissent qu'à deux mois de suivi. Ces variables ne seront donc pas incluses dans le modèle confirmatoire d'appartenance aux trajectoires, mais ces résultats seront intéressants à prendre en compte lors de la discussion des résultats.

7.2.2. Analyse confirmatoire : explication des trajectoires

Nous avons suivi la même procédure que sur l'EVA physique, en intégrant les variables explicatives significatives à l'exploration. Nous décidons de ne pas intégrer au modèle la dépression étant donné les résultats obtenus sur l'EVA physique et l'importante corrélation entre fatigue et dépression (Bursac et al., 2008; Hosmer & Lemeshow, 2000). Si la dépression était fortement associée à l'item « je manque d'énergie » nous pensons qu'elle sera fortement associée à l'item « je ressens de la lassitude » qui renvoie davantage l'idée d'un état dépressif. De plus, lors de l'élaboration de l'échelle, l'item « je ressens de la lassitude » était fortement corrélé à la dépression (Baussard et al., 2017). Les variables incluses dans le modèle d'appartenance aux classes sont alors l'anxiété, le contrôle interne et le soutien social négatif. Pour ces analyses, la classe de référence était la classe 4 (**pas de lassitude**).

Ainsi, comme le révèle le tableau 22, seule l'anxiété explique l'appartenance à la classe 2 uniquement (**lassitude moyenne**) (OR=1,20 [1,04-1,37] ; Wald test= 2,47 ; $p=0,01$).

Tableau 22 : Effets de la dépression, de l'anxiété, du contrôle et du soutien social négatif à l'inclusion, dans le modèle d'appartenance aux classes

	Bêta	OR [IC 95%]	Wald	p
<i>Anxiété – classe 1</i>	0,05	1,05 [0,88-1,25]	0,57	0,57
<i>Anxiété -classe 2</i>	0,18	1,20 [1,04-1,37]	2,47	0,01
<i>Anxiété – classe 3</i>	0,06	1,06 [0,79-1,42]	0,44	0,66
<i>Contrôle interne - classe 1</i>	-0,13	0,88 [0,76-1,01]	-1,91	0,05
<i>Contrôle interne – classe 2</i>	-0,10	0,90 [0,79-1,04]	-1,45	0,15
<i>Contrôle interne – classe 3</i>	-0,19	0,83 [0,67-1,03]	-1,80	0,07
<i>Soutien négatif – classe 1</i>	-0,16	0,85 [0,69-1,06]	-1,43	0,15
<i>Soutien négatif – classe 2</i>	0,09	1,09 [0,95-1,25]	1,30	0,19
<i>Soutien négatif - classe 3</i>	0,11	1,12 [0,85-1,47]	0,75	0,45

Lorsque nous intégrons au modèle uniquement l'anxiété et le contrôle interne (tableau 22), nous observons que l'anxiété explique toujours l'appartenance à la classe 2 (**lassitude moyenne**). De plus, ce modèle permet de faire ressortir l'effet du contrôle interne dans le modèle d'appartenance aux classes, puisque celui-ci explique l'appartenance à la classe 3 (**lassitude intense**, OR=0,80 [0,66-0,98] ; $p=0,02$). Ce résultat indique que les patients qui présentent un mauvais contrôle interne sur l'évolution de la maladie, ont une plus forte probabilité d'appartenir à la trajectoire de lassitude intense.

Tableau 23 : Effets du contrôle et du soutien social négatif à l'inclusion, dans le modèle d'appartenance aux classes

	Coefficient	OR [IC 95%]	Wald	<i>p</i>
<i>Anxiété – classe 1</i>	-0,005	0,99 [0,82-1,21]	-0,05	0,96
<i>Anxiété -classe 2</i>	0,20	1,22 [1,06-1,40]	2,79	0,005
<i>Anxiété – classe 3</i>	0,17	1,18 [0,92-1,53]	1,31	0,19
<i>Contrôle interne - classe 1</i>	-0,12	0,89 [0,77-1,02]	-1,71	0,09
<i>Contrôle interne – classe 2</i>	-0,11	0,90 [0,80-1,01]	-1,71	0,09
<i>Contrôle interne – classe 3</i>	-0,22	0,80 [0,66-0,98]	-2,25	0,02

7.3.Synthèse des résultats sur les variables explicatives d'une fatigue psychologique

- Quels sont les déterminants psychosociaux des trajectoires de lassitude ?

Nous avons retrouvé, à l'inclusion, des différences significatives sur le niveau de fatigue (mesuré par le MFI). Lorsque nous comparons les patients « non las » aux patients issus des classes de « lassitude moyenne » ou « lassitude intense », nous remarquons que les scores sur toutes les dimensions du MFI, à l'inclusion, sont significativement différents. En effets, ces patients-là rapportent plus de fatigue physique, émotionnelle et cognitive que ceux de la classe « pas de lassitude ». Concernant la classe 1 « lassitude en augmentation », nous observons uniquement une différence significative sur la dimension de fatigue physique à l'inclusion, ce qui s'explique certainement par le fait qu'ils sont peu las à l'inclusion (du fait que la lassitude augmente au cours du temps) et ainsi moins différents des patients issus de la trajectoire « pas de lassitude ». Ceci est soutenu par les résultats obtenus à T1, car dès deux mois de suivi et ce sur toutes les dimensions de fatigue du MFI, nous retrouvons des différences significatives entre ces deux classes.

À l'inclusion, nous retrouvons des différences significatives sur les niveaux de dépression pour les patients issus des classes 1, 2 et 3 en comparaison aux patients qui ne rapportent « pas de lassitude » (classe 4). En revanche, nous retrouvons contrairement à ce que nous observions pour la fatigue physique, des associations significatives avec le niveau d'anxiété. En effet, les niveaux d'anxiété sont significativement différents, à tous les temps, entre les patients issus de la classe 2 (lassitude moyenne) et ceux de la classe de référence (pas de lassitude). Nous avons plus de sujets à l'intérieur de ces deux classes et sur plusieurs temps de l'étude.

Ceci suggère que le faible nombre de patients dans les deux autres classes, couplé au fait que nous en perdons plus de 70% dès deux mois de suivi, viendrait masquer les associations significatives sur nos variables anxiété et dépression. Le poids de l'anxiété comme variable explicative dans l'appartenance aux classes a été confirmé et montre que les patients qui rapportent des scores élevés d'anxiété ont une forte probabilité d'appartenir à la classe de lassitude moyenne (OR=1,22 [1,06-1,40] ; $p=0,005$).

Le soutien social négatif ne ressort pas comme une variable explicative de l'appartenance aux classes, en revanche le contrôle interne révèle une association significative. De faibles scores sur cette dimension du contrôle semblent augmenter la probabilité d'appartenir aux classes 1 et 2 (lassitude en augmentation et lassitude moyenne), et explique de manière significative l'appartenance à la classe 3 (lassitude intense). Ceci souligne qu'un patient présentant peu de contrôle interne à l'inclusion à une forte probabilité de rapporter une lassitude intense au cours du suivi (OR=0,80 [0,66-0,98] ; $p=0,02$).

Pour conclure cette troisième partie de résultats, nous avons vu que quatre profils distincts ou sous-groupes de patients, permettent d'appréhender l'évolution différentielle de la fatigue physique et psychologique. Nos résultats ont également permis d'apporter de la connaissance sur les variables d'ajustement qui expliquent qu'un patient verra sa fatigue s'aggraver ou se maintenir. Nous sommes allés plus loin en distinguant une fatigue physique d'un état de lassitude, tout en montrant que ces deux états, bien que fortement liés peuvent évoluer de façon différente et s'expliquer par des états émotionnels distincts. La dernière partie de ce travail discutera l'ensemble de ces points et conclura ce travail de thèse.

Partie IV – Discussion

« Ne pensez pas que la connaissance que vous possédez aujourd'hui soit immuable, absolue vérité. Évitez d'avoir l'esprit étroit et de vous attacher à vos points de vue actuels. Apprenez et pratiquez le non-attachement aux points de vue afin d'être ouvert et réceptif au point de vue des autres. La vérité est dans la vie et pas seulement dans les concepts. Soyez prêt à apprendre tout au long de votre vie et à observer la réalité par vous-mêmes partout dans le monde et à tout moment. »

Thich Nhat Hanh

Chapitre 1 : La fatigue associée au cancer

Ce travail de recherche avait pour ambition de comprendre le symptôme de fatigue associé au cancer et à ses traitements. La fatigue, trop souvent banalisée ou mise sur le compte de la maladie et ses traitements, constitue une large problématique dans le parcours du patient. Elle peut notamment évoluer, se stabiliser, s'intensifier à nouveau, voire même se maintenir au-delà des traitements. Cette étude avait deux objectifs fondamentaux :

- Identifier plusieurs profils distincts d'évolution de la fatigue, chez des patients suivis en chimiothérapie pour un cancer, et
- Établir un lien entre l'intensité de la fatigue, son évolution et certains déterminants psychosociaux.

A travers cette discussion, nous reviendrons sur les principaux résultats qui constituent une réponse à notre problématique et nous ferons le parallèle avec la littérature existante. Enfin, nous orienterons nos principaux résultats vers des pistes d'actions en recherche interventionnelles.

1. Identifications des trajectoires de fatigue

Ce travail de thèse a permis d'identifier quatre trajectoires de fatigue physique, ce qui confirme partiellement notre première hypothèse. L'analyse des résultats a mis en exergue quatre trajectoires distinctes de fatigue physique :

- La première trajectoire se distingue par un score de fatigue à l'inclusion élevé (6-8/10) et qui persiste au cours du suivi. Cette trajectoire de « fatigue intense » regroupe 6,51% de notre échantillon, soit 11 sujets. Ces derniers ont une forte probabilité d'appartenir à cette classe (p.180).
- La deuxième trajectoire regroupe les patients dont la fatigue est moyenne de l'inclusion à la fin du suivi (en moyenne des scores de 4/10). Cette trajectoire de « fatigue moyenne » regroupe 48,52% (soit 82) de nos patients et constitue la trajectoire la plus dense. Les patients sont classés dans cette trajectoire avec une probabilité moyenne de 86%.
- La troisième trajectoire est caractérisée par les patients qui ne rapportent pas (ou peu) de fatigue durant le suivi (avec des scores inférieurs à 2/10). Elle regroupe 33,14% de notre échantillon (soit 56 patients), et chacun a une probabilité moyenne d'appartenir à cette classe de 89%.
- Enfin, la dernière trajectoire représente les patients pour lesquels la fatigue est faible à l'inclusion (scores inférieurs à 2/10) et s'aggrave à mesure que les suivis avancent. Cette trajectoire de « fatigue en augmentation » comprend 11,83% de notre échantillon (soit 20 patients). Ces derniers ont une probabilité moyenne d'appartenir à cette classe égale à 76%.

Lors de la partie théorique, nous avons montré qu'il était difficile de dégager un consensus sur le nombre de trajectoire de fatigue à identifier. A l'instar de Thong et al., (2017), nous avons émis l'hypothèse que trois trajectoires seraient mises en exergue : la première caractérisée par une fatigue initiale élevée, et stable au cours du temps ; la deuxième caractérisée par une fatigue initiale faible à modérée, avec une évolution au cours du temps ; et la troisième qui serait caractérisée par une fatigue initiale faible, et stable au cours du temps. Si nous ne validons pas notre hypothèse, nous constatons en revanche que les trois trajectoires posées en hypothèses a priori font parties des quatre trajectoires que nous avons retrouvées.

Nous retrouvons effectivement une trajectoire caractéristique des patients qui ne sont pas fatigués à l'inclusion et ce tout le long du traitement. Nous repérons aussi une trajectoire opposée, qui incluent des patients dont la fatigue est importante dès l'inclusion et ne s'améliore pas au cours du suivi. Puis, nous avons repéré comme nous le supposions, un profil regroupant des patients dont la fatigue est faible à l'initiation du traitement, mais qui s'intensifie au cours du temps. La trajectoire pour laquelle nous n'avions émis aucune hypothèse regroupe les patients dont la fatigue est moyenne dès l'inclusion et jusqu'à la fin du suivi. Nous allons donc faire un parallèle avec la littérature pour tenter d'expliquer ces résultats.

Parmi les seize études que nous avons recensées dans notre revue de la littérature (tableau 3, p.92), étudiant l'évolution de la fatigue par le biais d'analyse en classe latente, la majorité des études identifiait trois trajectoires de fatigue. Dans l'étude de Kober et al., (2016), les résultats révèlent une trajectoire de fatigue basse regroupant 31,8% des patients suivis en chimiothérapie, et une trajectoire de fatigue intense qui en inclue 10,8%. Ces données sont conformes à celles que nous observons dans notre étude, avec respectivement pour la fatigue faible et la fatigue intense, 33,14% et 11,53% patients de notre échantillon. Concernant la quatrième trajectoire pour laquelle nous n'avions pas fait d'hypothèse, la trajectoire de fatigue modérée, nous la retrouvons seulement dans deux études (Aouizerat et al., (2015); Druhva et al., 2013).

Seuls Müller et al. (2017) ont identifiés, comme dans notre étude, quatre trajectoires de fatigue. Dans leur étude, ils ont recruté 183 patients qui avaient récemment reçu leur diagnostic de cancer colorectal (environ 18 mois) et une chirurgie de première intention. Parmi eux, plus de la moitié (54,6%) recevaient des traitements additionnels au moment de l'étude (soit chimiothérapie, soit radiothérapie). Premièrement, les auteurs retrouvent une trajectoire de fatigue modérée qui regroupe la majorité de leur échantillon (56%), ce qui corrobore nos résultats et soutient notre trajectoire de « fatigue moyenne » (pour laquelle nous n'avions pas fait d'hypothèse) regroupant 48,52% des patients de notre étude. Ils identifient également une trajectoire de fatigue sévère et stable regroupant 25% de leur échantillon, tandis que, dans notre étude, cette trajectoire ne regroupait que 6,51% de l'échantillon. Ils identifient également un profil de patients qui ne rapportent aucune fatigue au cours du temps, mais qui regroupe cette fois moins de patient que celle que nous avons identifiée (13,8% de leur échantillon contre 33,14% des patients de notre étude). Enfin, à l'exacte opposée de nos résultats, où nous identifions une trajectoire de fatigue « en augmentation », ces auteurs révèlent une trajectoire de « regain d'énergie rapide » qui regroupe 4,7% de leur échantillon.

Nous pouvons expliquer ces différences de résultats dans la nature du protocole de Müller et al. (2017). En effet, dans leur étude, tous les patients ont reçu une chirurgie récente et ceci vient sans doute expliquer qu'ils ont plus de patient dans la classe de fatigue intense. La chirurgie est l'un des facteurs aggravant les symptômes de fatigue, du fait de l'opération en elle-même et de l'anxiété qu'elle peut générer (Bødtcher et al., 2015; Bower, 2014; Doong et al., 2015). De plus, le fait que tous les patients aient reçu une chirurgie, vient sans doute expliquer le profil de « regain d'énergie rapide ». En effet, les patients interrogés à l'inclusion rapportent sans doute des niveaux de fatigue en lien avec cette chirurgie et le regain d'énergie s'explique par la période de convalescence, d'autant plus si le patient ne reçoit pas de traitement additionnel (soit 45,4% dans cette étude).

Si la littérature nous permet d'expliquer la trajectoire de « fatigue moyenne » au cours du temps, nous comprenons moins qu'aucune étude n'ait identifié la trajectoire de « fatigue en augmentation ». Cette trajectoire posée en hypothèse puis révélée dans nos résultats, s'appuie sur l'idée que l'avancée de la maladie et le nombre de traitement reçu sont des facteurs pouvant augmenter la fatigue des patients (Mayrbaeurl et al., 2016; Mitchell, 2010; Peria et al., 2012). Notre étude avait pour ambition de comprendre, pour une même localisation et des traitements identiques, quels étaient les déterminants d'une évolution différentielle de la fatigue au cours du temps. En effet, comment comprendre que certains patients ressentent moins de fatigue, s'en plaignent moins au quotidien, alors que pour d'autre elle est un symptôme envahissant ? Nous avons repéré dans la littérature l'association entre la fatigue et la détresse émotionnelle par exemple (tableau 4, p.109), mais concernant les variables ressources et transactionnelles, notre revue d'articles n'avait pas permis d'établir un consensus clair. Ainsi, grâce aux questionnaires inclus dans cette étude nous avons pu appréhender un ensemble de déterminants psychosociaux permettant de comprendre le symptôme de fatigue.

2. Les déterminants de la fatigue

- La fatigue antérieure au traitement

Nous avons fait l'hypothèse que le niveau de fatigue à l'inclusion, mesuré par le MFI et qui pose la question de l'état de fatigue ressenti « ses dernières semaines », pouvait prédire l'intensité et l'évolution différentielle de la fatigue au cours du traitement. En effet, plusieurs études ont montré qu'une fatigue antérieure aux traitements pouvaient être un facteur aggravant l'état de fatigue du patient durant le parcours de soin (Alfano et al., 2007; Greenberg et al., 1993; Neil et al., 2013; Winters-Stone et al., 2008). Dans une étude de 2014, des auteurs se sont intéressés aux prédicteurs de la fatigue avant et après un traitement par chimiothérapie (Pertl, Hevey, Collier, Lambe, & O'Dwyer, 2014). Ces derniers soulignent également l'importance du niveau de fatigue antérieur au traitement comme un réel prédicteur de son évolution, parmi d'autres variables tel que l'état émotionnel du patient. Nos résultats corroborent l'ensemble de ces études, en effet les patients de notre étude rapportent un niveau de fatigue stable, moyen ou encore intense et en augmentation, mais celui-ci n'est jamais amélioré au cours du suivi. Ainsi, le niveau de fatigue à l'initiation du traitement est un indicateur important, et doit être relevé dès la consultation et ce, avant même que les traitements ne commencent.

Ceci souligne l'intérêt de prendre en compte un certain nombre d'éléments, qu'ils soient de l'ordre du fonctionnement physique ou émotionnel, lorsque nous nous intéressons à l'évolution de la fatigue associée au cancer.

- L'état émotionnel du patient

Notre étude permettait d'interroger les niveaux d'anxiété et de dépression chez nos patients, dès l'inclusion dans l'étude, c'est-à-dire à l'initiation de la chimiothérapie. Concernant les scores de dépression, nous retrouvons des différences significatives entre les patients issus des classes « fatigués » (que cette fatigue soit intense, ou moyenne) par rapport aux patients « non fatigués », et ceci vient rejoindre les études faites sur la question (Mols, Thong, de Poll-Franse, et al., 2012; Mota et al., 2012a; Tung et al., 2016b; Vardy et al., 2014a). En effet, les patients « non fatigués », rapportent des scores de dépression significativement moins importants durant le suivi, que les patients « fatigués ». La dépression est donc une variable explicative de l'appartenance aux classes. Avoir des scores de dépressions élevés à l'inclusion augmente la probabilité d'appartenir à la classe de fatigue intense, ainsi que celle d'appartenir

à la classe de fatigue moyenne et stable. La dépression n'explique donc pas uniquement l'intensification du niveau de fatigue, mais également sa chronicité.

Il est intéressant de constater que dans la trajectoire de « fatigue en augmentation », les scores de dépression à l'inclusion sont bas, à l'instar des scores de fatigue. Néanmoins, à l'inverse des patients qui ne rapportent jamais de fatigue au cours du suivi, nous remarquons chez les patients dont la fatigue est en augmentation, que les scores de dépression augmentent également au cours du temps, soulignant la forte association entre ces deux variables. Effectivement, l'association entre fatigue et dépression n'est plus à prouver (Blesch et al., 1991; A. J. Mitchell et al., 2013; Okuyama et al., 2008). Ceci constitue notamment un problème lorsque nous étudions la fatigue. Cette dernière est un symptôme de la dépression, et inversement il est facile de supposer que le fait d'être fatigué peut augmenter les sentiments d'impuissance et les idées dépressives. Rappelons que dans une étude de 2014, les indices de saturations entre la détresse émotionnelle et la fatigue sont supérieurs à 0,60, soulignant l'association importante entre ces deux composantes (Bortolon et al., 2013).

Pour réduire au maximum ce lien important entre la fatigue et la dépression, notre protocole prévoyait de ne pas inclure les patients qui avaient reçu un diagnostic de dépression par un psychiatre ou qui étaient sous antidépresseurs. De plus, nous avons choisi d'utiliser un questionnaire qui mesure les idées dépressives en 7 items, sans inclure d'items qui évaluent l'état de fatigue souvent associé à la dépression. Ainsi, ce questionnaire nous semblait adéquat pour mesurer uniquement le sentiment dépressif et non pas les symptômes dépressifs. Ainsi, notre item unique de fatigue « je manque d'énergie » ne peut pas être confondu avec notre questionnaire évaluant le niveau de dépression (l'HADS), car celle-ci ne comporte pas d'item mesurant la sensation de fatigue. Sur sept items, nous n'en retrouvons qu'un qui connotent le manque d'énergie ou d'entrain (« j'ai l'impression de fonctionner au ralenti »). Ainsi, l'association entre fatigue et dépression, confirmée par notre étude, n'est pas l'unique fait des questionnaires utilisés, mais constitue une réalité chez les patients atteints de cancer. Ceci s'explique d'autant plus par la population d'étude, en effet nos patients ont reçu un diagnostic de cancer métastatique. Si pour une minorité d'entre eux, le cancer était d'emblée métastatique, pour la majorité au contraire ce diagnostic d'évolution de la maladie est venu s'ajouter au premier diagnostic de cancer. Cette annonce n'est pas anodine, il faut accepter que le chemin parcouru jusque-là n'a pas suffi, que de nouveaux traitements vont être proposés. Parfois, il faudra même accepter que la guérison ne soit pas possible. Nous pouvons alors comprendre,

dans un tel contexte, que les patients aient une humeur triste et ne trouve plus la force de rester optimiste.

Cette évidence nous a conduits à considérer davantage l'importance des variables ressources. Si notre étude confirme l'importance de la dépression sur l'intensité et l'évolution de la fatigue, elle permet surtout d'éclairer les variables ressources misent en place par les patients qui ne rapportent pas de fatigue au cours du suivi.

- Le contrôle perçu

Lors de notre revue de la littérature, aucune recherche n'apportait de conclusion sur l'effet du contrôle perçu et/ou de l'attribution causale sur la fatigue dans notre population d'intérêt. Les patients atteints d'un CCR métastatique, dans notre étude, doivent faire face à une maladie avancée, à son évolution, à une récurrence. Ceci, comme nous l'avons évoqué, replonge le patient dans l'annonce d'un nouveau diagnostic, pour lequel il devra une nouvelle fois évaluer la situation. Ainsi, le patient qui se demandait « pourquoi moi ? » (Ferrucci et al., 2011) se projette dans une seconde interrogation « pourquoi moi, encore ? ». Du point de vue du modèle en psychologie de la santé (Bruchon-Schweitzer, 2002), concernant son niveau de contrôle perçu, nous nous demandions si le patient avait encore la force de croire en ses capacités ? Ou du moins, toujours foi en son médecin ? La littérature laissait en suspens ces questions, et notre étude permet à ce jour d'apporter quelques éléments de réponses.

Nos résultats montrent que les patients résilients (qui ne rapportent pas de fatigue au cours du temps), sont ceux dont les scores sur la dimension de contrôle interne sont les plus élevés. Dans notre modèle d'explication des trajectoires, nous retrouvons effectivement des odds-ratio inférieurs à 1, marquant l'effet « protecteur » de cette variable sur le modèle d'appartenance aux classes. Ainsi, dans nos analyses, les patients « fatigués » issus des trajectoires de fatigue intense ou moyenne, rapportent significativement moins de contrôle interne que les patients résilients. Ceci suggère qu'avoir un bon contrôle interne sur l'évolution de la maladie aurait un effet protecteur sur l'évolution de la fatigue.

Le contrôle perçu semble être une variable d'intérêt lorsque nous étudions l'ajustement à la maladie. Certaines études ont montré ses effets bénéfiques sur la QdV des patients (Brown et al., 2017; Cousson-Gélie, 2014; Gall, 2004) et son rôle protecteur vis-à-vis de la détresse émotionnelle (Bárez et al., 2009; Iskandarsyah et al., 2014; Ranchor et al., 2010). Si un contrôle perçu interne réduit la détresse émotionnelle, et si nous considérons que la fatigue et la détresse

émotionnelle sont intimement liées chez les patients atteints de cancer (Cramp & Byron-Daniel, 2012; Jacobsen, Garland, et al., 2004; Miller, Ancoli-Israel, Bower, Capuron, & Irwin, 2008; Neil et al., 2013; Stone et al., 2001; Winters-Stone et al., 2008), alors nos résultats permettent d'aller un peu plus loin et d'avancer l'effet protecteur du contrôle interne sur le symptôme de fatigue.

La question que nous pouvons discuter ici est, de savoir si un contrôle interne élevé rapporté par les patients de notre étude réduit l'intensité et l'évolution de leur fatigue, ou s'il réduit d'abord leur détresse émotionnelle qui à son tour induit une diminution de l'intensité de la fatigue. Cette question est d'autant plus pertinente que nous observons des différences sur les scores de contrôle, uniquement dans les classes où les patients sont fatigués à l'inclusion. Car dans la classe de fatigue en augmentation (qui ne sont pas fatigués à l'inclusion), les patients n'ont pas moins de contrôle interne, ni plus de dépression à l'inclusion, que les patients résilients. Ce résultat confirme les liens entre fatigue, dépression et contrôle interne, comme s'ils évoluaient conjointement. En effet, ce qui différencie les patients non fatigués des patients dont la fatigue augmente, n'est pas tant leur niveau de fatigue à l'inclusion mais l'évolution de celle-ci. Et parallèlement à l'évolution de cette fatigue, nous observons une évolution de la dépression et une diminution du contrôle. Ceci confirme alors l'idée que la dépression et un faible sentiment de contrôle sont des facteurs pronostiques d'une évolution défavorable de la fatigue.

Dans une étude portant sur des femmes atteintes de cancer du sein, il a été démontré que des scores élevés de fatigue sont corrélés à une plus grande détresse psychologique, mais également à un faible sentiment de contrôle (Servaes et al., 2002). Dans la littérature, près de la moitié des patients atteints de cancer qui sont fatigués estiment qu'ils doivent vivre avec leur fatigue et 22% seulement estiment qu'ils peuvent la contrôler (Stone et al., 2000), soit une minorité. Dans une étude plus récente, certains patients interrogés sur leur fatigue la considèrent comme étant « totalement incontrôlable » (Corbett et al., 2016).

Cette absence de contrôle peut se rapprocher de la résignation, où les patients fatigués capitulent et se laissent envahir par ce symptôme. Sophia Rosman en 2004 souligne que la fatigue est vécue différemment chez les patients atteints de cancer, elle distingue la fatigue normalisée, la fatigue positivée et la fatigue immersion. La fatigue normalisée est évoquée par les patients comme un effet secondaire « non évitable » auquel ils s'attendaient, la fatigue positivée concerne les patients qui y renvoient des aspects bénéfiques tels qu'un indicateur utile,

un « baromètre » de santé prêtant à vigilance. Enfin, la fatigue immersion concerne les patients qui ne vivent leur pathologie que par cet aspect pénétrant de la fatigue, la fatigue est au centre de leur quotidien (Rosman, 2004). Cette dernière caractéristique est peut-être représentative des patients qui rapportent avoir peu de contrôle, comme ceux de notre échantillon.

Les patients fatigués n'envisagent pas de s'engager dans des activités alors qu'ils sont épuisés, ceci semble trop paradoxal. Pourtant, reprendre le contrôle de ses cycles de veille et sommeil, c'est réduire les possibilités d'être de plus en plus fatigué. Cette affirmation s'appuie sur de nombreuses recherches qui montrent l'effet significatif de l'activité physique dans la réduction de la fatigue associée au cancer (méta analyse de Cramp & Daniel, 2008). C'est comme si, chez nos patients, était ancré cette fatalité et l'idée que de toute façon, d'une quelconque manière, ils ne pouvaient rien contrôler et non plus faire face à ce symptôme.

- Les stratégies de coping

Le coping était une variable de choix dans notre étude. En psychologie de la santé, ces stratégies sont mises en place pour gérer une situation stressante voire difficile. Ainsi, au regard de la littérature nous avons émis l'hypothèse que des stratégies inadéquates auraient un effet négatif sur la fatigue. Mais quelles sont ces stratégies inadéquates ?

Lazarus & Folkman (1984) précisait : « une stratégie de coping est efficace ou fonctionnelle si elle permet à l'individu de maîtriser la situation stressante et/ou de diminuer son impact sur son bien-être physique et psychique ». Au regard de notre tableau dans la partie théorique (tableau 4, p.109), il semblerait qu'un consensus émerge dans la littérature concernant les effets positifs des stratégies de coping centrées sur le problème sur la fatigue. Mais, dans notre étude, nous ne retrouvons aucun résultat sur cette dimension du coping. Les seules stratégies qui ont un effet sur l'intensité et l'évolution de la fatigue, sont les stratégies centrées sur l'émotion. Concernant cette stratégie, nous n'avons pas trouvé de consensus dans la littérature (Tableau 4, p.109). En effet, certains auteurs avancent un effet bénéfique d'un coping émotionnel, quand d'autres y voient des effets délétères. Ceci s'explique par la façon de considérer le coping émotionnel. Les patients qui disent de leur fatigue « qu'elle peut être surmontée » (Lee et al., 2008), et les auteurs qui l'entendent comme une réinterprétation positive (Ream et al., 2002; Roesch et al., 2005) concluent que le coping émotionnel permettrait de réduire la fatigue.

Si dans notre étude nous montrons un effet négatif des stratégies de coping centrées sur l'émotion, c'est que nous avons utilisés un questionnaire mesurant des stratégies émotionnelles inadéquates. Les items de la WCC n'évaluent pas la réinterprétation positive de l'événement, au contraire ils évaluent des sentiments négatifs liés à la situation. Par exemple, nous avons des items qui évaluent si le patient « se sent mal » (item 6), « se sent coupable » (item 9), ou « s'il s'est critiqué » (item 20). De plus, nous retrouvons des items qui renvoient au déni « j'ai essayé de tout oublier » (item 16), voire même à la volonté de « vouloir changer d'attitude » (item 17). Ces items sous-entendent clairement que leur façon de gérer une situation ne semble pas, même à leurs propres yeux, des plus adaptée.

Ainsi, ce questionnaire mesure clairement un coping émotionnel inadéquat, et dans ce sens, nos résultats confirme qu'un coping émotionnel a des effets négatifs sur la fatigue et son évolution, comme l'avançait d'autres auteurs (Broeckel et al., 1998; Gélina & Fillion, 2004; Jacobsen, Andrykowski, et al., 2004; Modlińska et al., 2014; Rutskij et al., 2010).

Toutefois, dans notre échantillon, ce résultat n'est valable que pour les patients dont la fatigue est moyenne et stable au cours du temps. Si effectivement cette stratégie était inadéquate et entraînait plus de fatigue, nous aurions dû observer ses mêmes différences entre les patients résilients et ceux dont la fatigue est intense ou en augmentation. Mais ces trois classes ne diffèrent pas sur les stratégies de coping à l'inclusion. Concernant les patients dont la fatigue est intense, nous pouvons imaginer qu'ils sont totalement résignés, qu'ils n'ont plus envie de faire face, n'espèrent plus « changer » et ne se sermonnent plus. Il est utile dans cette interprétation d'évoquer la faible survie associée à cette trajectoire, ce sont des patients qui ont une survie inférieure à deux mois. Bien que ce pronostic ne fût pas connu au moment de l'inclusion, il n'était peut-être plus question pour eux de chercher à mettre en place des stratégies pour faire face leur fatigue.

En revanche, ce résultat est plus étonnant pour les patients dont la fatigue augmente au cours du temps. Tout comme les résultats sur le contrôle, il aurait été intéressant de montrer qu'un coping inadapté à l'inclusion expliquerait l'évolution de la fatigue. Lorsque nous observons en détails les scores au questionnaire à l'inclusion, il ne ressort pas de différence entre les patients dont la fatigue augmente et les patients résilients. Néanmoins, nous remarquons que les « non fatigués » optent davantage pour la recherche de soutien social que ceux pour lesquels la fatigue augmente³⁹, même si cette différence n'est pas significative

³⁹ Tableau en annexe, score médian de 10,5/24 pour la classe 4 « fatigue en augmentation » contre 15/24 pour la classe 3 « pas de fatigue ».

compte tenu de la faible proportion de patient dans l'une des des classes. Ainsi nous pouvons imaginer que leur fatigue en augmentation est le résultat d'une combinaison de stratégies non adaptées.

Nous ne pouvons pas non plus considérer que ces patients sont résignés, car contrairement aux patients dont la fatigue est intense, ces derniers ont la meilleure survie sur l'ensemble de l'échantillon. Une interprétation possible peut être trouvée en s'intéressant aux données médicales des patients issus de cette trajectoire. Effectivement, comme nous l'avons mentionné plus haut, 60% de ces patients (issus de cette classe « fatigue en augmentation »), recevaient une première ligne de chimiothérapie⁴⁰, indiquant un cancer diagnostiqué récemment et d'emblée métastatique. Sachant cela, nous pouvons imaginer que ce sont des patients qui n'ont pas encore mis en place de stratégies pour gérer les effets secondaires comme la fatigue. Ceci pourrait alors expliquer que nous ne retrouvions pas un coping centré sur l'émotion chez ces patients à l'inclusion. Il serait alors intéressant, surtout pour cette classe-là, d'avoir des données sur l'évolution des variables au cours du temps.

- Des associations non significatives

Il nous semble pertinent de discuter des associations non significatives, d'autant plus que nous avons basées nos hypothèses sur la littérature. Pour les antécédents sociodémographiques et médicaux, nous ne retrouvons pas d'associations significatives avec nos différentes classes, mais nous présenterons tout de même les différences observées afin de faire une comparaison avec la littérature.

Concernant l'âge des patients à l'inclusion, nous n'observons aucune différence significative entre nos classes et nos résultats corroborent ainsi les études de Gerber et al. (2011) ou encore Rotonda et al. (2013) qui ne trouvaient pas d'effet de l'âge sur la fatigue. Notons tout de même que les patients issus de la classe « fatigue en augmentation » ont en moyenne quatre ans de plus (67,95 ans) que les patients issus des trois autres classes, et trois ans de plus que la moyenne d'âge sur l'échantillon global. Étant donné qu'un âge avancé n'est pas retrouvé chez les patients issus de la classe « fatigue intense », nous ne pouvons avancer que le fait d'être plus âgé soit un facteur explicatif de l'intensité ou de l'évolution de la fatigue (Butt et al., 2010; Prieto et al., 2006; Schmidt et al., 2005; Wang et al., 2014b), ni même un facteur protecteur à

⁴⁰ Pour rappel, nous parlons de « lignes de traitement » lorsqu'il s'agit du premier essai thérapeutique suite à l'évolution métastatique de la maladie, ou de la première chimiothérapie si le cancer est d'emblée métastatique

l'instar de (Kluthcovsky et al., 2012; Singer et al., 2011; Winters-Stone et al., 2008). Concernant le statut « en couple » des patients, plus de 70% des patients issus de chacune des classes sont en couple, ce qui rejoint les 75,7% des patients sur l'échantillon global. Ainsi, nous ne pouvons stipuler d'un quelconque effet du statut de la relation sur le niveau et l'évolution de la fatigue au cours du temps.

Sur les données médicales, nous retrouvons une forte majorité de patients qui ont un cancer localisé au côlon (81,8%) mais ceci ne semble pas être associé au niveau de fatigue puisque cette majorité se dessine aussi sur les trois autres classes. Dans l'échantillon global, nous avons 69,3% des patients avec un cancer de stade III au moment du diagnostic, et chacune de nos classes se compose également d'une majorité de patient avec un cancer de stade III. Ainsi, un stade avancé ne semble pas être représentatif d'un niveau de fatigue plus élevé ou d'une évolution défavorable de la fatigue (Curtis et al., 1991; Peria et al., 2012; Ventafridda et al., 1990). Nous faisons le même constat sur le temps écoulé depuis le diagnostic. En effet, alors qu'il serait aisé d'associer un diagnostic ancien (et donc une anamnèse dense) à davantage de fatigue (montré par Wagland et al., en 2015), nous ne retrouvons pas cette association dans nos différentes classes. Ainsi, nous retrouvons un diagnostic inférieur à deux ans pour l'échantillon global, et ce pour chacune de nos classes également.

Puisque nous étudions les cancers métastatiques, nous avons pris soin de recueillir la localisation des métastases. Les cancers du côlon métastasent principalement au foie et aux poumons, et peuvent en plus de ces localisations s'étendre aux os, aux ganglions, aux reins, ou encore à la vessie. Dans notre échantillon la majorité des patients présentaient des métastases hépatiques, or dans la classe 1 « fatigue intense » nous avons 63,6% des patients qui ont des métastases étendues à d'autres organes que le foie ou les poumons, signalant une atteinte périphérique avancée. Ceci corrobore les résultats de plusieurs études portant sur des patients dont le cancer est à un stade avancé et la fatigue élevée (Curtis et al., 1991 ; Peria et al., 2012 ; Ventafridda, De Conno, Ripamonti, Gamba, & Tamburini, 1990). Il se trouve également que dans notre échantillon, une majorité avait reçu des traitements antérieurs. Notamment, 72,7% des patients de la classe « fatigue intense » avait déjà reçu une chirurgie et 81,8% de la chimiothérapie, ce qui rejoint les conclusions de plusieurs études précisant que la fatigue augmente avec le nombre de traitements (Wagland et al., 2015 ; Henry et al., 2008 ; Hofman et al., 2007 ; Mayrboeurl et al., 2016).

En revanche, il est intéressant de remarquer que chez 50% des patients de la classe 4 « fatigue en augmentation », la chimiothérapie qu'ils recevaient au début de l'étude constituait leur toute première chimiothérapie, supposant alors un cancer diagnostiqué récemment et d'emblée métastatique. Ceci vient expliquer l'allure de la trajectoire, avec des patients qui à l'inclusion ne rapportent aucune fatigue, suivie par une aggravation de la fatigue au cours du temps. Cette observation rejoint le consensus qui émerge de la littérature internationale, qui insiste sur une aggravation de la fatigue sous-jacente à l'initiation de la chimiothérapie (Ahlberg et al., 2003; Collins et al., 2002; Henry et al., 2008; Hofman et al., 2007; Jansman et al., 2001; Pettersson et al., 2014; Siefert, 2010a; Wagner & Cella, 2004). De plus, notons que pour 60% de ces patients (issus de la classe « fatigue en augmentation »), le traitement reçu était une première ligne de chimiothérapie⁴¹.

Concernant les variables psychosociales, et puisque nous avons émis des hypothèses sur la base de notre revue de la littérature, il nous semble important de mentionner les résultats que notre étude ne permet pas de confirmer. Alors que l'association entre fatigue et dépression est indéniable, l'absence d'association avec l'anxiété est surprenante. En effet, certains auteurs ont avancé l'effet négatif d'une détresse émotionnelle et de l'anxiété sur l'intensité de la fatigue (Bortolon et al., 2013; Mols, Thong, de Poll-Franse, et al., 2012; Yennurajalingam et al., 2008) et même sur son évolution (Aouizerat et al., 2015; Dhruva et al., 2013; M. Thong et al., 2017). Alors qu'en est-il de nos résultats ?

Si, pour la dépression, il était clair que les patients non fatigués rapportaient de faibles scores (en moyenne 1/21), sur l'anxiété les scores étaient plus élevés (en moyenne 6/21) et ceux indépendamment de la classe d'appartenance. Par rapport au seuil fixé à 11 pour avancer une symptomatologie anxieuse, il est vrai que nous ne l'atteignons pas, mais ce que nous voulons souligner ici, c'est que l'anxiété n'explique pas l'appartenance aux classes, car même nos patients résilients rapportent des niveaux d'anxiété modérés. En effet, les scores d'anxiété dans nos quatre classes sont compris entre 6 et 7,5/21. Ainsi, il semblerait que l'anxiété soit un état sous-jacent à tous patients en cours de traitement pour un cancer, quelle que soit l'évolution de sa fatigue au cours du temps.

Nous n'observons pas non plus d'association avec le soutien social. Alors que certains auteurs avançaient un effet positif du soutien social émotionnel (Soares, 2003) ou général

⁴¹ Pour rappel, nous parlons de « lignes de traitement » lorsqu'il s'agit du premier essai thérapeutique suite à l'évolution métastatique de la maladie, ou de la première chimiothérapie si le cancer est d'emblée métastatique

(Peters et al., 2014), il ne semble pas dans notre échantillon que le soutien social soit associé à l'évolution de la fatigue. Au regard des scores de soutien émotionnel, et ce quelle que soit la classe d'appartenance, les patients rapportent des scores compris entre 31 et 37/45, ce qui corroborent les résultats de l'étude de validation (Segrestan et al., 2007). Les scores sur la dimension de soutien social négatif (en moyenne 6/20 quelle que soit la classe) rejoignent également les scores de l'étude de validation, soulignant que les patients de notre étude ne rapportent pas plus de soutien social négatif. Si les patients résilients avaient rapporté un meilleur soutien social perçu, nous aurions pu avancer que le soutien constituait une variable ressource pour faire face à la fatigue, mais il s'avère que tous les patients de notre étude reçoivent du soutien fréquemment et celui-ci ne ressort donc pas comme une variable explicative de l'évolution favorable ou défavorable de la fatigue.

Enfin, nous devons également mentionner que nous n'avons aucune différence de score sur les dimensions telles que l'attribution causale interne ou le coping centré sur le problème. Dans la littérature, il n'était pas ressorti de consensus très clair sur les effets favorables ou délétères de ces stratégies sur l'évolution de la fatigue. Nous aurions pu penser qu'un coping centré sur le problème, qui s'avère être une stratégie efficace pour faire face à une situation difficile, serait mis en place chez les patients dont la fatigue n'évolue pas. Cependant, nos résultats ne montrent pas de différence et les patients issus de chacune des classes rapportent un coping « actif » (avec des scores médians allant de 18 à 22/32) qui s'aligne aux scores des patients de l'étude de Cousson-Gélie et al. (2010).

Au regard des items de la WCC (annexe G, p.318), les patients qui mettent en place un coping centré sur le problème rapportent qu'ils « se sont battus pour ce qu'ils voulaient » (item 3), qu'ils « ont pris les choses une par une » (item 8), et qu'ils se sont « concentrés sur un aspect positif qui pourrait arriver après » (item 11). Nous comprenons que ces items aient des scores élevés et ce quelle que soit la classe de fatigue, car ces items renvoient à l'envie de guérison, à l'espoir. Toutefois, il est davantage surprenant que les patients « intensément fatigués » se soient retrouvés dans la description de ces items. Ces derniers, que nous avons considérés plus haut comme des patients résignés, ont dû rapporter moins de stratégie de ce type. Il peut s'agir ici d'un biais de désirabilité sociale. Cette idée se confirme d'autant plus que les patients remplissaient le questionnaire en hôpital de jour, parfois en présence de son proche référent, et que ce contexte ait pu influencer leurs réponses.

Concernant l'attribution causale interne, les patients de notre étude ou d'une classe en particulier ne rapportent pas de scores plus élevés sur cette dimension, par rapport à l'article de validation (Cousson-gélie et al., 2005). Alors que nous pensions que s'attribuer les causes de la maladie aurait un effet négatif sur l'évolution de la fatigue, nous retrouvons des patients qui quelle que soit l'évolution de leur fatigue, n'ont pas tendance à s'attribuer les causes de la maladie plus ou moins différemment. Peut-être que ce manque d'association avec cette dimension s'explique par le changement de mentalité vis-à-vis du cancer. Très longtemps le cancer a été une maladie taboue, un tel diagnostic était gardé secret par la famille, et nous lisions des phrases comme « il est décédé des suites d'une longue maladie ». Le cancer était tabou parce qu'il connotait un mauvais comportement : fumeur, alcoolique, par exemple. Aujourd'hui, il semblerait que les mentalités tendent à changer. L'idée est de ne pas culpabiliser un patient et surtout de ne pas considérer le cancer comme l'unique fait d'un mauvais comportement. Dans notre échantillon, certains patients évoquaient être non-fumeurs, avoir eu une vie principalement saine, et une alimentation bio. Leur maladie était donc plutôt une fatalité qu'une culpabilité.

Pour conclure, nous pouvons dire que notre étude présente un ensemble de variables explicatives dans la compréhension du symptôme de fatigue et de son évolution. Il s'agit de la première étude française portant sur cette thématique et cette population. Mais il s'agit également de la première étude qui rapporte des résultats tant sur la dimension physique que sur la dimension psychologique de la fatigue. Que nous a permis cette approche ?

3. Fatigue physique et fatigue psychologique : quelle(s) différence(s) ?

Le consensus actuel considère la fatigue comme multidimensionnelle, c'est-à-dire que la fatigue peut être physique (manque d'énergie), psychologique (lassitude) ou cognitive (déficit d'attention, concentration, mémorisation). Si chacune de ces dimensions sont intimement reliées, il est également possible de les considérer un tant soit peu indépendantes. En effet, nous pouvons être fatigués « physiquement » suite à un effort prolongé et pour autant avoir envie de passer une soirée entre amis ou en tête à tête avec notre livre de chevet : nos capacités cognitives ou sociales ne sont pas affectées. Réciproquement nous pouvons être épuisés par une journée remplies de contrariétés, de stress ou de travail intellectuel riche et pour

autant avoir envie de se dépenser physiquement en faisant de la course à pieds. Ceci reflète le fonctionnement multidimensionnel de la fatigue.

La fatigue chez les patients atteints de cancer, bien qu'intense et non résolue par du repos, fonctionne de la même façon. Les patients de notre étude rapportent des niveaux de fatigue différents, mais aucun n'évoque une amélioration du niveau de fatigue. Dans leur discours, les activités quotidiennes étaient réduites, les temps de sieste augmentés, et pourtant l'intensité de la fatigue perdurait. Des discussions avec des infirmières sont venues soutenir cette idée. Elles évoquaient que certains patients demandaient de l'aide pour la toilette, alors qu'ils n'étaient pas fatigués pour se promener dans le parc avec un ami ou faire des mots fléchés. Cette idée souligne deux-choses : premièrement qu'un patient soigné pour un cancer doit choisir ses activités, car la fatigue arrive si vite qu'il sera capable de faire qu'une chose coûteuse en énergie mais pas deux ; et deuxièmement qu'un patient peut être très habile cognitivement et faire un travail intellectuel toute la journée, et pour autant demander une assistance physique pour se déplacer ou se laver. Dans cette idée, nous avons voulu distinguer les trajectoires de fatigue physique, des trajectoires de fatigue psychologique. Dans la littérature, une telle distinction n'a jamais été considérée.

Nos analyses révèlent qu'il existe quatre profils distincts d'évolution de la lassitude, et ces évolutions ne sont pas expliquées par les mêmes variables psychosociales qui expliquaient la fatigue physique. Bien qu'intimement liées donc, la fatigue psychologique et la fatigue physique évoluent différemment ; et chacune d'elles sont expliquées par des déterminants différents. Nous retrouvons toujours une classe de patients résilients, qui ne rapportent pas de lassitude ainsi qu'une classe stable et moyenne à l'instar de la fatigue physique. Cependant, les patients issus de ces trajectoires ne sont pas les mêmes. En effet, alors que la trajectoire « pas de fatigue » comprends 56 patients, seuls 45 ne rapportent « pas de lassitude ». Et parmi les patients moyennement fatigués (n=82), seuls cinquante rapportent une lassitude moyenne, suggérant qu'une partie des patients dont la fatigue physique est moyenne peuvent en revanche avoir une lassitude intense, ou en augmentation. Ces indications soulignent que deux évolutions identiques ne regroupent pas forcément les mêmes patients, et qu'ainsi la fatigue physique et la fatigue psychologique évoluent différemment.

Les deux autres trajectoires regroupent des patients dont la lassitude est importante et en augmentation au cours du temps, avec des niveaux différents à l'inclusion. Si la lassitude intense recouvre la fatigue intense (8 patients intensément las font partie des 11 patients

intensément fatigué), la lassitude en augmentation quant à elle ne recouvre pas la fatigue en augmentation. En effet, parmi les 21 patients dont la lassitude est en augmentation, aucun n'appartient à la trajectoire de « fatigue en augmentation. » Ces patients rapportent une fatigue physique moyenne (18/21). Ce résultat souligne encore une fois que nous pouvons avoir une fatigue psychologique importante et pour autant ne pas se sentir épuisé physiquement.

Ces résultats insistent sur l'importance de considérer la fatigue comme multidimensionnelle. Entendre la fatigue comme un symptôme « en général » peut générer une perte d'information sur l'état interne du sujet. Ceci est confirmé par nos résultats obtenus sur les variables explicatives de la lassitude. En effet, la fatigue psychologique et la fatigue physique ne sont pas expliquées par les mêmes déterminants psychosociaux. Alors que l'anxiété et le soutien social négatif n'expliquaient pas l'évolution de la fatigue physique, il semblerait qu'ils expliquent l'évolution de la lassitude.

La dépression a été logiquement identifiée comme une variable explicative de la lassitude, car l'association entre fatigue psychologique et dépression est encore plus forte compte tenu de la particulière lassitude retrouvée chez les personnes déprimées (Baussard et al., 2017). Toutefois, l'évolution de la lassitude semble être expliquée par le niveau d'anxiété des patients, alors que celle-ci n'expliquait pas l'évolution de la fatigue physique. Toutefois, cette association n'est pas valable pour toutes les classes, en effet ce sont uniquement les patients issus de la trajectoire de lassitude moyenne qui présentent les plus hauts scores d'anxiété. Comment interpréter ce résultat ? Au regard de la répartition des sujets dans les trajectoires, nous avons parmi les soixante-sept patients issus de la trajectoire « lassitude moyenne » : cinquante qui appartiennent à la trajectoire de fatigue physique moyenne également ; dix qui ne rapportent pas de fatigue ; six qui sont issus de la trajectoire de fatigue en augmentation ; et un seul qui appartient à la classe de fatigue physique intense. Ainsi, la majorité d'entre eux rapportent une fatigue moyenne. Il est alors étonnant que l'anxiété n'ait pas été identifiée comme une variable explicative de la fatigue physique. Cette association n'est ressortie significative qu'à deux mois lors de nos analyses, et l'anxiété n'avait donc pas pu être considérée. Néanmoins, ce résultat se discute. Pourquoi l'anxiété vient-elle expliquer l'évolution de la fatigue physique uniquement à deux mois ?

Nous pouvons expliquer ce résultat par le parcours de soin du patient. En effet, ceux-ci rencontrent leur oncologue tous les deux mois pour un scanner de contrôle et la décision thérapeutique associée. Dans notre protocole, les patients remplissaient le questionnaire

d'anxiété-dépression après avoir suivi quatre cures de chimiothérapie, juste avant de rencontrer leur oncologue. Ceci peut alors expliquer l'augmentation de l'anxiété : « est-ce que la chimiothérapie s'est avérée efficace ? », « est-ce que la tumeur répond au traitement ? », « est-ce qu'au contraire mon cancer évolue ? ». Ces questionnements peuvent en retour augmenter le sentiment de lassitude. Dans le cas particulier des patients de notre étude, la majorité suivaient ce même parcours depuis plusieurs cycles de chimiothérapie. Ils semblaient donc déjà savoir que même si l'oncologue annonçait quatre cures, le protocole complet n'en prévoyait rarement que quatre. Un patient nous a dit lors d'une rencontre « quand on part pour quatre, on part pour douze ». Effectivement, nous le savions, le protocole d'étude sur six mois avait été réfléchi avec les oncologues sachant qu'en général les patients suivaient trois fois quatre cures, toutes les deux semaines. Certains patients nous disaient « on se voit dans quinze jours », sans même savoir la décision thérapeutique, car ils étaient certains de continuer le cycle jusqu'au bout.

Nous pensons que les patients dont le cancer est métastatique anticipent leurs parcours de soin. La plupart, pour lesquels les métastases n'étaient pas opérables, ont entendu et compris de leur oncologue que la chimiothérapie n'était pas curative. Et l'idée de suivre un traitement lourd alors qu'il ne conduit pas à la guérison, peut entraîner une certaine lassitude. L'anxiété sous-jacente à cette lassitude reflète peut-être la question : « est-ce que ce traitement suffit à me maintenir en vie ? », « à quel moment mon état va-t-il s'aggraver » ?

Les patients se posent ce genre de question, sans les poser directement à leur oncologue. Lors de nos rencontres, certains osaient en parler, ce qui nous permet aujourd'hui d'orienter notre réflexion. C'est-à-dire que, même en étant las de suivre encore et toujours le même protocole de soin, la plupart des patients se retrouve anxieux à l'idée que ce protocole ne soit plus suffisant pour les « maintenir » dans leur état actuel. Cette idée explique également nos résultats sur le contrôle interne. Le manque de contrôle explique tant la fatigue physique que la fatigue psychologique. Les patients de notre étude s'en remettent majoritairement à la décision médicale concernant l'évolution de leur maladie, d'autant plus quand la chimiothérapie suivie est un traitement de maintien. Ainsi, ils ont peu de contrôle et subissent davantage les effets secondaires et la fatigue associée aux traitements. Ce manque de contrôle ne les rend pas acteurs du parcours de soin, mais plutôt passif, passant d'une décision à l'autre sans en avoir vraiment le choix. Ceci générant alors une certaine lassitude.

L'apport de ce travail est de pouvoir appréhender les patients les plus à risque de souffrir d'une fatigue intense ou chronique. Le fait d'identifier plusieurs trajectoires de fatigue, présente

l'avantage de connaître les proportions précises de patients en souffrance et pour qui une intervention serait nécessaire. Avant d'avancer dans ce sens, nous allons apporter au lecteur des éléments de prévalence.

4. Un point de prévalence

4.1. Prévalence de la fatigue intense

Dans notre introduction théorique, nous avons rencontré des difficultés à connaître la prévalence de la fatigue dans notre population d'intérêt. Les résultats de notre étude permettent ainsi de donner des chiffres de prévalence, et ce en fonction de l'intensité de la fatigue. Si nous regardons les niveaux de fatigue pour chacune des classes identifiées, nous remarquons qu'environ 6% de l'échantillon souffre d'une fatigue intense (6,51% pour la fatigue physique et 5,92% pour la lassitude). Si nous considérons, à l'instar de Wang et al. (2014), une fatigue modérée pour une note de 4/10, alors nous avons respectivement 48,52% de notre échantillon qui rapporte une fatigue physique modérée, et 39,64% une lassitude modérée.

Nos résultats rejoignent les résultats de Vardy et al. (2014) pour lesquels la prévalence de la fatigue des patients suivis en chimiothérapie pour un CCR était de 52%, plutôt que les résultats de Mota et al. (2012) qui avait fixé cette prévalence à 26,8% (Mota et al., 2012 ; Vardy et al., 2014). En comparaison à l'étude française de Mitry et al. (2010), nos patients rapportent moins de fatigue intense. En effet, ces auteurs qui ont interrogés 300 patients suivis en chimiothérapie, dont 72 atteints de CCR, rapportent que 75% d'entre eux évaluaient en moyenne leur fatigue à 6,6/10. Ceci s'explique par le fait que l'un des critères d'inclusion dans cette étude était que les patients présentent ou aient présenté une anémie (hémoglobine inférieure à 11g/dl). Dans notre échantillon qui incluait sans restriction tous patients suivis en chimiothérapie pour un CCR métastatique, nous retrouvons une majorité de patient qui rapporte une fatigue moyenne et stable au cours du temps (48,52%). Ceci rejoint les résultats d'une étude récente portant sur des patients atteints de cancer colorectal (Müller et al., 2017).

Pour aller plus loin, nos résultats nous fournissent également des informations relatives à la survie associée à la fatigue et son évolution. Ces données ont un sens clinique et raisonneront davantage chez les médecins qui ont participé à notre étude, ce pourquoi nous décidons de les évoquer en discussion de ce travail.

4.2. Lien entre l'intensité de la fatigue, son évolution et la survie

L'idée que des variables comme la fatigue puissent être des indicateurs de survie n'est pas nouvelle. En effet, une étude de 2006 concluait que la qualité de vie associée à la santé (plus précisément le "social functioning" mesuré par la QLQC30 de l'EORTC) pouvait être une mesure pronostique de la survie, bien au-delà de certains paramètres biomédicaux (Efficace et al., 2006).

Comme indiqué lors de la présentation de notre échantillon, nous avons un nombre non négligeable de décès durant l'étude (13%) et même dans les six mois post-suivi (25%). Nous avons donc pris parti de considérer le décès comme une sortie d'étude informative⁴². Dans cette situation, nous sommes passés à un modèle conjoint qui traite simultanément les trajectoires de la fatigue et le risque de décès. Les données sur le décès nous permettent d'avancer que 82% des sujets qui rapportent une fatigue intense sont décédés en cours de suivi. Bien que ces patients soient peu nombreux (n=11) il n'est pas négligeable de noter que neuf d'entre eux sont décédés en cours de suivi (entre l'inclusion et 4 mois). Ces patients ne montraient pas de caractéristiques cliniques particulières, ils n'étaient pas les plus âgés (âge moyen de 63 ans) et avaient en moyenne une date de diagnostic inférieure à deux ans. Cependant, la courbe de survie associée nous indique que ces patients ont plus de risque de décès que les autres, rejoignant l'idée que l'intensité de la fatigue peut être un indicateur du pronostic de la maladie (Efficace et al., 2007). Cette association se retrouve également pour les patients qui se plaignent d'une fatigue modérée. Parmi eux, 13,4% sont décédés durant le suivi et ce chiffre augmente lorsque nous regardons les données a posteriori (c'est-à-dire la survie des patients dans les six mois après la fin du suivi prévu par l'étude). En effet, 29,3% des patients qui souffraient d'une fatigue moyenne sont décédés dans l'année suivant l'inclusion.

Si l'ensemble de ces résultats nous fournissent de nouvelles connaissances sur la fatigue et ses déterminants, nous ne devons pas oublier que cette étude présente certains biais et se concentre sur une population très particulière de patients atteints de cancer colorectal métastatique. Avant de présenter les perspectives que nous offre cette recherche, nous déclinons les forces et limites de ce travail de thèse.

⁴² On parle de sortie d'étude informative quand le fait de sortir de l'étude dépend de l'état de fatigue que nous aurions observé s'il n'y avait pas eu de sortie d'étude.

Chapitre 2 : Forces et limites de cette étude

1. Limites principales

1.1. Les problèmes de sommeil

Précédemment nous avons mis en exergue la perturbation des rythmes circadiens chez les patients engagés dans une chimiothérapie. L'une des limites de cette étude repose sur le fait que nous n'avons pas pris en compte la variable « qualité du sommeil » dans notre population. Puisque la chimiothérapie peut induire des bouleversements des rythmes circadiens (Innominato et al., 2012), et donc de l'activité veille-sommeil (Innominato et al., 2015; Mansano-Schlosser & Ceolim, 2012; Mota et al., 2012a; Pertl et al., 2014), il en ressort que ne pas tenir compte de cette variable dans notre étude de la fatigue constitue une certaine faiblesse.

En effet, dans une étude de 2012, menée sur des patients suivis en chimiothérapie pour un CCR, 26,8% des patients rapportent être fatigués. Les régressions logistiques identifient alors trois prédicteurs que sont la dépression (OR=4,2 [1,68-10,39] ; $p < 0,05$), le statut fonctionnel (OR=3,2 [1,7-7,51] ; $p < 0,05$) et les problèmes de sommeil (OR=3,2 [1,30-8,09] ; $p < 0,05$). Lorsque tous les prédicteurs sont présents, la probabilité qu'un patient soit fatigué est de 80%, contre 8% quand aucun n'est rapporté. Ces résultats sont soutenus par une étude ultérieure (Innominato et al., 2015) qui identifie chez des patients suivis en chimiothérapie pour un CCR, une prévalence des troubles du sommeil à 56%, qui sont associés à un décès précoce (HR=1,36 [1,07-1,72]; $p = 0,011$), à plus de risque de progression (HR=1,43 [1,13-1,79]; $p = 0,002$) et une réponse au traitement faible (RR=0,58 [0,37-0,90]; $p = 0,016$). Dans notre étude, il aurait été d'intéressant de relever cette variable afin de savoir si les problèmes de sommeil expliquent effectivement l'évolution défavorable de la fatigue, voire la survie des patients.

Notons également qu'à l'inverse des études de Dhruva et al. (2013), Aouizerat et al., (2015) et Kober et al., (2016) nous n'avons pas fait la distinction entre la fatigue ressentie le matin, ou celle ressentie le soir. Ces études distinguent ces deux types de fatigue et trouvent différents déterminants psychosociaux pour chacune, avec notamment la dépression associée à la fatigue du soir, et l'anxiété associée à la fatigue matinale (Aouizerat et al., 2015; Dhruva et

al., 2013). En effet, nos patients ont été interrogés le jour de leur cure, celle-ci pouvant avoir lieu à n'importe quelle heure de la journée. Leur fatigue évaluée était donc celle ressentie au moment même de l'évaluation, en chambre d'hôpital de jour. Cette donnée pourra toutefois être analysée par la suite puisque nous pouvons identifier le moment de la journée à laquelle la cure a eu lieu.

1.2. Le cas « trop » particulier des patients atteints d'un cancer métastatique

Notre population d'étude, qui se révèle être très spécifique – patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et suivi en chimiothérapie – ne nous permet pas de généraliser l'ensemble de nos résultats à l'ensemble des patients atteints d'un cancer colorectal. Ceux-ci doivent être mis en contexte et attachés à cette population spécifique.

Cependant, aussi précise que soit cette population d'étude, la non-homogénéité de l'échantillon peut présenter une limite à ce travail. En effet, les patients traités pour un cancer métastatique n'ont pas la même histoire. Dans notre échantillon, certains patients avaient un diagnostic posé il y a plus de 10 ans et suivaient donc des traitements depuis très longtemps ; d'autres venaient de recevoir leur diagnostic de cancer « d'emblée métastatique » et la chimiothérapie suivie pendant l'étude était la première qu'ils recevaient – quant à d'autres, ils avaient connu une période de rémission suivie par une récurrence les conduisant à reprendre la chimiothérapie. Ces différentes conditions peuvent venir expliquer le niveau des différentes variables psychosociales, la dépression sous-jacente à la durée de la maladie ou encore l'anxiété déclenchée par la récurrence. Toutefois, cette variable pourra être contrôlée dans des analyses postérieures à ce travail de thèse.

L'échantillon de notre étude était également hétérogène sur les traitements antécédents et même sur la chimiothérapie actuelle. Certains avaient subi plus de trois chirurgies, d'autres parfois plus de 40 cures de chimiothérapie, alors que d'autres n'avaient jamais connu l'hôpital de jour. Concernant la chimiothérapie reçue pendant l'étude, les patients de notre échantillon n'avaient pas tous la même combinaison de molécules, d'autres recevaient en plus une thérapie ciblée⁴³, et certains faisaient une chimiothérapie directement intra-hépatique (c'est-à-dire via

⁴³ En pratique, les thérapies ciblées sont utilisées en association avec de la chimiothérapie pour les cancers colorectaux avancés (lorsque des métastases sont présentes, stade IV). Trois médicaments sont utilisés : le bevacizumab (commercialisé sous le nom Avastin®), le cetuximab (commercialisé sous le nom Erbitux®) et le panitumumab (commercialisé sous le nom Vectibix®). De forme injectable, ils sont administrés par perfusions.

un cathéter directement placé dans le foie – dans le cas de métastases situées sur le foie). Les différences étant très importantes d'un patient à l'autre, il a été difficile de contrôler toutes ces variables de confusion.

1.3. L'attrition

Ces différences de traitement et d'anamnèse médicale ont constitué le frein principal à notre étude, car elles expliquent pour beaucoup les problèmes d'attrition que nous avons rencontrés. Comme nous l'avions expliqué lors du protocole d'étude (Partie II – Méthode – p.139), les patients rencontraient leur oncologue tous les deux mois, après 4 cures de chimiothérapie. Cette rencontre, couplé à un scanner, permettait d'objectiver la réponse de la tumeur au traitement, ainsi que la tolérance auprès du patient. Si le traitement est efficace et la tolérance acceptable, le patient continue son cycle et reste dans l'étude. En revanche, certaines molécules peuvent causer des allergies ou des toxicités trop importantes, ce qui dirige l'oncologue vers une autre stratégie thérapeutique, et si celle-ci n'est plus une chimiothérapie en intra-veineuse ayant lieu tous les 15 jours à l'hôpital, le patient sortait d'étude. Il est arrivé également que certains patients réclament une pause thérapeutique, ce qui entraînait une sortie d'étude.

Se calquer au protocole de soin pour réaliser son étude longitudinale est le meilleur moyen pour s'assurer de voir les patients au moment prévu, mais ceci implique aussi de se plier aux aléas des décisions médicales. L'attrition est la limite principale des études longitudinales, mais ces dernières proposent néanmoins de sérieux atouts lorsqu'il s'agit d'étudier et de comprendre l'évolution d'un phénomène tel que la fatigue.

2. Forces de l'étude

2.1. Une population d'intérêt

Premièrement, il est important de souligner que la limite évoquée plus haut - de s'intéresser à une population « trop » spécifique -, constitue également l'une des forces de cette étude. En effet, estimé 42 152 nouveaux cas en France, le cancer colorectal occupe le 3ème

Ces trois médicaments agissent selon le même principe. Ils font partie de la famille des anticorps monoclonaux (<http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Therapies-ciblees>).

rang des 19 localisations les plus fréquentes après le cancer de la prostate et le cancer du sein (Institut National du Cancer, 2016). De nombreuses études se sont intéressées à la fatigue chez des femmes suivies pour un cancer du sein, ou chez des hommes traités pour un cancer de la prostate, mais nous avons recensé relativement peu d'études menées auprès de patients atteints de cancer colorectal. Concernant les patients suivis en chimiothérapie pour un CCR métastatique, les études sont encore plus rares. Pourtant, chez les patients présentant une maladie métastatique, la fatigue est présente chez plus de 75% d'entre eux (Curtis et al., 1991; Portenoy, Kornblith, et al., 1994; Portenoy, Thaler, et al., 1994; Ventafridda et al., 1990) et l'avancée de la médecine implique que ces patients passent des mois voire des années en traitements subissant la plupart des effets secondaires (Wagland et al., 2015).

2.2. Un protocole ambitieux et original

En France, notre étude constitue la première étude longitudinale qui s'intéresse à l'évolution de la fatigue chez des patients atteints de CCR. D'après notre revue de la littérature, à l'international, très peu d'étude se sont intéressées aux trajectoires de fatigue dans cette population. Comme nous l'avons montré dans la partie théorique de cette thèse, beaucoup d'auteurs ont identifié une seule évolution moyenne du symptôme de fatigue (Kozachik & Bandeen-Roche, 2008; Miller, Maguire, & Kearney, 2007), et seule une étude associait l'évolution moyenne de la fatigue à des variables psychosociales (Dhruva et al., 2010),.

Notre protocole d'étude prévoyait un recueil des données de fatigue toutes les deux semaines sur une période de six mois. Il s'agit à notre connaissance de la seule étude à proposer un suivi de douze temps de mesure sur la variable d'intérêt principal. Ceci a été possible grâce à l'utilisation d'une EVA que nous avons élaborée lors de notre travail de master 2 recherche, ce qui permettait d'alléger le protocole et le temps de passation avec chaque patient. La première visite constituait la rencontre la plus longue du protocole puisque l'ensemble des autres questionnaires étaient soumis lors de cette rencontre.

Ces questionnaires proposés uniquement à l'inclusion, et en fin de suivi, ont permis de recueillir des informations sur des variables importantes pour la compréhension du symptôme de fatigue. Au-delà de l'état émotionnel du patient, nous avons pu évaluer son contrôle perçu, ses stratégies de coping, mais également son soutien social perçu. L'ensemble de ses variables nous ont permis d'envisager un modèle complet pour la compréhension de la fatigue. Les études évoquées en introduction de ce travail n'avaient par exemple jamais inclus de variables

ressources pour expliquer l'intensité de la fatigue, ni même proposées un modèle théorique adapté.

2.3. Des analyses innovantes en Sciences Humaines et Sociales

Une force de ce travail de thèse réside également dans l'originalité des analyses mises en place. Celles-ci permettent de considérer, au sein d'un même échantillon, plusieurs profils distincts d'évolution. Elles permettent également de faire des prévisions et d'expliquer l'appartenance à l'une ou l'autre de ces évolutions.

Dans notre partie théorique, nous avons présenté l'avantage notable de ces analyses mais nous avons également souligné l'intérêt grandissant de ces analyses dans le champ des Sciences Humaines et Sociales. Lors de notre recherche bibliographique, il s'est avéré qu'en réalisant la revue de la littérature internationale, seules 15 études répondaient aux critères de recherches incluant les mots « fatigue » « cancer » et « classes latentes ». Aucune n'était française. Seulement trois études expliquaient la sévérité et l'évolution de la CRF par des variables psychosociales (Aouizerat et al., 2015; Dhruva et al., 2013; Thong et al., 2017), et deux seulement portaient sur des patients atteints de CCR (Müller et al., 2017; Thong et al., 2017).

S'il ne semblait pas y avoir de consensus sur le nombre de trajectoires identifiées, notre étude (qui rejoint les conclusions de Müller et al., 2017 avec ses quatre trajectoires de fatigue) apporte sa pierre à l'édifice et apporte des connaissances supplémentaires sur la fatigue, notamment vis-à-vis de l'existence de profils d'évolution différents et sur le rôle de certains déterminants psychosociaux de ces évolutions différentielles. La fatigue n'est pas qu'un effet secondaire de la chimiothérapie ou de la maladie. En montrant que des ressources personnelles ont une influence sur l'évolution de la fatigue, nous ouvrons des possibilités d'actions pour sa prise en charge. Ainsi, il ne sera pas question d'agir uniquement sur la sensation de fatigue, mais sur un ensemble de facteurs qui peuvent en être la cause. Grâce à nos résultats, nous pouvons décider d'orienter les interventions vers la réduction de l'anxiété et des idées dépressives, ou encore d'aider le patient à reprendre « tant que faire se peut » le contrôle de la maladie.

Chapitre 3 : Des perspectives cliniques et de recherches

« Mieux vaut prévenir que guérir »

1. L'évaluation de la fatigue dans le parcours de soin

La prise en charge clinique de la fatigue ne doit pas envisager celle-ci comme une réaction d'alarme. En effet, attendre qu'un patient se plaigne de fatigue pour lui proposer une prise en charge, augmente le risque que ce symptôme s'aggrave et altère sa qualité de vie.

Le National and Comprehensive Cancer Network (NCCN) qui regroupe un panel d'experts sur les questions de la prise en charge en oncologie, fournit un guide spécifique pour l'évaluation et la prise en charge de la fatigue associée au cancer. Les principales recommandations de ces experts sont :

- la fatigue est rarement un symptôme isolé, et qu'elle apparaît le plus souvent au travers d'un cluster de symptômes tels que les douleurs, la détresse émotionnelle, l'anémie, les problèmes de sommeil, ce qui implique que les patients doivent être évalués sur l'ensemble de ces symptômes ;
- la fatigue est une expérience subjective qui doit être systématiquement évaluée par le patient lui-même ;
- la fatigue doit être évaluée par des outils spécifiques, dès l'initiation d'un traitement, et à des intervalles réguliers pendant celui-ci ;
- elle doit être reconnue, évaluée, prise en charge, documentée et soignée dans chaque groupe d'âge, pour tous les stades de la maladie.
- le patient et sa famille doivent être informés du fait que la prise en charge de la fatigue fait partie intégrante de leur parcours de soin, et que celle-ci peut persister.
- la qualité de la prise en charge de la fatigue doit être incluse dans les projets d'amélioration de la qualité des soins institutionnels.

L'une des recommandations des plus importantes et des plus simples à mettre en place est d'évaluer la fatigue dès l'entrée du patient dans le parcours de soin. Il est important de le souligner car, de ce que nous avons pu observer, elle n'est pas évaluée de manière systématique.

Et si l'évaluation est faite, il s'agit le plus souvent d'une hétéro-évaluation déduite par l'oncologue ou l'équipe médicale. Or, il est nécessaire que ce soit le patient lui-même qui l'évalue du fait de la nature très subjective de ce symptôme.

De plus, une évaluation régulière de la fatigue permet de rendre compte de la réduction attendue du symptôme après la fin des traitements. Le personnel soignant doit alors prendre soin de l'évaluer régulièrement pour dépister ses évolutions particulières. En France, comme le souligne le Plan Cancer 3, des dispositifs d'observations systématiques sont toujours rares tandis que les patients doivent être placés au cœur des recherches. Ghasarossian et Lafortune (2011) soulignent la nécessité d'évaluer la fatigue du patient dès son entrée dans le parcours de soin. Et ceci semble ressortir comme la conclusion d'autres études également (Ancoli-Israel, Moore, & Jones, 2001; Berger, Mitchell, Jacobsen, & Pirl, 2015).

L'un des apports de notre travail est de souligner qu'à un niveau faible de fatigue à l'initiation des traitements, celle-ci peut quand même augmenter en cours de suivi. En effet, nous avons identifié des patients pour lesquels le niveau de fatigue à l'inclusion était tout aussi faible que celui des patients qui ne rapportaient jamais de fatigue, à la différence près que pour eux la fatigue connaissait une intensification en cours de traitement. Ce qui différencie ces patients au début des traitements n'est donc pas le niveau de fatigue, mais l'intensité d'autres symptômes tels que les idées dépressives ou anxieuses, ou encore leur manque de ressources personnelles.

Comme le souligne la NCCN, la fatigue peut se confondre avec un ensemble d'autres facteurs. Notre étude apporte des connaissances sur les facteurs qui expliquent l'aggravation du symptôme de fatigue. Ainsi, nous confirmons l'importance de la détresse émotionnelle, mais nous apportons des connaissances sur les ressources individuelles des patients et leurs capacités à gérer – ou non- ce symptôme. Il s'agit du contrôle perçu et des stratégies de coping. Sachant ces différents déterminants, des perspectives d'actions et de recherche interventionnelles se dessinent. Goedendorp et al. (2016) préconisent en conclusion de leurs travaux de proposer très tôt une prise en charge de la fatigue. La littérature internationale offre déjà un panel d'intervention testées pour réduire la fatigue associée au cancer et leur efficacité sera présentée succinctement dans la partie suivante.

2. Prise en charge de la fatigue en oncologie

2.1. L'éducation du patient

Le guide proposé par le NCCN rend compte des différentes prises en charge possible de la fatigue associée au cancer. La première est l'éducation du patient et ses proches-aidant pour apprendre à gérer sa fatigue. Elle devrait être offerte à tous les patients, et spécialement à ceux qui débute un traitement qui induit de la fatigue (radiothérapie, ou chimiothérapie). Une revue systématique de la Cochrane, qui inclut 2 213 patients issus de 14 essais randomisés contrôlés, montre que l'éducation des patients permet de réduire l'impact de la fatigue sur la vie quotidienne (Bennett et al., 2016). L'un des messages importants est le fait de prévenir le patient qu'ils seront fatigués par le traitement mais que cela n'est pas une indication que le traitement est inefficace ou que la maladie progresse. Rassurer le patient ne doit jamais être une chose à minimiser, d'autant que la peur d'une progression de la maladie serait la principale raison d'une fatigue peu rapportée (NCCN).

L'éducation du patient s'accompagne de conseils autour de la conservation d'énergie et les possibilités de distraction (Greenlee et al., 2014). La conservation d'énergie propose au patient d'être réaliste envers ses capacités, d'apprendre à planifier et surtout à déléguer les tâches trop coûteuse en énergie (Barsevick, Sweeney, Haney, & Chung, 2002). Dans une étude regroupant 296 patients atteints de cancer, ce genre d'approche a montré son efficacité pour gérer le symptôme de fatigue (Barsevick et al., 2004).

Les patients fatigués auront tendance à se reposer, à enchaîner les siestes. Si cette stratégie est validée par les personnes qui ressentent de la fatigue momentanément, elle n'est pas la meilleure option pour les patients qui souffrent d'une fatigue associée au cancer. Compte tenu de sa particularité d'être non résolue par le repos, faire une sieste pourrait engendrer un cercle vicieux de sommeil et de fatigue continue, accentuer les ruminations également, ce qui n'arrange en rien les idées dépressives ou anxieuses. Les siestes doivent se limiter à une heure au maximum afin de ne pas venir perturber les rythmes circadiens et engendrer des problèmes de sommeil. Les patients qui se plaignent de fatigue doivent donc paradoxalement rester actifs dans la journée. L'activité physique est notamment une des recommandations pour la prise en charge de la fatigue associée au cancer (Cramp & Daniel, 2008; Mishra et al., 2012; Puetz & Herring, 2012; Tian, Lu, Lin, & Hu, 2016; Tomlinson, Diorio, Beyene, & Sung, 2014).

2.2.L'activité physique

L'activité physique fait partie des prises en charge non-pharmacologiques les plus recommandées et les plus testées. Une méta-analyse regroupant 11 525 patients (113 études) montre que les interventions non-médicamenteuses et spécifiquement l'activité physique permettent de réduire le niveau de fatigue des patients (Mustian et al., 2017).

Les méta-analyses qui concluent à un effet positif de la mise en place d'activité physique pour réduire la fatigue associée au cancer ne manquent pas (Cramp & Daniel, 2008; Mishra et al., 2012; Puetz & Herring, 2012; Tian et al., 2016; Tomlinson et al., 2014). A l'Institut du Cancer de Montpellier, une recherche interventionnelle a été mise en place pour tester l'efficacité de l'activité physique chez des femmes suivies pour un cancer du sein afin de réduire leur fatigue. Cet essai « APAD » (pour Adapted Physical Activity and Diet) avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité d'un programme supervisé de 27 semaines d'activités physiques adaptées associées à un conseil diététique. L'un des objectifs secondaires était d'évaluer son effet sur la qualité de vie. La première chose intéressante ressortie de cette étude française est la compliance des patientes (100 % et 99 % à l'inclusion ; 100 % et 89 % à la fin du traitement, 93 % et 80 % à la dernière évaluation). Cette information est importante pour qui veut mettre en place un tel programme et en voir les bénéfices auprès de ses patients. De plus, les résultats indiquent qu'à la fin de la chimiothérapie, le niveau de fatigue est moins élevé. La QdV s'est améliorée dans le groupe intervention alors qu'elle s'est détériorée dans le groupe contrôle (Carayol, 2014; Carayol et al., 2013; Touraine et al., 2018).

Si l'OMS préconise dans la population générale une moyenne d'activité physique quotidienne estimée à 30 minutes par jour, une telle recommandation spécifique aux patients atteints de cancer n'est pas rapportée dans la littérature. Néanmoins, des études observationnelles et interventionnelles s'accordent pour suggérer qu'au moins 3 à 5 heures d'activités physiques modérées par semaine peut réduire les principaux effets secondaires liés au traitement, telle que la fatigue (Courneya, Friedenreich, et al., 2003; Courneya, Mackey, et al., 2003; Mock et al., 2005; Segal et al., 2003).

Toutefois, ces recommandations ne peuvent s'appliquer à tous les patients, notamment ceux qui souffrent de métastases osseuses et sont fragilisés, ou encore ceux souffrant de thrombopénie ou d'anémie générant une faiblesse générale. La promotion d'une activité

physique adaptée doit donc être individualisée au maximum, et dans le cas où un patient ne serait pas éligible, lui proposer une autre prise en charge.

2.3. Les médecines alternatives et thérapies complémentaires

Parmi l'ensemble des recommandations non pharmacologiques, le NCCN préconise également les interventions psychosociales. Les études testant l'efficacité des interventions dans la réduction de la fatigue peuvent se regrouper dans les Thérapies Cognitives et Comportementales (TCC), les thérapies psycho-éducatives, et les thérapies de soutien-expression, sur la base de trois méta-analyses (Goedendorp, Gielissen, Verhagen, & Bleijenbergh, 2009; Jacobsen, Donovan, Vadaparampil, & Small, 2007; Kangas, Bovbjerg, & Montgomery, 2008). L'ajout de thérapies complémentaires telles que la relaxation, la musicothérapie, l'hypnose ou la méditation aux approches TCC ont également été évaluées (Carlson & Garland, 2005; Hoffman et al., 2012; Lengacher et al., 2012). Les données indiquent que ce type de thérapies peut être efficace pour réduire la fatigue associée au cancer.

Les études ont tendance à tester simultanément l'efficacité de plusieurs médecines alternatives et complémentaires (CAM). Elles sont définies par la Cochrane collaboration comme : « *un vaste domaine de ressources de guérison englobant tous les systèmes, modalités et pratiques de santé (et leurs théories et croyances connexes), autres que ceux inhérents au système de santé politiquement dominant d'une société ou d'une culture particulière au cours d'une période historique donnée.* ». Dans une revue de la littérature menée en 2006, il semblerait qu'un certain nombre de CAM aient leur place dans la prise en charge du cancer ou des symptômes associés à la maladie et ses traitements (Mansky & Wallerstedt, 2006). Parmi elles nous retrouvons :

- l'acupuncture pour réduire les douleurs, les nausées et les vomissements liés à la chimiothérapie, ou encore les symptômes vasomoteurs.
- l'hypnose pour aider dans la prise en charge des douleurs, de l'anxiété ou des nausées et vomissement
- et la méditation pour réduire l'anxiété, le stress et les symptômes dépressifs.

Une revue systématique de la littérature s'interroge sur l'efficacité des interventions non-médicamenteuses pour la prise en charge des effets secondaires liés à la chimiothérapie (Lotfi-Jam et al., 2008). Les auteurs recensent un certain nombre d'études et de thérapies et indiquent leurs domaines d'applications en termes d'efficacité. Les interventions qui

sembleraient avoir un effet sur la fatigue seraient des interventions à base d'exercices, de psycho-éducation ou de relaxation.

La conclusion principale des différentes revues de la littérature sur les CAM souligne un manque de données pour pouvoir apporter des recommandations cliniques et certains auteurs pointent du doigt des biais méthodologiques. Un article très complet et intéressant de Carlson en 2017, intitulé « Mind-Body Therapies in Cancer: What Is the Latest Evidence ?⁴⁴ » rapporte et décrit l'ensemble des thérapies centrées « corps et esprit ». Les auteurs soulignent l'efficacité mais également des limites dans la plupart des essais. Ils regrettent notamment que ces thérapies soient mises en place de manière peu standardisées (pas de protocole précis, évaluation et réplification difficile) et confondues dans d'autres prises en charge (Carlson et al., 2017).

3. Vers une recherche interventionnelle en psycho-oncologie

Si ce travail de thèse a permis l'observation d'un symptôme et une meilleure compréhension de son évolution, il permet d'envisager une amélioration de la prise en charge du patient. Ce dernier point sera une ouverture à ce travail doctoral. Nous avons déjà apporté les réponses aux objectifs principaux de cette recherche. Cette présentation se veut synthétique et dessinera des pistes de réflexion pour la mise en place de programmes de prise en charge de la fatigue en oncologie, à partir des résultats de notre recherche.

3.1.L'efficacité des Thérapies Comportementales et Cognitives (TCC)

L'Association Française de Thérapie Comportementale et Cognitive (AFTCC) définit ces thérapies comme « un nouvel apprentissage qui vient rectifier un comportement pathologique ou inadapté ». Elles sont issues d'une démarche scientifique expérimentale et des théories de l'apprentissage. En situation clinique, un comportement inadapté est considéré comme appris, puis maintenu par les contingences de l'environnement. Ainsi, les TCC, par un nouvel apprentissage, visent à remplacer le comportement inadapté par celui que souhaite le patient (Cottraux, 2012, 2014). Les TCC chez les patients atteints de cancer incluent typiquement le contrôle des situations de stress (annonce, chirurgie, traitements lourds ou examens médicaux) et la résolution de problème, mais également un ensemble d'autres approches qui considèrent que la cognition peut être réapprise, pour en retour faciliter le

⁴⁴ Traduction libre : « Les thérapies corps-esprit dans les prises en charge du cancer : quelle(s) preuve(s) ? »

changement de comportement (Berger et al., 2009; Chaloult, Ngo, Cousineau, & Goulet, 2010; Page, Berger, & Johnson, 2006).

L'efficacité des TCC pour la prise en charge des symptômes liés au cancer, dont les problèmes de sommeil et la fatigue ont fait l'objet de plusieurs études (Berger et al., 2009; Heckler et al., 2016; Morin, Vallières, Guay, & et al., 2009; Page et al., 2006). De plus, ces TCC pour la prise en charge de la fatigue sont souvent associée à d'autres techniques : la méditation, la relaxation, ou encore l'hypnose (Cotanch, Hockenberry, & Herman, 1985; Cotanch et al., 1985; Cramer et al., 2015; Satija & Bhatnagar, 2017; Mendoza et al., 2016; Mendoza, Capafons, & Jensen, 2017; Montgomery et al., 2014, 2017; Montgomery et al., 2009; Schnur & Montgomery, 2008; Spiegel & Blood, 1983). Toutefois, ces études souffrent de biais méthodologiques (Carlson et al., 2017). En effet, comme le regrettent Carlson et al., (2017), de telles interventions sont rarement standardisées et si elles semblent efficaces pour la prise en charge de la fatigue, il est impossible de savoir, lorsqu'elles sont combinées, laquelle s'avère plus efficace que l'autre (Cramer et al., 2015a; Roe et al., 2016). En effet, puisque deux approches sont testées conjointement, qu'il s'agisse d'une TCC associée à de la méditation ou de l'hypnose, il est difficile de savoir si l'efficacité de l'intervention réside dans la combinaison des deux approches, ou si celle-ci n'est le résultat que de l'une d'entre elles. De plus, il apparaît que ces interventions ne s'attachent qu'au symptôme de fatigue directement et jamais aux déterminants psychosociaux de la fatigue révélés par notre étude. Les TCC prennent en compte, le plus souvent, les distorsions cognitives caractéristiques de la dépression. Mais il est plus rare qu'elles prévoient des séances sur le contrôle perçu, et pour ce qui est des études des patients atteints de cancer, le contrôle n'est jamais travaillé en TCC. Or, une intervention psychosociale axée précisément sur les déterminants psychosociaux de la fatigue révélés par notre étude, pourrait être envisagée.

Lors du congrès de l'International Psycho-Oncology Society (IPOS) en 2016, nous avons pu assister à un workshop préliminaire sur notre thématique d'intérêt : la fatigue associée au cancer. Ce séminaire était proposé par les Dr. Sonya Collier et Anne-Marie O'Dwyer⁴⁵, toutes deux à l'origine du premier service multidisciplinaire de psycho-oncologie en Irlande. Lors de ce séminaire, elles ont présenté leur programme complet de TCC pour prendre en

⁴⁵ Dr Sonya Collier, psychologue clinicienne dans le service de psychologie médicale de l'hôpital Saint-James (Dublin, Irlande). Enseignante à l'école de Psychologie du Trinity College (Dublin) et dans les programmes de thérapies cognitives dispensés à l'école de médecine (Trinity College, Dublin). Dr Anne-Marie O'Dwyer est psychiatre à l'hôpital Saint-James (Dublin), professeur au département de Psychiatrie (Trinity College, Dublin).

charge spécifiquement la fatigue associée au cancer. Ce programme se présente sous forme d'un livret et d'un CD, remis au patient, qui reprend 8 chapitres au cours desquels le patient apprend à gérer sa fatigue au quotidien. Ce programme est très pédagogique, le premier chapitre définit ce qu'est la fatigue associée au cancer et reprend ces spécificités. Les patients peuvent également voir des témoignages d'autres patients (CD) et ainsi sentir que leur symptôme est communément partagé. Les autres chapitres consistent à gérer les activités quotidiennes, en faisant des grilles fonctionnelles, en remplissant un agenda hebdomadaire avec un ensemble d'activité : à faire, celles qui sont achevées et celles qui ont eu un écho positif. Le livret reprend également les inquiétudes communes au cancer, l'anxiété relative au traitement, à la maladie et à cette fatigue envahissante. Ceci s'accompagnant toujours de témoignages de pairs sur le CD. Ainsi, en s'inspirant de ce programme de TCC riche et organisé, et sur la base d'une collaboration et d'un accord pour traduction, nous pourrions le mettre en place à l'Institut du Cancer de Montpellier (ou tout autre centre hospitalier prenant en charge des patients atteints d'un CCR) et tester sa faisabilité et son efficacité sur des patients atteints d'un CCRm, pour la prise en charge de la fatigue en développant un recherche interventionnelle. Nous pourrions améliorer le contenu de cette TCC en ajoutant, sur la base de nos résultats, un chapitre sur l'importance du contrôle perçu sur la maladie et ses traitements. En effet, d'après les conclusions de ce travail doctoral, il semble nécessaire d'inclure ce type de séances afin que les patients reprennent du contrôle dans leur parcours de soin. Puisque les idées dépressives et le manque de contrôle prédisent l'évolution de la fatigue, qu'elle soit intense, moyenne et stable au cours du temps, nous pensons que la mise en place d'un programme visant spécifiquement ces variables, pourrait bénéficier à une majorité de patient. Cette intervention pourrait être proposée uniquement aux patients qui en auraient le plus besoin. En effet, les modèles que nous avons présentés constituent des modèles explicatifs mais également prédictifs de la fatigue associée au cancer, permettant de repérer a priori les patients qui développeraient une fatigue intense. Ainsi, nous proposerions cette étude uniquement aux patients repérés à l'inclusion sur leur niveau de fatigue initiale et les déterminants tels que la dépression et le contrôle perçu.

Ce guide présenté ci-dessus, va plus loin qu'une simple TCC et s'achève par des conseils de relaxation progressive des muscles et par des exercices de respiration. Tout ceci vient soutenir l'idée que les TCC sont souvent proposées en combinaison avec d'autres techniques (Cotanch, Hockenberry, & Herman, 1985; Cotanch et al., 1985; Cramer et al., 2015; Satija & Bhatnagar, 2017; Mendoza et al., 2016; Mendoza, Capafons, & Jensen, 2017; Montgomery et al., 2014, 2017; Montgomery et al., 2009; Schnur & Montgomery, 2008; Spiegel & Blood,

1983). Pour pallier au problème de standardisation ou d'un manque de comparaison entre ces différentes interventions, nous pourrions établir une étude comparative entre deux protocoles standardisés de prise en charge de la fatigue.

3.2. Un programme mêlant TCC et hypnose, comparé à de l'hypnose seule

L'hypnose est de plus en plus recommandée en oncologie pour la prise en charge de symptôme liés au traitement du cancer (Montgomery, Schnur, & Kravits, 2013). Une revue de la littérature internationale (Charland-Verville et al., 2017) montre que l'hypnose peut s'avérer efficace seule ou en combinaison avec une intervention psychologique pour aider à améliorer la qualité de vie des patients atteints d'un cancer tout au long de leur parcours. Par exemple, chez des femmes suivies en radiothérapie, l'hypnose combinée à une TCC a un effet positif en améliorant les symptômes de détresse et de fatigue (Cramer et al., 2015b). Ces résultats sont soutenus par Roe et al. (2016) qui soulignent que l'hypnose réduit les bouffées de chaleur et peut également réduire la fatigue. Néanmoins, il reste de nombreuses perspectives de recherche telles que la mise en place d'études randomisées à plus large échelle intégrant des groupes témoins appropriés, mais également l'étendue de la recherche à d'autres cancers que le cancer du sein et en se focalisant davantage sur la période post-traitement (Charland-Verville et al., 2017). De plus, il paraît difficile aujourd'hui d'avancer l'efficacité de cette intervention seule.

Dans la littérature, les études sur l'efficacité de l'hypnose dans la prise en charge de la fatigue associée au cancer, sont en majorité menées aux Etats-Unis, ou en collaboration avec plusieurs pays. D'après nos recherches, seules six études évaluent l'efficacité de l'hypnose de façon isolée pour la prise en charge de la fatigue. Deux d'entre-elles testent l'hypnose délivrée par un thérapeute (Montgomery 2007; Jensen et al., 2012) et quatre décrivent la mise en place de l'auto-hypnose (Bragard et al., 2017; Farrell-Carnahan, Ritterband, Bailey, & Thorndike, 2010; Forester-Miller, 2017; Grégoire et al., 2017). Il semblerait que l'hypnose proposée par un expérimentateur soit plus efficace que l'auto-hypnose, d'autant plus quand la session est proposée de façon individuelle et avec des suggestions spécifiques au symptôme (Askay, Patterson, & Sharar, 2009; Montgomery, Weltz, Seltz, & Bovbjerg, 2002; Schnur, Kafer, Marcus, & Montgomery, 2008). La difficulté avec l'hypnose en recherche interventionnelle, réside dans la standardisation de la procédure. Rappelons que mettre en place des recherches interventionnelles demande de la rigueur, et qu'une standardisation de la procédure reste la clé

principale d'une application clinique des résultats (Carlson 2007). A cet effet, Montgomery et al. (2013) proposent un article qui aide à replacer l'hypnose dans un contexte de recherche interventionnelles et donnent des conseils pour la mise en place d'un programme. Ceci permettrait alors une standardisation du protocole d'hypnose, du moins dans l'organisation et la mise en place des séances, avec des suggestions très spécifiques au symptôme en question (Montgomery et al., 2013).

Ainsi, sur la base de ces recommandations, nous pourrions imaginer une étude qui comparerait : (1) une prise en charge TCC standardisée sur la base du guide présenté ci-dessus, couplée à des séances d'hypnose spécifiques au symptôme de fatigue suggéré par Montgomery et al. (2013), à (2) des séances d'hypnose uniquement. Portés par une collaboration internationale et la traduction du guide TCC de O'dwyer et Collier, nous aurions des séances TCC standardisées. De plus, les séances d'hypnose seraient mises en place de façon à être le plus reproductibles possible (Montgomery et al., 2013). Ainsi, minimisant les biais, et afin de répondre aux interrogations ressorties dans la littérature, à savoir laquelle de ces deux approches serait la plus adaptée et efficace, nous pourrions envisager de mettre en place cette étude comparative auprès de patients atteints de CCRm.

Pour conclure, nous pouvons avancer que ces lectures plus qu'enrichissantes nous plongent d'ores et déjà dans l'application pratique de ce travail. Cela constitue son essence même, son apport profond, celui qui aura nourrit mes ambitions et qui je l'espère alimentera des discussions.

Conclusion

“We’re here,” the Clock says.

The Perfectionist opens her eyes. She sees nothing. It’s white. All white. There’s no up.

There’s no down. No horizon. Nothing. It’s just white.

‘Clock, what is this?’ asks the Perfectionist. Her voice is shaky.

‘This is the future.’

‘This is the future?’ the Perfectionist asks. Her mouth is dry. She forces herself to swallow.

‘Why is the future like this?’

‘Because it hasn’t happened yet,’ says the Clock”

Andrew Kaufman, « All my friends are Superheroes »

La conclusion de ce travail réside principalement dans ce qu'il apporte aux recherches futures. Bien entendu, nous avons répondu à des objectifs de recherche, quatre trajectoires de fatigue reflètent les profils d'évolution différentielle de la fatigue chez des patients suivis en chimiothérapie. Nous montrons également que ces différentes trajectoires sont expliquées par un mauvais ajustement à la maladie telles que les idées dépressives et le manque de contrôle perçu. Ainsi, ce mauvais ajustement, et la fatigue engendrée impactent considérablement le vécu subjectif de la maladie et la qualité de vie associée.

L'amélioration de la qualité de vie des personnes touchées pendant et après la maladie est un objectif important du Plan Cancer 2014-2019. Plus précisément, l'objectif 9 qui vise à « diminuer l'impact du cancer sur la vie personnelle », est celui pour lequel nos ambitions de recherches sont orientées. Plusieurs mesures sont engagées et poursuivies pour préserver la continuité et la qualité de vie, et ainsi limiter l'impact de la maladie sur la vie des personnes touchées par un cancer (Machavoine et al., 2007). La compréhension, aussi précise soit-elle, d'un symptôme envahissant comme la fatigue, permet surtout des possibilités d'actions précisément dirigées vers celui-ci. Notre travail permet notamment d'insister sur l'importance du patient-acteur. En effet, le manque de contrôle ou la passivité dans les décisions médicales contribuent à l'intensification des symptômes, ainsi qu'à la résignation du patient. S'il est d'intérêt public d'augmenter la survie, et s'il est primordial aujourd'hui que cette survie soit associée à une bonne qualité de vie, il est important de considérer le bien-être subjectif des patients en ce qui concerne leur maladie et les traitements. Un patient résigné n'est pas un patient heureux.

A l'heure de conclure ce travail, une certaine nostalgie se fait ressentir. Cette nostalgie me vient des patients que j'ai rencontrés pendant ces trois années. Je m'adresse, à travers ces dernières lignes, directement à eux bien qu'ils n'en soient pas les lecteurs principaux. Si ce travail de thèse m'a fait progresser sur le plan professionnel, il n'en reste pas moins que ce sont eux qui m'ont le plus apporté sur le plan personnel. Chaque minute passée avec eux était une vraie leçon de vie. En effet, pour les plus résignés, chaque rencontre était signe de réconfort et de discussion qui ne les rabaissaient pas à leur condition de malade. Non, chaque rencontre visait à pointer du doigt les choses positives, qu'il s'agisse simplement de la visite d'un petit enfant la veille par exemple. Chaque rencontre se terminait par un sourire, par un merci. Chaque rencontre m'a permis d'avoir confiance en moi, d'avoir de l'estime envers ma discipline, et surtout d'être endurante face aux exigences morales de la thèse.

Pour les plus combattants, chaque rencontre fût vitaminée. Quel coup de fouet ! quelle leçon ! d'être face à ces patients qui trouve encore de quoi rire, sourire, tout en étant remplis de bonnes attentions. Ce sont eux les premiers qui constituent une source d'inspiration pour aider les plus résignés. Ils m'ont tellement donné à travers nos échanges, m'ont appris beaucoup. Je repense notamment à une patiente, avec qui nous échangeons sur Matthieu Ricard. « *La satisfaction de progresser vers le but que l'on s'est fixé suffit alors à entretenir sa détermination et la conviction que l'effort en vaut la peine* » dit-il. J'irai donc plus loin en disant que ma satisfaction fût d'échanger avec eux, et que ma détermination est entretenue par ce que je dois mettre en place, pour eux.

Parce que prendre le temps est important, parce qu'un sourire ne coûte rien et apporte beaucoup, je souhaite garder en mémoire tout cet apprentissage humain que m'a offert ce travail et surtout, dédier l'ensemble de ce projet aux patients de l'Institut du Cancer de Montpellier.

Références bibliographiques

- Aaronson, L., Teel, C., Cassmeyer, B., Neugerger, G., Pallikkathayil, L., Pierce, J., & et al. (1999). Defining and measuring fatigue (state of the science). *Journal of Nursing Scholarship*, 31, 45-50.
- Abrahams, H. J. G., Gielissen, M. F. M., Schmits, I. C., Verhagen, C. a. H. H. V. M., Rovers, M. M., & Knoop, H. (2016a). Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 27(6), 965-974. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw099>
- Abrahams, H. J. G., Gielissen, M. F. M., Schmits, I. C., Verhagen, C. a. H. H. V. M., Rovers, M. M., & Knoop, H. (2016b). Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: a meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Annals of Oncology*, 27(6), 965-974. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw099>
- Ahlberg, K., Ekman, T., & Gaston-Johansson, F. (2004). Levels of fatigue compared to levels of cytokines and hemoglobin during pelvic radiotherapy: a pilot study. *Biological Research for Nursing*, 5(3), 203-210. <https://doi.org/10.1177/1099800403259500>
- Ahlberg, K., Ekman, T., Gaston-Johansson, F., & Mock, V. (2003). Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet (London, England)*, 362(9384), 640-650. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14186-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14186-4)
- Aistars, J. (1987). Fatigue in the cancer patient: A conceptual approach to a clinical problem. *Oncology Nursing Forum*, 14, 25-30.
- Alfano, C. M., Smith, A. W., Irwin, M. L., Bowen, D. J., Sorensen, B., Reeve, B. B., ... McTiernan, A. (2007). Physical activity, long-term symptoms, and physical health-related quality of life among breast cancer survivors: a prospective analysis. *Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice*, 1(2), 116-128. <https://doi.org/10.1007/s11764-007-0014-1>
- Ancoli-Israel, S., Moore, P. J., & Jones, V. (2001). The relationship between fatigue and sleep in cancer patients: a review. *European Journal of Cancer Care*, 10(4), 245-255. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2354.2001.00263.x>
- Anderson, D., Bilodeau, B., Deshaies, G., Gilbert, M., & Jobin, J. (2005). [French-Canadian validation of the MOS Social Support Survey]. *The Canadian journal of cardiology*, 21(10), 867-873.
- Andrykowski, M. A., Curran, S. L., & Lightner, R. (1998). Off-Treatment Fatigue in Breast Cancer Survivors: A Controlled Comparison. *Journal of Behavioral Medicine*, 21(1), 1-18. <https://doi.org/10.1023/A:1018700303959>
- Annunziata, M. A., Muzzatti, B., & Altoè, G. (2011). Defining hospital anxiety and depression scale (HADS) structure by confirmatory factor analysis: a contribution to validation for oncological settings. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 22(10), 2330-2333. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq750>
- Aouizerat, B. E., Dhruva, A., Paul, S. M., Cooper, B. A., Kober, K. M., & Miaskowski, C. (2015). Phenotypic and Molecular Evidence Suggests That Decrements in Morning and Evening Energy Are Distinct but Related Symptoms. *Journal of Pain and Symptom Management*, 50(5), 599-614.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2015.05.008>
- Arora, N. K., Rutten, L. J. F., Gustafson, D. H., Moser, R., & Hawkins, R. P. (2007). Perceived

- helpfulness and impact of social support provided by family, friends, and health care providers to women newly diagnosed with breast cancer. *Psycho-Oncology*, 16(5), 474-486. <https://doi.org/10.1002/pon.1084>
- Askay, S. W., Patterson, D. R., & Sharar, S. R. (2009). Virtual reality hypnosis. *Contemporary Hypnosis*, 26(1), 40-47. <https://doi.org/10.1002/ch.371>
- Astrup, G. L., Hofso, K., Bjordal, K., Guren, M. G., Vistad, I., Cooper, B., ... Rustoen, T. (2017). Patient factors and quality of life outcomes differ among four subgroups of oncology patients based on symptom occurrence. *Acta Oncologica (Stockholm, Sweden)*, 56(3), 462-470. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1273546>
- Balderson, N., & Towell, T. (2003). The prevalence and predictors of psychological distress in men with prostate cancer who are seeking support. *British Journal of Health Psychology*, 8(2), 125-134. <https://doi.org/10.1348/135910703321649114>
- Baldwin, C. M., Grant, M., Wendel, C., Hornbrook, M. C., Herrinton, L. J., McMullen, C., & Krouse, R. S. (2009). Gender differences in sleep disruption and fatigue on quality of life among persons with ostomies. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 5(4), 335-343.
- Bárez, M., Blasco, T., Fernández-Castro, J., & Viladrich, C. (2009). Perceived control and psychological distress in women with breast cancer: a longitudinal study. *Journal of Behavioral Medicine*, 32(2), 187-196. <https://doi.org/10.1007/s10865-008-9180-5>
- Barrera, M. (1986). Distinctions between social support concepts, measures, and models. *American Journal of Community Psychology*, 14(4), 413-445. <https://doi.org/10.1007/BF00922627>
- Barrera, M., & Ainlay, S. L. (1983). The structure of social support: A Conceptual and empirical analysis. *Journal of Community Psychology*, 11(2), 133-143. [https://doi.org/10.1002/1520-6629\(198304\)11:2<133::AID-JCOP2290110207>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/1520-6629(198304)11:2<133::AID-JCOP2290110207>3.0.CO;2-L)
- Barsevick, A., Frost, M., Zwinderman, A., Hall, P., Halyard, M., & Consortium, G. (2010). I'm so tired: biological and genetic mechanisms of cancer-related fatigue. *Quality of Life Research*, 19(10), 1419-1427. <https://doi.org/10.1007/s11136-010-9757-7>
- Barsevick, A. M., Dudley, W., Beck, S., Sweeney, C., Whitmer, K., & Nail, L. (2004). A randomized clinical trial of energy conservation for patients with cancer-related fatigue. *Cancer*, 100(6), 1302-1310. <https://doi.org/10.1002/cncr.20111>
- Barsevick, A., Sweeney, C., Haney, E., & Chung, E. (2002). A Systematic Qualitative Analysis of Psychoeducational Interventions for Depression in Patients With Cancer. *Oncology Nursing Forum*, 29(1), 73-86.
- Bartlett, F. (1953). *Psychological criteria of fatigue* (W. Floyd & A. Welford, Vol. London: H. K. Lewis).
- Bartley, S., & Chute, E. (1947). *Fatigue and impairment in man* (New York McGraw Hill).
- Baussard, L., Stoebner-Delbarre, A., Bonnabel, Laurence, Huteau, M.-E., Gastou, A., & Cousson-Gélie, F. (2017a). Development and validation of the daily fatigue cancer scale (DFCS): Single-item questions for clinical practice. *European Journal of Cancer Nursing*, 26, 42-48.
- Baussard, L., Stoebner-Delbarre, A., Bonnabel, L., Huteau, M.-E., Gastou, A., & Cousson-Gélie, F. (2017b). Development and validation of the daily fatigue cancer scale (DFCS): Single-item questions for clinical practice. *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society*, 26, 42-48. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2016.12.004>

- Beck, A. T., & Alford, B. A. (1967). *Depression: Causes and Treatment* (2nd edition). University of Pennsylvania: Penn Press. Consulté à l'adresse <http://www.upenn.edu/pennpress/book/14502.html>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Carbin, M. G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8(1), 77-100. [https://doi.org/10.1016/0272-7358\(88\)90050-5](https://doi.org/10.1016/0272-7358(88)90050-5)
- Bennett, G., & Badger, T. A. (2005). Depression in Men With Prostate Cancer. *Oncology Nursing Forum*, 32(3), 545-556. <https://doi.org/10.1188/05.ONF.545-556>
- Bennett, S., Pigott, A., Beller, E. M., Haines, T., Meredith, P., & Delaney, C. (2016). Educational interventions for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008144.pub2>
- Berckman, K. L., & Austin, J. K. (1993). Causal attribution, perceived control, and adjustment in patients with lung cancer. *Oncology Nursing Forum*, 20(1), 23-30.
- Berger, A. M., Kuhn, B. R., Farr, L. A., Lynch, J. C., Agrawal, S., Chamberlain, J., & Essen, S. G. V. (2009). Behavioral therapy intervention trial to improve sleep quality and cancer-related fatigue. *Psycho-Oncology*, 18(6), 634-646. <https://doi.org/10.1002/pon.1438>
- Berger, A. M., Mitchell, S. A., Jacobsen, P. B., & Pirl, W. F. (2015). Screening, evaluation, and management of cancer-related fatigue: Ready for implementation to practice? *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(3), 190-211. <https://doi.org/10.3322/caac.21268>
- Berger, A. M., Mooney, K., Alvarez-Perez, A., Breitbart, W. S., Carpenter, K. M., Cella, D., ... National comprehensive cancer network. (2015). Cancer-Related Fatigue, Version 2.2015. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, 13(8), 1012-1039.
- Binder-Foucard, F., Belot, A., Delafosse, P., Remontet, L., Woronoff, A., & Bossard, N. (2013). *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides.* (p. 122). Saint-Maurice (Fra): Institut de veille sanitaire. Consulté à l'adresse <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2013/Estimation-nationale-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-entre-1980-et-2012>
- Bjelland, I., Dahl, A. A., Haug, T. T., & Neckelmann, D. (2002). The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *Journal of Psychosomatic Research*, 52(2), 69-77.
- Blesch, K. S., Paice, J. A., Wickham, R., Harte, N., Schnoor, D. K., Purl, S., ... Coveny, S. B. (1991). Correlates of fatigue in people with breast or lung cancer. *Oncology Nursing Forum*, 18(1), 81-87.
- Bloom, J. R., Stewart, S. L., Chang, S., & Banks, P. J. (2004). Then and now: quality of life of young breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*, 13(3), 147-160. <https://doi.org/10.1002/pon.794>
- Bødtcher, H., Bidstrup, P., Andersen, I., Christensen, J., Mertz, B., Johansen, C., ... Dalton, S. O. (2015). Fatigue trajectories during the first 8 months after breast cancer diagnosis. *Quality of Life Research*, 24(11), 2671-2679. <https://doi.org/10.1007/s11136-015-1000-0>
- Boeding, S. E., Pukay-Martin, N. D., Baucom, D. H., Porter, L. S., Kirby, J. S., Gremore, T. M., & Keefe, F. J. (2014). Couples and breast cancer: Women's mood and partners' marital satisfaction predicting support perception. *Journal of Family Psychology*, 28(5), 675-683.
- Boehmke, M. M., & Brown, J. K. (2005). Prédicteurs de détresse liée aux symptômes chez les femmes atteintes de cancer du sein durant le premier cycle de chimiothérapie. *Canadian Oncology*

Nursing Journal / Revue canadienne de soins infirmiers en oncologie, 15(4), 222-227.

- Bortolon, C., Krikorian, A., Carayol, M., Brouillet, D., Romieu, G., & Ninot, G. (2013). Cancer-related fatigue in breast cancer patients after surgery: a multicomponent model using partial least squares—path modeling. *Psycho-Oncology*, 23(4), 444-451. <https://doi.org/10.1002/pon.3438>
- Bouvier, A.-M., Manfredi, S., & Lejeune, C. (2002). L'histoire naturelle du cancer colorectal revisitée.
- Bower, J. E., Ganz, P. A., Desmond, K. A., Rowland, J. H., Meyerowitz, B. E., & Belin, T. R. (2000). Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 18(4), 743-753. <https://doi.org/10.1200/JCO.2000.18.4.743>
- Bower, J.E., Ganz, P. A., Aziz, N., Fahey, J. L., & Cole, S. W. (2003). T-cell homeostasis in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(15), 1165-1168.
- Bower, Julienne E. (2014). Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 11(10), 597-609. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.127>
- Bragard, I., Etienne, A.-M., Faymonville, M.-E., Coucke, P., Lifrange, E., Schroeder, H., ... Jerusalem, G. (2017). A Nonrandomized Comparison Study of Self-Hypnosis, Yoga, and Cognitive-Behavioral Therapy to Reduce Emotional Distress in Breast Cancer Patients. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 65(2), 189-209. <https://doi.org/10.1080/00207144.2017.1276363>
- Broeckel, J. A., Jacobsen, P. B., Horton, J., Balducci, L., & Lyman, G. H. (1998). Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 16(5), 1689-1696. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.5.1689>
- Brown, A. J., Thaker, P. H., Sun, C. C., Urbauer, D. L., Bruera, E., Bodurka, D. C., & Ramondetta, L. M. (2017). Nothing left to chance? The impact of locus of control on physical and mental quality of life in terminal cancer patients. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 25(6), 1985-1991. <https://doi.org/10.1007/s00520-017-3605-z>
- Brown, L. F., & Kroenke, K. (2009). Cancer-Related Fatigue and Its Associations With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Psychosomatics*, 50(5), 440-447. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(09\)70835-7](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(09)70835-7)
- Bruchon-Schweitzer, M., Cousson-Gélie, F., Tastet, S., & Bourgeois, M. L. (1998). Approche en psychologie de la santé. *L'Encephale*, 24(2), 2-14.
- Bruchon-Schweitzer, Marilou. (2002). *Psychologie de la santé : Modèles, concepts et méthodes* (1ère). Dunod.
- Bruchon-Schweitzer, Marilou, & Boujut, E. (2014). *Psychologie de la santé : Modèles, concepts et méthodes* (2ème). Dunod. Consulté à l'adresse <https://www.cairn.info/psychologie-de-la-sante-9782100557103-page-525.htm>
- Bulli, F., Miccinesi, G., Maruelli, A., Katz, M., & Paci, E. (2009). The measure of psychological distress in cancer patients: the use of Distress Thermometer in the Oncological Rehabilitation Center of Florence. *Supportive Care in Cancer*, 17(7), 771. <https://doi.org/10.1007/s00520-008-0543-9>
- Bursac, Z., Gauss, C. H., Williams, D. K., & Hosmer, D. W. (2008). Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code for Biology and Medicine*, 3, 17. <https://doi.org/10.1186/1751-0473-3-17>

- Butt, Z., Rao, A. V., Lai, J.-S., Abernethy, A. P., Rosenbloom, S. K., & Cella, D. (2010). Age-Associated Differences in Fatigue Among Patients with Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, *40*(2), 217-223. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2009.12.016>
- Butt, Z., Rosenbloom, S. K., Abernethy, A. P., Beaumont, J. L., Paul, D., Hampton, D., ... Cella, D. (2008). Fatigue is the most important symptom for advanced cancer patients who have had chemotherapy. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN*, *6*(5), 448-455.
- Butterworth, A. S., Higgins, J. P. T., & Pharoah, P. (2006). Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: A meta-analysis. *European Journal of Cancer*, *42*(2), 216-227. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.09.023>
- Cameron, C. (1973). A theory of fatigue. *Ergonomics*, *16*, 633-648.
- Carayol, M. (2014). *L'activité physique pour la prévention des effets indésirables du traitement adjuvant du cancer du sein : quelle efficacité en recherche interventionnelle ?* Toulouse 3. Consulté à l'adresse <http://www.theses.fr/2014TOU30187>
- Carayol, M., Romieu, G., Bleuse, J.-P., Senesse, P., Gourgou-Bourgade, S., Sari, C., ... Ninot, G. (2013). Adapted physical activity and diet (APAD) during adjuvant breast cancer therapy: Design and implementation of a prospective randomized controlled trial. *Contemporary Clinical Trials*, *36*(2), 531-543. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2013.09.016>
- Carlson, L. E., & Garland, S. N. (2005). Impact of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on sleep, mood, stress and fatigue symptoms in cancer outpatients. *International Journal of Behavioral Medicine*, *12*(4), 278-285. https://doi.org/10.1207/s15327558ijbm1204_9
- Carlson, L. E., Zelinski, E., Toivonen, K., Flynn, M., Qureshi, M., Piedalue, K.-A., & Grant, R. (2017). Mind-Body Therapies in Cancer: What Is the Latest Evidence? *Current Oncology Reports*, *19*(10), 67. <https://doi.org/10.1007/s11912-017-0626-1>
- Carver, C. S. (1997). You want to measure coping but your protocol' too long: Consider the brief cope. *International Journal of Behavioral Medicine*, *4*(1), 92. https://doi.org/10.1207/s15327558ijbm0401_6
- Carver, C. S., Pozo, C., Harris, S., D., Noriega, V., S., Scheier, M. F., Robinson, D., S., ... Clark, K. C. (1993). How coping mediates the effect of optimism on distress: A study of women with early stage breast cancer. *Journal of Personality and Social Psychology*, *65*(2), 375-390.
- Carver, C. S., Scheier, M. F., & Weintraub, J. K. (1989). Assessing coping strategies: A theoretically based approach. *Journal of Personality and Social Psychology*, *56*(2), 267-283. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.56.2.267>
- Castelli, L., Binaschi, L., Caldera, P., Mussa, A., & Torta, R. (2011). Fast screening of depression in cancer patients: the effectiveness of the HADS. *European Journal of Cancer Care*, *20*(4), 528-533. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.2010.01217.x>
- Castelli, L., Lorys, B., Binaschi, L., Caldera, P., & Torta, R. (2009). Depression in lung cancer patients: is the HADS an effective screening tool? *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, *17*(8), 1129-1132. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0604-8>
- Cella, D., Davis, K., Breitbart, W., & Curt, G. (2001). Cancer-Related Fatigue: Prevalence of Proposed Diagnostic Criteria in a United States Sample of Cancer Survivors. *Journal of Clinical Oncology*, *19*(14), 3385-3391. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.14.3385>
- Cella, D. F., Gray, G., Sarafian, B., Lin, E., Bonomi, A., Silberman, M., ... Brannon, J. (1993). The

- Functional Assessment of Cancer Therapy scale: development and validation of the general measure.: *Journal of Clinical Oncology*: Vol 11, No 3. *Journal of Clinical Oncology*, 11(3), 570-579.
- Center, M. M., Jemal, A., & Ward, E. (2009). International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 18(6), 1688-1694. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0090>
- Chaloult, L., Ngo, T.-L., Cousineau, P., & Goulet, J. (2010). *La thérapie cognitivo-comportementale - Théorie et pratique*. Montréal: GAETAN MORIN.
- Charland-Verville, V., Faymonville, M.-E., Vanhauzenhuysse, A., Raaf, M., Grégoire, C., & Bragard, I. (2017). Apprentissage de l'autohypnose/autobiennveillance en oncologie. Pour qui ? Comment ? Dans quel intérêt ? Une revue de la littérature internationale. *Psycho-Oncologie*, 11(1), 51-55. <https://doi.org/10.1007/s11839-017-0614-6>
- Chen, M.-L., Liu, L.-N., Miaskowski, C., Chen, S.-C., Lin, Y.-C., & Wang, J.-S. (2016). Presurgical symptom profiles predict quality of life 2 years after surgery in women with breast cancer. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 24(1), 243-251. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2784-8>
- Cheville, A. L. (2009). Cancer-Related Fatigue. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, 20(2), 405-+. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2008.12.005>
- Chouaïd, C., Colin, P., Maloisel, F., Mitry, E., Zelek, L., & Calvé, P. L. (2010). « Regards croisés 2009 »: enquête menée auprès de patients atteints de cancer et de professionnels de santé sur la perception de la fatigue et de l'anémie chimio-induite. *Oncologie*, 12(3), 239-244. <https://doi.org/10.1007/s10269-010-1869-8>
- Classen, C., Koopman, C., Angell, K., & Spiegel, D. (1996). Coping styles associated with psychological adjustment to advanced breast cancer. *Health Psychology*, 15(6), 434-437.
- Cleeland, C. S., Bennett, G. J., Dantzer, R., Dougherty, P. M., Dunn, A. J., Meyers, C. A., ... Lee, B.-N. (2003). Are the symptoms of cancer and cancer treatment due to a shared biologic mechanism? *Cancer*, 97(11), 2919-2925. <https://doi.org/10.1002/cncr.11382>
- Cohen, S., & McKay, G. (1984). Social support, stress and the buffering hypothesis: A theoretical analysis. *Handbook of psychology and health*, 4, 253-267.
- Collins, J. J., Devine, T. D., Dick, G. S., Johnson, E. A., Kilham, H. A., Pinkerton, C. R., ... Portenoy, R. K. (2002). The measurement of symptoms in young children with cancer: the validation of the Memorial Symptom Assessment Scale in children aged 7-12. *Journal of Pain and Symptom Management*, 23(1), 10-16.
- Commenges, D., & Jacqmin-Gadda, H. (2015). *Modèles biostatistiques pour l'épidémiologie*. De Boeck Supérieur.
- Corbett, T., Walsh, J. C., Groarke, A., Moss-Morris, R., & McGuire, B. E. (2016). Protocol for a pilot randomised controlled trial of an online intervention for post-treatment cancer survivors with persistent fatigue. *BMJ Open*, 6(6), e011485. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011485>
- Cotanch, P., Hockenberry, M., & Herman. (1985). Self-hypnosis as antiemetic therapy in children receiving chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*, 12(4), 41-46.
- Cottraux, J. (2012). *Les psychothérapies comportementales et cognitives*. Elsevier Masson.
- Cottraux, J. (2014). *Thérapie cognitive et émotions 2e: La troisième vague* (2e édition). Elsevier

Masson.

- Courneya, K. S., Friedenreich, C. M., Sela, R. A., Quinney, H. A., Rhodes, R. E., & Handman, M. (2003). The group psychotherapy and home-based physical exercise (group-hope) trial in cancer survivors: Physical fitness and quality of life outcomes. *Psycho-Oncology*, *12*(4), 357-374. <https://doi.org/10.1002/pon.658>
- Courneya, K. S., Mackey, J. R., Bell, G. J., Jones, L. W., Field, C. J., & Fairey, A. S. (2003). Randomized Controlled Trial of Exercise Training in Postmenopausal Breast Cancer Survivors: Cardiopulmonary and Quality of Life Outcomes. *Journal of Clinical Oncology*, *21*(9), 1660-1668. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.04.093>
- Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002, décembre 19). Inflammation and cancer [Special Features]. <https://doi.org/10.1038/nature01322>
- Cousson-Gelie, F. (2000). Breast cancer, coping and quality of life: A semi-prospective study. *European review of Applied Psychology*, *50*(3), 315-320.
- Cousson-Gélie, F. (2014). Évolution du contrôle religieux la première année suivant l'annonce d'un cancer du sein : Quels liens avec les stratégies de coping, l'anxiété, la dépression et la qualité de vie ? = Changes in religious control during the first year after the diagnosis of breast cancer: Association with anxiety, depression and quality of life? *Psychologie Française*, *59*(4), 331-341. <https://doi.org/10.1016/j.psfr.2012.01.001>
- Cousson-Gélie, F., Bruchon-Schweitzer, M., Dilhuydy, J.-M., Irachabal, S., & Lakdja, F. (2005). Impact du contrôle perçu, de l'attribution causale interne et du contrôle religieux sur la qualité de vie et l'évolution de la maladie de patientes atteintes d'un premier cancer du sein. *Revue Francophone de Psycho-Oncologie*, *4*(4), 288-291. <https://doi.org/10.1007/s10332-005-0099-6>
- Cousson-Gelie, F., Irachabal, S., Bruchon-Schweitzer, M., Dilhuydy, J. M., & Lakdja, F. (2005). Dimensions of cancer locus of control scale as predictors of psychological adjustment and survival in breast cancer patients. *Psychological Reports*, *97*(7), 699. <https://doi.org/10.2466/PRO.97.7.699-711>
- Cousson-Gélie, F., Irachabal, S., Bruchon-Schweitzer, M., Dilhuydy, J. M., & Lakdja, F. (2005). Dimensions of cancer locus of control scale as predictors of psychological adjustment and survival in breast cancer patients. *Psychological Reports*, *97*(3), 699-711. <https://doi.org/10.2466/pr0.97.3.699-711>
- Cousson-Gélie, Florence, Cosnefroy, O., Christophe, V., Segrestan-Crouzet, C., Merckaert, I., Fournier, E., ... Razavi, D. (2010a). The Ways of Coping Checklist (WCC): validation in French-speaking cancer patients. *Journal of Health Psychology*, *15*(8), 1246-1256. <https://doi.org/10.1177/1359105310364438>
- Cousson-Gélie, Florence, Cosnefroy, O., Christophe, V., Segrestan-Crouzet, C., Merckaert, I., Fournier, E., ... Razavi, D. (2010b). The Ways of Coping Checklist (WCC): Validation in French-speaking Cancer Patients. *Journal of Health Psychology*, *15*(8), 1246-1256. <https://doi.org/10.1177/1359105310364438>
- Cowles, E. (1983). The mental symptom of fatigue. *New York Medical Journal*, *58*, 345-352.
- Coyne, J. C., & Downey, G. (1991). Social Factors and Psychopathology: Stress, Social Support, and Coping Processes. *Annual Review of Psychology*, *42*(1), 401-425. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.42.020191.002153>
- Cramer, H., Lauche, R., Paul, A., Langhorst, J., Kümmel, S., & Dobos, G. J. (2015a). Hypnosis in

in Breast Cancer Care: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials
 A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Integrative Cancer Therapies*, 14(1), 5-15. <https://doi.org/10.1177/1534735414550035>

- Cramer, H., Lauche, R., Paul, A., Langhorst, J., Kümmel, S., & Dobos, G. J. (2015b). Hypnosis in breast cancer care: a systematic review of randomized controlled trials. *Integrative cancer therapies*, 14(1), 5–15.
- Cramp, F., & Byron-Daniel, J. (2012). Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. In *The Cochrane Library*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006145.pub3>
- Cramp, F., & Daniel, J. (2008). Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006145.pub2>
- Cress, R. D., Morris, C., Ellison, G. L., & Goodman, M. T. (2006). Secular changes in colorectal cancer incidence by subsite, stage at diagnosis, and race/ethnicity, 1992-2001. *Cancer*, 107(5 Suppl), 1142-1152. <https://doi.org/10.1002/cncr.22011>
- Crom, D. B., Hinds, P. S., Gattuso, J. S., Tyc, V., & Hudson, M. M. (2005). Creating the basis for a breast health program for female survivors of Hodgkin disease using a participatory research approach. *Oncology Nursing Forum*, 32(6), 1131-1141. <https://doi.org/10.1188/05.ONF.1131-1141>
- Curt, G. A., Breitbart, W., Cella, D., Groopman, J. E., Horning, S. J., Itri, L. M., ... Vogelzang, N. J. (2000). Impact of Cancer-Related Fatigue on the Lives of Patients: New Findings From the Fatigue Coalition. *The Oncologist*, 5(5), 353-360. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.5-5-353>
- Curtis, E. B., Krech, R., & Walsh, T. D. (1991). Common symptoms in patients with advanced cancer. *Journal of Palliative Care*, 7(2), 25-29.
- Cutrona, C. E., & Russell, D. W. (1990). Type of social support and specific stress: Toward a theory of optimal matching. In *Social support: An interactional view* (p. 319-366). Oxford, England: John Wiley & Sons.
- Dauchy, S., & Chauffour-Ader, C. (2002). Prise en charge de l'anxiété en soins palliatifs: privilégier un traitement étiologique. *Medecine palliative*, 1(1), 19-34.
- Davidson, R. J., MacLean, W. A., Brundage, D. M., & Schulze, K. (2002). Sleep disturbance in cancer patients. *Social Science & Medicine*, 54(9), 1309-1321. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(01\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(01)00043-0)
- de Gramont, A., Housset, M., Nordlinger, B., & Rougier, P. (2009). *Le cancer colorectal en questions*. Consulté à l'adresse http://arcad.marcelww.com/sites/default/files/LIVRET_COLORECTAL.pdf
- de Jong, N., Candel, M. J. J. M., Schouten, H. C., Abu-Saad, H. H., & Courtens, A. M. (2004). Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 15(6), 896-905.
- Denis, A., Callahan, S., & Bouvard, M. (2015). Evaluation of the French Version of the Multidimensional Scale of Perceived Social Support During the Postpartum Period. *Maternal and Child Health Journal*, 19(6), 1245-1251. <https://doi.org/10.1007/s10995-014-1630-9>

- Desmond, D. M., & MacLachlan, M. (2005). The factor structure of the hospital anxiety and depression scale in older individuals with acquired amputations: a comparison of four models using confirmatory factor analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 20*(4), 344-349. <https://doi.org/10.1002/gps.1289>
- Dhruva, A., Aouizerat, B. E., Cooper, B., Paul, S. M., Dodd, M., West, C., ... Miaskowski, C. (2013). Differences in morning and evening fatigue in oncology patients and their family caregivers. *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society, 17*(6), 841-848. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2013.06.002>
- Dhruva, A., Dodd, M., Paul, S. M., Cooper, B. A., Lee, K., West, C., ... Miaskowski, C. (2010). Trajectories of fatigue in patients with breast cancer before, during, and after radiation therapy. *Cancer Nursing, 33*(3), 201-212. <https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e3181c75f2a>
- Dilhuydy, J. M., Dilhuydy, M. S., Ouhtatou, F., Laporte, C., Nguyen, T. V. F., & Vendrely, V. (2001). Fatigue et radiothérapie Revue de la littérature. *Cancer/Radiothérapie, 5*, 131s-138s. [https://doi.org/10.1016/S1278-3218\(01\)80019-6](https://doi.org/10.1016/S1278-3218(01)80019-6)
- Dirksen, S. R., Belyea, M. J., Wong, W., & Epstein, D. R. (2016). Transitions in Symptom Cluster Subgroups Among Men Undergoing Prostate Cancer Radiation Therapy. *Cancer Nursing, 39*(1), 3-11. <https://doi.org/10.1097/NCC.0000000000000236>
- Donovan, H., & Ward, S. (2005). Representations of Fatigue in Women Receiving Chemotherapy for Gynecologic Cancers - ProQuest. *Oncology Nursing Forum, 32*(1), 113-116.
- Donovan, K. A., McGinty, H. L., & Jacobsen, P. B. (2013). A systematic review of research using the diagnostic criteria for cancer-related fatigue. *Psycho-Oncology, 22*(4), 737-744. <https://doi.org/10.1002/pon.3085>
- Doong, S.-H., Dhruva, A., Dunn, L. B., West, C., Paul, S. M., Cooper, B. A., ... Miaskowski, C. (2015). Associations between cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression in patients prior to breast cancer surgery. *Biological Research for Nursing, 17*(3), 237-247. <https://doi.org/10.1177/1099800414550394>
- Dos Santos, J., Correa de Faria Mota, D. D., & De Mattos Pimenta, C. A. (2009). Comorbidities between fatigue and depression in patients with colorectal cancer. *Revista Da Escola De Enfermagem Da Usp, 43*(4), 904-909.
- Downey Lois, & Engelberg Ruth A. (2010). Quality-of-Life Trajectories at the End of Life: Assessments over Time by Patients with and without Cancer. *Journal of the American Geriatrics Society, 58*(3), 472-479. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02734.x>
- Dubois, N. (1994). *La norme d'internalité et le libéralisme*. Presse universitaire de Grenoble.
- Dubois, N. (2009). *La norme d'internalité et le libéralisme*. Presse universitaire de Grenoble.
- Dumalaon-Canaria, J. A., Prichard, I., Hutchinson, A. D., & Wilson, C. (2018). Fear of cancer recurrence and psychological well-being in women with breast cancer: The role of causal cancer attributions and optimism. *European Journal of Cancer Care, 27*(1). <https://doi.org/10.1111/ecc.12579>
- Dunbar, M., Ford, G., Hunt, K., & Der, G. (2000). A confirmatory factor analysis of the Hospital Anxiety and Depression scale: Comparing empirically and theoretically derived structures. *British Journal of Clinical Psychology, 39*(1), 79-94. <https://doi.org/10.1348/014466500163121>
- Dunkel-Schetter, C. (1984). Social Support and Cancer: Findings Based on Patient Interviews and Their Implications. *Journal of Social Issues, 40*(4), 77-98. <https://doi.org/10.1111/j.1540->

- Dunn, J., Ng, S. K., Breitbart, W., Aitken, J., Youl, P., Baade, P. D., & Chambers, S. K. (2013). Health-related quality of life and life satisfaction in colorectal cancer survivors: trajectories of adjustment. *Health and Quality of Life Outcomes*, *11*, 46. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-11-46>
- Dunn, L. B., Cooper, B. A., Neuhaus, J., West, C., Paul, S., Aouizerat, B., ... Miaskowski, C. (2011). Identification of distinct depressive symptom trajectories in women following surgery for breast cancer. *Health Psychology*, *30*(6), 683-692. <https://doi.org/10.1037/a0024366>
- Efficace, F., Bottomley, A., Coens, C., Van Steen, K., Conroy, T., Schöffski, P., ... Köhne, C.-H. (2006). Does a patient's self-reported health-related quality of life predict survival beyond key biomedical data in advanced colorectal cancer? *European Journal of Cancer*, *42*(1), 42-49. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.07.025>
- Elsaie, O. A., Elazazy, H. M., & Abdelhaie, S. A. (2012). The Effect of Chemotherapy on Quality Of Life of Colorectal Cancer Patients before and 21 Days after the First Chemotherapeutic Sessions. *Life Science Journal-Acta Zhengzhou University Overseas Edition*, *9*(4), 3304-3314.
- Elsheshtawy, E. A., Abo-Elez, W. F., Ashour, H. S., Farouk, O., & Zaafarany, M. I. E. E. (2014). Coping Strategies in Egyptian Ladies with Breast Cancer. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, *8*, BCBCR.S14755. <https://doi.org/10.4137/BCBCR.S14755>
- Eshragh, J., Dhruva, A., Paul, S. M., Cooper, B. A., Mastick, J., Hamolsky, D., ... Kober, K. M. (2017). Associations Between Neurotransmitter Genes and Fatigue and Energy Levels in Women After Breast Cancer Surgery. *Journal of Pain and Symptom Management*, *53*(1), 67-84.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.08.004>
- Eyob, T., Ng, T., Chan, R., & Chan, A. (2016, juin). Impact of chemotherapy on cancer-related fatigue and cytokines in 1312 patients: a systematic review of quantitative studies [Text]. <https://doi.org/info:doi/10.1097/SPC.0000000000000205>
- Färkkilä, N., Torvinen, S., Roine, R. P., Sintonen, H., Hänninen, J., Taari, K., & Saarto, T. (2014). Health-related quality of life among breast, prostate, and colorectal cancer patients with end-stage disease. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, *23*(4), 1387-1394. <https://doi.org/10.1007/s11136-013-0562-y>
- Farrell-Carnahan, L., Ritterband, L. M., Bailey, E. T., & Thorndike, F. P. (2010). Feasibility and preliminary efficacy of a self-hypnosis intervention available on the web for cancer survivors with insomnia. *Electronic Journal of Applied Psychology*, *6*(2), 10-23.
- Ferrero, J., Barreto, M. P., & Toledo, M. (1994). Mental adjustment to cancer and quality of life in breast cancer patients: An exploratory study. *Psycho-Oncology*, *3*(3), 223-232. <https://doi.org/10.1002/pon.2960030309>
- Ferrucci, L. M., Cartmel, B., Turkman, Y. E., Murphy, M. E., Smith, T., Stein, K. D., & McCorkle, R. (2011). Causal attribution among cancer survivors of the 10 most common cancers. *Journal of Psychosocial Oncology*, *29*(2), 121-140. <https://doi.org/10.1080/07347332.2010.548445>
- Fisher, G. N., & Tarquinio, C. (2006). *Les concepts fondamentaux de la psychologie de la santé*. Dunod.
- Flowers, E., Miaskowski, C., Conley, Y., Hammer, M. J., Levine, J., Mastick, J., ... Kober, K. (2018). Differential expression of genes and differentially perturbed pathways associated with very high evening fatigue in oncology patients receiving chemotherapy. *Supportive Care in Cancer*:

Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 26(3), 739-750.
<https://doi.org/10.1007/s00520-017-3883-5>

- Folkman, S. (1997). Positive psychological states and coping with severe stress - ScienceDirect. *Social Science & Medicine*, 45(8), 1207-1221. [https://doi.org/10.1016/S0277-9536\(97\)00040-3](https://doi.org/10.1016/S0277-9536(97)00040-3)
- Folkman, S., & Lazarus, R. S. (1985). If it changes it must be a process: Study of emotion and coping during three stages of a college examination. *Journal of Personality and Social Psychology*, 48(1), 150-170.
- Folkman, S., & Lazarus, R. S. (1988). Coping as a mediator of emotion. *Journal of Personality and Social Psychology*, 54(3), 466-475.
- Folkman, S., & Greer, S. (2000). Promoting psychological well-being in the face of serious illness: when theory, research and practice inform each other. *Psycho-Oncology*, 9(1), 11-19. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1611\(200001/02\)9:1<11::AID-PON424>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1611(200001/02)9:1<11::AID-PON424>3.0.CO;2-Z)
- Folkman, S. & Lazarus, R. S. (1980). An Analysis of Coping in a Middle-Aged Community Sample. *Journal of Health and Social Behavior*, 21(3), 219-239. <https://doi.org/10.2307/2136617>
- Fong, A. J., Scarapicchia, T. M. F., McDonough, M. H., Wrosch, C., & Sabiston, C. M. (2017). Changes in social support predict emotional well-being in breast cancer survivors. *Psycho-Oncology*, 26(5), 664-671. <https://doi.org/10.1002/pon.4064>
- Forester-Miller, H. (2017). Self-Hypnosis Classes to Enhance the Quality of Life of Breast Cancer Patients. *American Journal of Clinical Hypnosis*, 60(1), 18-32. <https://doi.org/10.1080/00029157.2017.1316234>
- Forlenza, M. J., Hall, P., Lichtenstein, P., Evengard, B., & Sullivan, P. F. (2005). Epidemiology of cancer-related fatigue in the Swedish twin registry. *Cancer*, 104(9), 2022-2031. <https://doi.org/10.1002/cncr.21373>
- Friedman, H. S., & Booth-Kewley, S. (1987). Personality, Type A behavior, and coronary heart disease: The role of emotional expression. *Journal of Personality and Social Psychology*, 53(4), 783-792. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.53.4.783>
- Friedman, H. S., & Schustack, M. W. (1999). *Personality: Classic Theories and Modern Research* (5th Edition), 1.
- Friedman, S., Samuelian, J.-C., Lancrenon, S., Even, C., & Chiarelli, P. (2001). Three-dimensional structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale in a large French primary care population suffering from major depression. *Psychiatry Research*, 104(3), 247-257. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(01\)00309-2](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(01)00309-2)
- Gall, T. L. (2004). The Role of Religious Coping in Adjustment to Prostate Cancer. *Cancer Nursing*, 27(6), 454.
- Gélinas, C., & Fillion, L. (2004). Factors related to persistent fatigue following completion of breast cancer treatment. *Oncology Nursing Forum*, 31(2), 269-278. <https://doi.org/10.1188/04.ONF.269-278>
- Gentile, S., Delarozière, J. C., Favre, F., Sambuc, R., & San Marco, J. L. (2003). Validation of the French « multidimensional fatigue inventory » (MFI 20). *European Journal of Cancer Care*, 12(1), 58-64.
- Gerber, L. H., Stout, N., McGarvey, C., Soballe, P., Shieh, C., Diao, G., ... Pfalzer, L. A. (2011). Factors predicting clinically significant fatigue in women following treatment for primary breast cancer. *Supportive Care in Cancer*, 19(10), 1581-1591. <https://doi.org/10.1007/s00520->

- Ghasarossian, C., & Lafortune, J. (2011). Fatigue et cancer. *Médecine*, 7(4), 165-166. <https://doi.org/10.1684/med.2011.0691>
- Giacalone, A., Quitadamo, D., Zanet, E., Berretta, M., Spina, M., & Tirelli, U. (2013). Cancer-related fatigue in the elderly. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 21(10), 2899-2911. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-1897-1>
- Giesinger, J. M., Wintner, L. M., Oberguggenberger, A. S., Gamper, E. M., Fiegl, M., Denz, H., ... Holzner, B. (2011). Quality of Life Trajectory in Patients with Advanced Cancer during the Last Year of Life. *Journal of Palliative Medicine*, 14(8), 904-912. <https://doi.org/10.1089/jpm.2011.0086>
- Gill, T. M., Gahbauer, E. A., Han, L., & Allore, H. G. (2010). Trajectories of Disability in the Last Year of Life. *New England Journal of Medicine*, 362(13), 1173-1180. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909087>
- Given, C. W., Given, B., Azzouz, F., Kozachik, S., & Stommel, M. (2001). Predictors of pain and fatigue in the year following diagnosis among elderly cancer patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 21(6), 456-466. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(01\)00284-6](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(01)00284-6)
- Given, C. W., Given, B., Azzouz, F., Stommel, M., & Kozachik, S. (2000). Comparison of changes in physical functioning of elderly patients with new diagnoses of cancer. *Medical Care*, 38(5), 482-493. <https://doi.org/10.1097/00005650-200005000-00005>
- Glaus, A., Crow, R., & Hammond, S. (1996). A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals *. *European Journal of Cancer Care*, 5, 8-23. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.1996.tb00247.x>
- Gledhill, J. (2005). A qualitative study of the characteristics and representation of fatigue in a French speaking population of cancer patients and healthy subjects. *European Journal of Oncology Nursing*, 9(4), 294-312. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2004.11.002>
- Goedendorp, Martine M., Gielissen, M. F. M., Verhagen, C. A. H. H. V. M., & Bleijenberg, G. (2013). Development of Fatigue in Cancer Survivors: A Prospective Follow-Up Study From Diagnosis Into the Year After Treatment. *Journal of Pain and Symptom Management*, 45(2), 213-222. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2012.02.009>
- Goedendorp, Martine M., Jacobsen, P. B., & Andrykowski, M. A. (2016). Fatigue screening in breast cancer patients: identifying likely cases of cancer-related fatigue. *Psycho-Oncology*, 25(3), 275-281. <https://doi.org/10.1002/pon.3907>
- Goedendorp, Martine Margaretha, Gielissen, M. F., Verhagen, C. A., & Bleijenberg, G. (2009). Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. In *The Cochrane Library*. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006953.pub2>
- Grandjean, E. (1968). Fatigue: Its physiological and psychological significance. *Ergonomics*, 11, 427-436.
- Greenberg, D. B., Gray, J. L., Mannix, C. M., Eisenthal, S., & Carey, M. (1993). Treatment-related fatigue and serum interleukin-1 levels in patients during external beam irradiation for prostate cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 8(4), 196-200.
- Greenglass, E. R. (1993). The Contribution of Social Support to Coping Strategies. *Applied Psychology*, 42(4), 323-340. <https://doi.org/10.1111/j.1464-0597.1993.tb00748.x>

- Greenlee, H., Balneaves, L. G., Carlson, L. E., Cohen, M., Deng, G., Hershman, D., ... Tripathy, D. (2014). Clinical Practice Guidelines on the Use of Integrative Therapies as Supportive Care in Patients Treated for Breast Cancer. *JNCI Monographs*, 2014(50), 346-358. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgu041>
- Greer, S., & Watson, M. (1987). Mental adjustment to cancer: its measurement and prognostic importance. *Cancer Surveys*, 6(3), 439-453.
- Grégoire, C., Bragard, I., Jerusalem, G., Etienne, A.-M., Coucke, P., Dupuis, G., ... Faymonville, M.-E. (2017). Group interventions to reduce emotional distress and fatigue in breast cancer patients: a 9-month follow-up pragmatic trial. *British Journal of Cancer*, 117(10), 1442-1449. <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.326>
- Grimmett, C., Bridgewater, J., Steptoe, A., & Wardle, J. (2011). Lifestyle and quality of life in colorectal cancer survivors. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 20(8), 1237-1245. <https://doi.org/10.1007/s11136-011-9855-1>
- Gupta, D., Lis, C. G., & Grutsch, J. F. (2007). The relationship between cancer-related fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 34(1), 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2006.10.012>
- Hagelin, C. L., Seiger, Å., & Fürst, C. J. (2006). Quality of life in terminal care—with special reference to age, gender and marital status. *Supportive Care in Cancer*, 14(4), 320. <https://doi.org/10.1007/s00520-005-0886-4>
- Haghighat, S., Akbari, M. E., Holakouei, K., Rahimi, A., & Montazeri, A. (2003). Factors predicting fatigue in breast cancer patients. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 11(8), 533-538. <https://doi.org/10.1007/s00520-003-0473-5>
- Hamama-Raz, Y., Solomon, Z., Schachter, J., & Azizi, E. (2007). Objective and subjective stressors and the psychological adjustment of melanoma survivors. *Psycho-Oncology*, 16(4), 287-294. <https://doi.org/10.1002/pon.1055>
- Hansson, M., Chotai, J., Nordstöm, A., & Bodlund, O. (2009). Comparison of two self-rating scales to detect depression: HADS and PHQ-9. *Br J Gen Pract*, 59(566), e283-e288. <https://doi.org/10.3399/bjgp09X454070>
- Heckler, C. E., Garland, S. N., Peoples, A. R., Perlis, M. L., Shayne, M., Morrow, G. R., ... Roscoe, J. A. (2016). Cognitive behavioral therapy for insomnia, but not armodafinil, improves fatigue in cancer survivors with insomnia: a randomized placebo-controlled trial. *Supportive Care in Cancer*, 24(5), 2059-2066. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2996-y>
- Henry, D. H., Viswanathan, H. N., Elkin, E. P., Traina, S., Wade, S., & Cella, D. (2008). Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment: results from a cross-sectional national survey in the U.S. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 16(7), 791-801. <https://doi.org/10.1007/s00520-007-0380-2>
- Henselmans, I., Helgeson, V., Seltman, H., De Vries, J., Sanderma, R., & Ranchor, A. V. (2010). Identification and prediction of distress trajectories in the first year after a breast cancer diagnosis. *Health Psychology*, 29(2), 160-168.
- Henselmans, I., Sanderma, R., baas, P., Smink, A., & Ranchor, A. V. (2009). Personal control after a breast cancer diagnosis: stability and adaptive value. *Psycho-Oncology*, 18(1), 104-108. <https://doi.org/10.1002/pon.1333>

- Herrmann, C. (1997). International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *Journal of Psychosomatic Research*, 42(1), 17-41.
- Herth, K. (1992). Abbreviated instrument to measure hope: development and psychometric evaluation. *Journal of Advanced Nursing*, 17(10), 1251-1259. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.1992.tb01843.x>
- Hess, K. R., Varadhachary, G. R., Taylor, S. H., Wei, W., Raber, M. N., Lenzi, R., & Abbruzzese, J. L. (2006). Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer*, 106(7), 1624-1633. <https://doi.org/10.1002/cncr.21778>
- Hinds, P. S., Quargnenti, A., Bush, A. J., Pratt, C., Fairclough, D., Rissmiller, G., ... Gilchrist, G. S. (2000). An evaluation of the impact of a self-care coping intervention on psychological and clinical outcomes in adolescents with newly diagnosed cancer. *European Journal of Oncology Nursing: The Official Journal of European Oncology Nursing Society*, 4(1), 6-17; discussion 18-19. <https://doi.org/10.1054/ejon.1999.0051>
- Hipp, J. R., & Bauer, D. J. (2006). Local solutions in the estimation of growth mixture models. *Psychological Methods*, 11(1), 36.
- Hockenberry, M. J., Hooke, M. C., Rodgers, C., Taylor, O., Koerner, K. M., Mitby, P., ... Pan, W. (2017). Symptom Trajectories in Children Receiving Treatment for Leukemia: A Latent Class Growth Analysis With Multitrajectory Modeling. *Journal of Pain and Symptom Management*, 54(1), 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2017.03.002>
- Hoffman, C. J., Ersser, S. J., Hopkinson, J. B., Nicholls, P. G., Harrington, J. E., & Thomas, P. W. (2012). Effectiveness of Mindfulness-Based Stress Reduction in Mood, Breast- and Endocrine-Related Quality of Life, and Well-Being in Stage 0 to III Breast Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Journal of Clinical Oncology*, 30(12), 1335-1342. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.0331>
- Hofman, M., Ryan, J. L., Figueroa-Moseley, C. D., Jean-Pierre, P., & Morrow, G. R. (2007). Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *The Oncologist*, 12 Suppl 1, 4-10. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.12-S1-4>
- Holland, J. C. (1989). Anxiety and cancer: The patient and the family. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 50(suppl. 11), 20-25.
- Holley, S. (2000). Cancer-Related Fatigue. *Cancer Practice*, 8(2), 87-95. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5394.2000.82007.x>
- Holtom, N., & Barraclough, J. (2000). Is the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) useful in assessing depression in palliative care? *Palliative Medicine*, 14(3), 219-220. <https://doi.org/10.1191/026921600675483740>
- Holzner, B., Kemmler, G., Greil, R., Kopp, M., Zeimet, A., Raderer, M., ... Sperner-Unterweger, B. (2002). The impact of hemoglobin levels on fatigue and quality of life in cancer patients. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 13(6), 965-973.
- Hosmer, D. W., & Lemeshow, S. (2000). *Applied Logistic Regression* (2nd edition). New York, NY: Wiley-Interscience Publication.
- Hsu, T., Speers, C. H., Kennecke, H. F., & Cheung, W. Y. (2017). The utility of abbreviated patient-reported outcomes for predicting survival in early stage colorectal cancer. *Cancer*, 123(10), 1839-1847. <https://doi.org/10.1002/cncr.30511>
- Huibertse, L. J., van Eenbergen, M., de Rooij, B. H., Bastiaens, M. T., Fossion, L. M. C. L., de la Fuente, R. B., ... Ezendam, N. P. M. (2017). Cancer survivors' preference for follow-up care

- providers: a cross-sectional study from the population-based PROFILES-registry. *Acta Oncologica* (Stockholm, Sweden), 56(2), 278-287. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2016.1267398>
- Humphris, G. M., Rogers, S., McNally, D., Lee-Jones, C., Brown, J., & Vaughan, D. (2003). Fear of recurrence and possible cases of anxiety and depression in orofacial cancer patients. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 32(5), 486-491. [https://doi.org/10.1016/S0901-5027\(03\)90399-1](https://doi.org/10.1016/S0901-5027(03)90399-1)
- Hunt-Shanks, T., Blanchard, C., Reid, R., Fortier, M., & Cappelli, M. (2010). A psychometric evaluation of the Hospital Anxiety and Depression Scale in cardiac patients: Addressing factor structure and gender invariance. *British Journal of Health Psychology*, 15(1), 97-114. <https://doi.org/10.1348/135910709X432745>
- Husson, O., Mols, F., van de Poll-Franse, L., de Vries, J., Schep, G., & Thong, M. S. Y. (2015). Variation in fatigue among 6011 (long-term) cancer survivors and a normative population: a study from the population-based PROFILES registry. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 23(7), 2165-2174. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2577-5>
- Husson, O., Mols, F., van de Poll-Franse, L. V., & Thong, M. S. Y. (2015). The course of fatigue and its correlates in colorectal cancer survivors: a prospective cohort study of the PROFILES registry. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 23(11), 3361-3371. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2802-x>
- Hwang, S. S., Chang, V. T., Cogswell, J., & Kasimis, B. S. (2002). Clinical relevance of fatigue levels in cancer patients at a Veterans Administration Medical Center. *Cancer*, 94(9), 2481-2489. <https://doi.org/10.1002/cncr.10507>
- Ibrahim, J. G., Chu, H., & Chen, L. M. (2010). Basic concepts and methods for joint models of longitudinal and survival data. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28(16), 2796-2801. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.0654>
- INCa. (2014). L'enquête VICAN : La vie deux ans après un diagnostic de cancer.
- INCa. (2018a). Facteurs de risque - Qu'est-ce qu'un cancer ? Consulté 13 septembre 2018, à l'adresse <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Facteurs-de-risque>
- INCa. (2018b). Le cancer du côlon : points clés - traitements. Consulté 13 septembre 2018, à l'adresse <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-colon/Points-cles>
- Ingram, K. M., Betz, N. E., Mindes, E. J., Schmitt, M. M., & Smith, N. G. (2001). Unsupportive Responses from Others Concerning a Stressful Life Event: Development of The Unsupportive Social Interactions Inventory. *Journal of Social and Clinical Psychology*, 20(2), 173-207. <https://doi.org/10.1521/jsocp.20.2.173.22265>
- Innominato, P. F., Giacchetti, S., Bjarnason, G. A., Focan, C., Garufi, C., Coudert, B., ... Lévi, F. A. (2012). Prediction of overall survival through circadian rest-activity monitoring during chemotherapy for metastatic colorectal cancer. *International Journal of Cancer*, 131(11), 2684-2692. <https://doi.org/10.1002/ijc.27574>
- Innominato, P. F., Spiegel, D., Ulusakarya, A., Giacchetti, S., Bjarnason, G. A., Lévi, F., & Palesh, O. (2015). Subjective sleep and overall survival in chemotherapy-naïve patients with metastatic colorectal cancer. *Sleep Medicine*, 16(3), 391-398. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.10.022>
- INSEE. (2018). Tableaux de l'économie Française. Consulté à l'adresse

<https://www.insee.fr/fr/statistiques/3303354?sommaire=3353488>

- Institut National du Cancer, Inc. (2016). *Les cancers en France*. Consulté à l'adresse http://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/#page=51
- Irvine, D., Vincent, L., Graydon, J., Bubela, N., & Thompson, L. (1994). The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy. *Cancer Nursing, 17*, 367-378.
- Iskandarsyah, A., de Klerk, C., Suardi, D. R., Sadarjoen, S. S., & Passchier, J. (2014). Health locus of control in Indonesian women with breast cancer: a comparison with healthy women. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP, 15*(21), 9191-9197.
- Jacobsen, P. B., Andrykowski, M. A., & Thors, C. L. (2004). Relationship of catastrophizing to fatigue among women receiving treatment for breast cancer. *Journal of Consulting and Clinical Psychology, 72*(2), 355-361. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.72.2.355>
- Jacobsen, P. B., Donovan, K. A., Trask, P. C., Fleishman, S. B., Zabora, J., Baker, F., & Holland, J. C. (2005). Screening for psychologic distress in ambulatory cancer patients. *Cancer, 103*(7), 1494-1502. <https://doi.org/10.1002/cncr.20940>
- Jacobsen, P. B., Donovan, K. A., Vadaparampil, S. T., & Small, B. J. (2007). Systematic Review and Meta-Analysis of Psychological and Activity-Based Interventions for Cancer-Related Fatigue. *Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association, 26*(6), 660-667. <https://doi.org/10.1037/0278-6133.26.6.660>
- Jacobsen, P. B., Garland, L. L., Booth-Jones, M., Donovan, K. A., Thors, C. L., Winters, E., & Grendys, E. (2004). Relationship of hemoglobin levels to fatigue and cognitive functioning among cancer patients receiving chemotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management, 28*(1), 7-18. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2003.11.002>
- Jacobsen, P. B., Hann, D. M., Azzarello, L. M., Horton, J., Balducci, L., & Lyman, G. H. (1999). Fatigue in Women Receiving Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Characteristics, Course, and Correlates. *Journal of Pain and Symptom Management, 18*(4), 233-242. [https://doi.org/10.1016/S0885-3924\(99\)00082-2](https://doi.org/10.1016/S0885-3924(99)00082-2)
- Jang, H. S., & Choi, E. O. (2016). Factors Influencing Quality of Sleep among Patients with Colorectal Cancer Receiving Chemotherapy. *Asian Oncology Nursing, 16*(2), 103-111. <https://doi.org/10.5388/aon.2016.16.2.103>
- Jansman, F. G. A., Sleijfer, D. T., de Graaf, J. C., Coenen, J., & Brouwers, J. (2001). Management of chemotherapy-induced adverse effects in the treatment of colorectal cancer. *Drug Safety, 24*(5), 353-367. <https://doi.org/10.2165/00002018-200124050-00002>
- Jensen, M. P., Gralow, J. R., Braden, A., Gertz, K. J., Fann, J. R., & Syrjala, K. L. (2012). Hypnosis for Symptom Management in Women With Breast Cancer: A Pilot Study. *International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis, 60*(2), 135-159. <https://doi.org/10.1080/00207144.2012.648057>
- Kadan-Lottick, N. S., Vanderwerker, L. C., Block, S. D., Zhang, B., & Prigerson, H. G. (2005). Psychiatric disorders and mental health service use in patients with advanced cancer. *Cancer, 104*(12), 2872-2881. <https://doi.org/10.1002/cncr.21532>
- Kangas, M., Bovbjerg, D. H., & Montgomery, G. H. (2008). Cancer-related fatigue: A systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychological Bulletin, 134*(5), 700-741. <https://doi.org/10.1037/a0012825>
- Kaplan, R. M., & Ries, A. L. (2007). Quality of Life: Concept and Definition. *COPD: Journal of*

Chronic Obstructive Pulmonary Disease, 4(3), 263-271.
<https://doi.org/10.1080/15412550701480356>

- Kenefick, A. L. (2006). Patterns of symptom distress in older women after surgical treatment for breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, 33(2), 327-335. <https://doi.org/10.1188/06.ONF.327-335>
- Khalili, N., Farajzadegan, Z., Mokarian, F., & Bahrami, F. (2013). Coping strategies, quality of life and pain in women with breast cancer. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 18(2), 105-111.
- Klein, G. E., & Guethlin, C. (2016). Information and Training Needs Regarding Complementary and Alternative Medicine: A Cross-sectional Study of Cancer Care Providers in Germany. *Integrative Cancer Therapies*. <https://doi.org/10.1177/1534735416666372>
- Kluthcovsky, A. C. G. C., Urbanetz, A. A., Carvalho, D. S. de, Maluf, E. M. C. P., Sylvestre, G. C. S., & Hatschbach, S. B. B. (2012). Fatigue after treatment in breast cancer survivors: prevalence, determinants and impact on health-related quality of life. *Supportive Care in Cancer*, 20(8), 1901-1909. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1293-7>
- Kober, K. M., Cooper, B. A., Paul, S. M., Dunn, L. B., Levine, J. D., Wright, F., ... Miaskowski, C. (2016). Subgroups of chemotherapy patients with distinct morning and evening fatigue trajectories. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 24(4), 1473-1485. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2895-2>
- Kober, K. M., Smoot, B., Paul, S. M., Cooper, B. A., Levine, J. D., & Miaskowski, C. (2016). Polymorphisms in Cytokine Genes Are Associated With Higher Levels of Fatigue and Lower Levels of Energy in Women After Breast Cancer Surgery. *Journal of Pain and Symptom Management*, 52(5), 695-708.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2016.04.014>
- Kolva, E., Rosenfield, B., Pessin, H., Breitbart, W., & Brescia, R. (2011). Anxiety in Terminally Ill Cancer Patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 42(5), 691-701. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.01.013>
- Kopp, I., Bauhofer, A., & Koller, M. (2004). Understanding quality of life in patients with colorectal cancer: comparison of data from a randomised controlled trial, a population based cohort study and the norm reference population. *Inflammation Research*, 53, S130-S135. <https://doi.org/10.1007/s00011-004-0361-6>
- Kozachik, S. L., & Bandeen-Roche, K. (2008). Predictors of patterns of pain, fatigue, and insomnia during the first year after a cancer diagnosis in the elderly. *Cancer Nursing*, 31(5), 334-344. <https://doi.org/10.1097/01.NCC.0000305769.27227.67>
- Kwak, M., Zebrack, B. J., Meeske, K. A., Embry, L., Aguilar, C., Block, R., ... Cole, S. (2013). Trajectories of Psychological Distress in Adolescent and Young Adult Patients With Cancer: A 1-Year Longitudinal Study. *Journal of Clinical Oncology*, 31(17), 2160-2166. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.9222>
- Lam, W. W. T., Ye, M., & Fielding, R. (2012). Trajectories of Quality of Life among Chinese Patients Diagnosed with Nasopharyngeal Cancer. *PLOS ONE*, 7(9), e44022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044022>
- Lam Wendy W. T., Bonanno George A., Mancini Anthony D., Ho Samuel, Chan Miranda, Hung Wai Ka, ... Fielding Richard. (2009). Trajectories of psychological distress among Chinese women diagnosed with breast cancer. *Psycho-Oncology*, 19(10), 1044-1051. <https://doi.org/10.1002/pon.1658>
- Lam Wendy W. T., Shing Yee Ting, Bonanno George A., Mancini Anthony D., & Fielding Richard.

- (2010). Distress trajectories at the first year diagnosis of breast cancer in relation to 6 years survivorship. *Psycho-Oncology*, 21(1), 90-99. <https://doi.org/10.1002/pon.1876>
- Lambert, S. D., Pallant, J. F., Boyes, A. W., King, M. T., Britton, B., & Girgis, A. (2013). A Rasch analysis of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) among cancer survivors. *Psychological Assessment*, 25(2), 379-390. <https://doi.org/10.1037/a0031154>
- Langford, D. J., Paul, S. M., Cooper, B., Kober, K. M., Mastick, J., Melisko, M., ... Miaskowski, C. (2016). Comparison of subgroups of breast cancer patients on pain and co-occurring symptoms following chemotherapy. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 24(2), 605-614. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2819-1>
- Larousse. (2018a). Définitions : anxiété. *Larousse*. Consulté à l'adresse <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/anxiété/4369>
- Larousse, É. (2018b). Définitions : fatigue. *Larousse*. Consulté à l'adresse <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/fatigue/32977>
- Larousse, É. (2018c). Définitions : métastase cancéreuse. *Larousse*. Consulté à l'adresse http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/métastase_cancéreuse/14530
- Larousse, É. (2018d). Définitions : oncologie. *Larousse*. Consulté à l'adresse <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/oncologie/56001>
- Latino-Martel, P., Cottet, V., Druesne-Pecollo, N., Pierre, H.F., F., Touillaud, M., Touvier, M., ... Ancellin, R. (2016). Alcoholic beverages, obesity, physical activity and other nutritional factors, and cancer risk: A review of the evidence. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 99, 308-323. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.01.002>
- Lavery, J. F., & Clarke, V. A. (1996). Causal attributions, coping strategies, and adjustment to breast cancer. *Cancer Nursing*, 19(1), 20-28.
- Lawrence, D. P., Kupelnick, B., Miller, K., Devine, D., & Lau, J. (2004). Evidence Report on the Occurrence, Assessment, and Treatment of Fatigue in Cancer Patients. *JNCI Monographs*, 2004(32), 40-50. <https://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgh027>
- Lazarus, R. S. (1993). From Psychological Stress to the Emotions: A History of Changing Outlooks. *Annual Review of Psychology*, 44(1), 1-22. <https://doi.org/10.1146/annurev.ps.44.020193.000245>
- Lazarus, R. S. (1999). Hope: An Emotion and a Vital Coping Resource Against Despair. *Social Research*, 66(2), 653-678.
- Lazarus, R. S. (2000). Toward better research on stress and coping. *American Psychologist*, 55(6), 665-673.
- Lazarus, R. S., & Folkman, S. (1984). *The Handbook of behavioral Medicine* (Vol. Coping and adaptation). New York: Guilford.
- Lazarus, R. S., Kanner, A. D., & Folkman, S. (1980). Chapter 8: Emotion: A cognitive-phenomenological analysis. In *Theory of Emotion*. Robert Plutchik and Henry Kellerman. Consulté à l'adresse <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-558701-3.50014-4>
- Lazarus, Richard S., & Folkman, S. (1987). Transactional theory and research on emotions and coping. *European Journal of Personality*, 1(3), 141-169. <https://doi.org/10.1002/per.2410010304>
- Le B.a.-ba sur le cancer colorectal - Association France Côlon. (s. d.). Consulté 30 septembre 2017, à l'adresse <http://www.france-colon.fr/fr/comprendre-cancer-colon/cancer-colorectal/b-a-ba>

cancer-colorectal.html

- Lecomte, T., & Cellier, C. (2017). *Endoscopie et cancerologie digestive* (Lavoisier). Consulté à l'adresse <https://www.livres-medicaux.com/endoscopie-et-cancerologie-digestive.html>
- Lee, Y., Tsai, Y., Lai, Y., & Tsai, C. (2008). Fatigue experience and coping strategies in Taiwanese lung cancer patients receiving chemotherapy. *Journal of Clinical Nursing*, *17*(7), 876-883. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2007.02021.x>
- Lengacher, C. A., Reich, R. R., Post-White, J., Moscoso, M., Shelton, M. M., Barta, M., ... Budhrani, P. (2012). Mindfulness based stress reduction in post-treatment breast cancer patients: an examination of symptoms and symptom clusters | SpringerLink. *Journal of Behavioral Medicine*, *35*(1), 86-94.
- Lepore, S. J., & Revenson, T. A. (2007). Social Constraints on Disclosure and Adjustment to Cancer. *Social and Personality Psychology Compass*, *1*(1), 313-333. <https://doi.org/10.1111/j.1751-9004.2007.00013.x>
- Levenson, H. (1974). Activism and Powerful Others: Distinctions within the Concept of Internal-External Control. *Journal of Personality Assessment*, *38*(4), 377-383. <https://doi.org/10.1080/00223891.1974.10119988>
- Linden, W., & Girgis, A. (2012). Psychological treatment outcomes for cancer patients: what do meta-analyses tell us about distress reduction? *Psycho-Oncology*, *21*(4), 343-350. <https://doi.org/10.1002/pon.2035>
- Litman, J. A. (2006). The COPE inventory: Dimensionality and relationships with approach- and avoidance-motives and positive and negative traits. *Personality and Individual Differences*, *41*(2), 273-284. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2005.11.032>
- Lotfi-Jam, K., Carey, M., Jefford, M., Schofield, P., Charleson, C., & Aranda, S. (2008). Nonpharmacologic Strategies for Managing Common Chemotherapy Adverse Effects: A Systematic Review. *Journal of Clinical Oncology*, *26*(34), 5618-5629. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.9053>
- Luckett, T., Butow, P. N., King, M. T., Oguchi, M., Heading, G., Hackl, N. A., ... Price, M. A. (2010). A review and recommendations for optimal outcome measures of anxiety, depression and general distress in studies evaluating psychosocial interventions for English-speaking adults with heterogeneous cancer diagnoses. *Supportive Care in Cancer*, *18*(10), 1241-1262. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-0932-8>
- Lundh-Hagelin, C., Seiger, Å., & Fürst, C. J. (2006). Quality of life in terminal care—with special reference to age, gender and marital status. *Supportive Care in Cancer*, *14*(4), 320. <https://doi.org/10.1007/s00520-005-0886-4>
- Lundh-Hagelin, C., Wengström, Y., Åhsberg, E., & Fürst, C. J. (2009). Fatigue dimensions in patients with advanced cancer in relation to time of survival and quality of life. *Palliative Medicine*, *23*(2), 171-178.
- Lynch, J., Goodhart, F., Saunders, Y., & O'Connor, S. J. (2011). Screening for psychological distress in patients with lung cancer: results of a clinical audit evaluating the use of the patient Distress Thermometer. *Supportive Care in Cancer*, *19*(2), 193-202. <https://doi.org/10.1007/s00520-009-0799-8>
- Machavoine, J.-L., Bonnet, V., Leichtnam-Dugarin, L., Dolbeault, S., Marx, E., Dauchy, S., ... Philip, T. (2007). Vivre pendant et après un cancer Information à l'usage des personnes malades et de leurs proches. *Bulletin du Cancer*, *94*(2), 203-211. <https://doi.org/10.1684/bdc.2007.0196>

- Manne, S. L., Sabbioni, M., Bovbjerg, D. H., Jacobsen, P. B., Taylor, K. L., & Redd, W. H. (1994). Coping with chemotherapy for breast cancer. *Journal of Behavioral Medicine*, *17*(1), 41-55. <https://doi.org/10.1007/BF01856881>
- Mansano-Schlosser, T. C., & Ceolim, M. F. (2012). Factors associated with sleep quality in the elderly receiving chemotherapy. *Revista Latino-Americana De Enfermagem*, *20*(6), 1100-1108.
- Mansky, P. J., & Wallerstedt, D. B. (2006). Complementary Medicine in Palliative Care and Cancer Symptom Management. *The Cancer Journal*, *12*(5), 425.
- Manzanera, C., Lafay, N., Papet, N., & Senon, J. L. (2003). Cancer, depression et anxiété. *Annales medico-psychologiques*, *2*(161), 140-146. [https://doi.org/10.1016/S0003-4487\(03\)00020-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4487(03)00020-9)
- Mayrbaeurl, B., Giesinger, J. M., Burgstaller, S., Piringer, G., Holzner, B., & Thaler, J. (2016). Quality of life across chemotherapy lines in patients with advanced colorectal cancer: a prospective single-center observational study. *Supportive Care in Cancer*, *24*(2), 667-674. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2828-0>
- Mehnert, A., Vehling, S., Höcker, A., Lehmann, C., & Koch, U. (2011). Demoralization and depression in patients with advanced cancer: validation of the German version of the demoralization scale. *Journal of pain and symptom management*, *42*(5), 768-776.
- Merckaert Isabelle, Libert Yves, Messin Sophie, Milani Mina, Slachmuylder Jean-Louis, & Razavi Darius. (2010). Cancer patients' desire for psychological support: prevalence and implications for screening patients' psychological needs. *Psycho-Oncology*, *19*(2), 141-149. <https://doi.org/10.1002/pon.1568>
- Miljanović, M., Sindik, J., Milunović, V., Škoc, V. K., Braš, M., & Đorđević, V. (2017). Factor structure and cut-off scores of the Hospital Anxiety and Depression scale (HADS) in a Croatian sample of adult patients suffering from advanced cancer. *Psychiatria Danubina*, *29*(4), 451-458. <https://doi.org/10.24869/psyd.2017.451>
- Miller, A. H., Ancoli-Israel, S., Bower, J. E., Capuron, L., & Irwin, M. R. (2008). Neuroendocrine-immune mechanisms of behavioral comorbidities in patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, *26*(6), 971-982. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.10.7805>
- Miller, G. E., Chen, E., Sze, J., Marin, T., Arevalo, J. M. G., Doll, R., ... Cole, S. W. (2008). A functional genomic fingerprint of chronic stress in humans: blunted glucocorticoid and increased NF-kappaB signaling. *Biological Psychiatry*, *64*(4), 266-272. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.03.017>
- Miller, M., Maguire, R., & Kearney, N. (2007). Patterns of fatigue during a course of chemotherapy: Results from a multi-centre study. *European Journal of Oncology Nursing*, *11*(2), 126-132. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2006.05.001>
- Minton, O., & Stone, P. (2009). A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). *Annals of Oncology Advance*, *20*(1), 17-25.
- Mishra, S. I., Scherer, R. W., Geigle, P. M., Berlanstein, D. R., Topaloglu, O., Gotay, C. C., & Snyder, C. (2012). Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8), CD007566. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007566.pub2>
- Mitchell, A. J., Ferguson, D. W., Gill, J., Paul, J., & Symonds, P. (2013). Depression and anxiety in long-term cancer survivors compared with spouses and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*, *14*(8), 721-732. <https://doi.org/10.1016/S1470->

- Mitchell, S. A. (2010). Cancer-Related Fatigue: State of the Science. *PM&R*, 2(5), 364-383. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.03.024>
- Mitry, E., Zelek, L., Chouaïd, C., Colin, P., Maloisel, F., & Le Calve, P. (2010). « Regards croisés 2009 »: perceptions croisées des patients atteints de cancer et des professionnels de santé sur les conséquences de la fatigue et de l'anémie chimio-induite, analyse des sous-populations. *Oncologie*, 12, 709-717. <https://doi.org/10.1007/s10269-010-1962-z>
- Miyamoto, Y., Tsuji, A., Tanioka, H., Maekawa, S., Kawanaka, H., Kitazono, M., ... Maehara, Y. (2016). S-1 and irinotecan plus bevacizumab as second-line chemotherapy for patients with oxaliplatin-refractory metastatic colorectal cancer: a multicenter phase II study in Japan (KSCC1102). *International Journal of Clinical Oncology*, 21(4), 705-712. <https://doi.org/10.1007/s10147-015-0943-z>
- Mock, V., Frangakis, C., Davidson, N. E., Ropka, M. E., Pickett, M., Poniatowski, B., ... McCorkle, R. (2005). Exercise manages fatigue during breast cancer treatment: A randomized controlled trial. *Psycho-Oncology*, 14(6), 464-477. <https://doi.org/10.1002/pon.863>
- Modlińska, A., Kowalik, B., Buss, T., Janiszewska, J., & Lichodziejewska-Niemierko, M. (2014). Strategy of Coping With End-Stage Disease and Cancer-Related Fatigue in Terminally Ill Patients. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine®*, 31(7), 771-776. <https://doi.org/10.1177/1049909113503705>
- Mols, F., Thong, M. S. Y., de Poll-Franse, L. V. van, Roukema, J. A., & Denollet, J. (2012). Type D (distressed) personality is associated with poor quality of life and mental health among 3080 cancer survivors. *Journal of Affective Disorders*, 136(1-2), 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.034>
- Mols, F., Thong, M. S. Y., van de Poll-Franse, L. V., Roukema, J. A., & Denollet, J. (2012). Type D (distressed) personality is associated with poor quality of life and mental health among 3080 cancer survivors. *Journal of Affective Disorders*, 136(1-2), 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.034>
- Montgomery, G. H., Schnur, J. B., & Kravits, K. (2013). Hypnosis for cancer care: Over 200 years young. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 63(1), 31-44. <https://doi.org/10.3322/caac.21165>
- Montgomery, G. H., Weltz, C. R., Seltz, M., & Bovbjerg, D. H. (2002). Brief presurgery hypnosis reduces distress and pain in excisional breast biopsy patients. *The International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis*, 50(1), 17-32. <https://doi.org/10.1080/00207140208410088>
- Montgomery, S. A., & Åsberg, M. (1979). A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *The British Journal of Psychiatry*, 134(4), 382-389. <https://doi.org/10.1192/bjp.134.4.382>
- Moos, R. H., & Holahan, C. J. (2003). Dispositional and contextual perspectives on coping: Toward an integrative framework. *Journal of Clinical Psychology*, 59(12), 1387-1403. <https://doi.org/10.1002/jclp.10229>
- Morin, C. M., Vallières, A., Guay, B., & et al. (2009). Cognitive Behavioral Therapy, Singly and Combined With Medication, for Persistent Insomnia: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 301(19), 2005-2015. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.682>
- Mormont, M. C., Waterhouse, J., Bleuzen, P., Giacchetti, S., Jami, A., Bogdan, A., ... Levi, F. (2000). Marked 24-h rest/activity rhythms are associated with better quality of life, better response, and

- longer survival in patients with metastatic colorectal cancer and good performance status. *Clinical Cancer Research*, 6(8), 3038-3045.
- Morrow, G. R., Andrews, P. L., Hickok, J. T., Roscoe, J. A., & Matteson, S. (2002). Fatigue associated with cancer and its treatment. *Supportive Care in Cancer*, 10(5), 389-398. <https://doi.org/10.1007/s005200100293>
- Mota, D. D. C. de F., Pimenta, C. A. de M., & Caponero, R. (2012a). Fatigue in colorectal cancer patients: prevalence and associated factors. *Revista Latino-Americana De Enfermagem*, 20(3), 495-503.
- Mota, D. D. C. de F., Pimenta, C. A. de M., & Caponero, R. (2012b). Fatigue in colorectal cancer patients: prevalence and associated factors. *Revista Latino-Americana De Enfermagem*, 20(3), 495-503.
- Mrabti, H., Amziren, M., ElGhissassi, I., Bensouda, Y., Berrada, N., Abahssain, H., ... Errihani, H. (2016). Quality of life of early stage colorectal cancer patients in Morocco. *BMC Gastroenterology*, 16(1), 131. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0538-9>
- Mühlbacher, A. C., & Bethge, S. (2015). Patients' preferences: a discrete-choice experiment for treatment of non-small-cell lung cancer. *The European Journal of Health Economics: HEPAC: Health Economics in Prevention and Care*, 16(6), 657-670. <https://doi.org/10.1007/s10198-014-0622-4>
- Müller, F., Tuinman, M. A., Janse, M., Almansa, J., Sprangers, M. A. G., Smink, A., ... Hagedoorn, M. (2017). Clinically distinct trajectories of fatigue and their longitudinal relationship with the disturbance of personal goals following a cancer diagnosis. *British Journal of Health Psychology*, 22(3), 627-643. <https://doi.org/10.1111/bjhp.12253>
- Muller, L., & Spitz, E. (2003). [Multidimensional assessment of coping: validation of the Brief COPE among French population]. *L'Encephale*, 29(6), 507-518.
- Mundry, null, & Fischer, null. (1998). Use of statistical programs for nonparametric tests of small samples often leads to incorrect P values: examples from Animal Behaviour. *Animal Behaviour*, 56(1), 256-259. <https://doi.org/10.1006/anbe.1998.0756>
- Mustian, K. M., Alfano, C. M., Heckler, C., Kleckner, A. S., Kleckner, I. R., Leach, C. R., ... Miller, S. M. (2017). Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncology*, 3(7), 961-968. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.6914>
- Muthén, B., & Shedden, K. (1999). Finite Mixture Modeling with Mixture Outcomes Using the EM Algorithm. *Biometrics*, 55(2), 463-469. <https://doi.org/10.1111/j.0006-341X.1999.00463.x>
- Nail, L., & Winningham, M. (1993). *Cancer nursing: Principles and practice* (3rd ed. (p. 608-619)). Boston: Jones and Bartlett.
- NCCN National Comprehensive Cancer Network. (2017). *Cancer-Related Fatigue* (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology No. 2.2017). NCCN.org. Consulté à l'adresse https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf
- Neil, S. E., Klika, R. J., Garland, S. J., McKenzie, D. C., & Campbell, K. L. (2013). Cardiorespiratory and neuromuscular deconditioning in fatigued and non-fatigued breast cancer survivors. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 21(3), 873-881. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1600-y>
- Northouse, L. L. (1988). Social support in patients' and husbands' adjustment to breast cancer. *Nursing Research*, 37(2), 91-95. <https://doi.org/10.1097/00006199-198803000-00008>

- Okuyama, T., Akechi, T., Shima, Y., Sugahara, Y., Okamura, H., Hosaka, T., ... Uchitomi, Y. (2008). Factors correlated with fatigue in terminally ill cancer patients: a longitudinal study. *Journal of Pain and Symptom Management*, 35(5), 515-523. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2007.06.014>
- Olson, K. (2007). A New Way of Thinking About Fatigue: A Reconceptualization. *Oncology Nursing Forum*, 34(1). <https://doi.org/10.1188/07.ONF.93-99>
- Özalp, E., Cankurtaran, E. S., Soygür, H., Geyik, P. Ö., & Jacobsen, P. B. (2007). Screening for psychological distress in Turkish cancer patients. *Psycho-Oncology*, 16(4), 304-311. <https://doi.org/10.1002/pon.1059>
- Page, M., Berger, A., & Johnson, L. (2006). Putting Evidence Into Practice: Evidence-Based Interventions for Sleep-Wake Disturbances - ProQuest. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 10(6), 753-767.
- Paulhan, C. (1994). Les stratégies d'ajustement ou coping. *Introduction à la Psychologie de la santé*, 99-124.
- Pedersen, A. F., Rossen, P., Olesen, F., von der Maase, H., & Vedsted, P. (2012). Fear of recurrence and causal attributions in long-term survivors of testicular cancer. *Psycho-Oncology*, 21(11), 1222-1228. <https://doi.org/10.1002/pon.2030>
- Peria, F. M., Sa, L. A., Oliveira, H. F., Vettori, J. C., da Cunha Tirapelli, D. P., Vieira, N. F., & Castro Perdoná, G. da S. (2012). Fatigue control in metastatic colon cancer treated with capecitabine and oxaliplatin. *Journal of Clinical Oncology*, 30(15).
- Pertl, M. M., Hevey, D., Collier, S., Lambe, K., & O'Dwyer, A.-M. (2014). Predictors of fatigue in cancer patients before and after chemotherapy. *Journal of Health Psychology*, 19(6), 699-710. <https://doi.org/10.1177/1359105313477675>
- Peters, M. E. W. J., Goedendorp, M. M., Verhagen, S. A. H. H. V. M., van der Graaf, W. T. A., & Bleijenberg, G. (2014). Exploring the contribution of psychosocial factors to fatigue in patients with advanced incurable cancer: Psychosocial factors related to fatigue in advanced cancer patients. *Psycho-Oncology*, 23(7), 773-779. <https://doi.org/10.1002/pon.3481>
- Pettersson, G., Berterö, C., Unosson, M., & Börjeson, S. (2014). Symptom prevalence, frequency, severity, and distress during chemotherapy for patients with colorectal cancer. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 22(5), 1171-1179. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-2069-z>
- Petticrew, M., Bell, R., & Hunter, D. (2002). Influence of psychological coping on survival and recurrence in people with cancer: systematic review. *BMJ*, 325(7372), 1066. <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7372.1066>
- Pierce, G. R., Sarason, I. G., & Sarason, B. R. (1991). General and relationship-based perceptions of social support: Are two constructs better than one? *Journal of Personality and Social Psychology*, 61(6), 1028-1039.
- Pinar, G., Okdem, S., Buyukgonenc, L., & Ayhan, A. (2012). The relationship between social support and the level of anxiety, depression, and quality of life of Turkish women with gynecologic cancer. *Cancer nursing*, 35(3), 229-235.
- Piper, B. (1986). *Pathophysiological phenomena in nursing: Human responses to illness* (Fatigue. In V. Carrieri-Kohlman, A. Lindsay, C. West (Eds.), Vol. (pp. 219–233)). Philadelphia: Saunders.
- Piper, B., Lindsey, A., & Dodd, M. (1987). Fatigue mechanisms in cancer patients: Developing nursing theory. *Oncology Nursing Forum*, 14(6), 17-23.

- Piper, B., Rieger, P., Brophy, L., Haeuber, D., Hood, L., Lyver, A., & et al. (1989). Recent advances in the management of biotherapy-related side effects: Fatigue. *Oncology Nursing Forum*, 16(6,Suppl.), 27-34.
- Portenoy, R. K., Kornblith, A. B., Wong, G., Vlamis, V., Lepore, J. M., Loseth, D. B., ... Hoskins, W. J. (1994). Pain in ovarian cancer patients. Prevalence, characteristics, and associated symptoms. *Cancer*, 74(3), 907-915.
- Portenoy, R. K., Thaler, H. T., Kornblith, A. B., Lepore, J. M., Friedlander-Klar, H., Coyle, N., ... Hoskins, W. (1994). Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population. *Quality of Life Research: An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation*, 3(3), 183-189.
- Poulson, M. J. (2001). Not just tired. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 19(21), 4180-4181. <https://doi.org/10.1200/JCO.2001.19.21.4180>
- Prieto, J. M., Blanch, J., Atala, J., Carreras, E., Rovira, M., Cirera, E., & Gastó, C. (2006). Clinical factors associated with fatigue in haematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation. *European Journal of Cancer*, 42(12), 1749-1755. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.10.005>
- Procidano, M. E., & Heller, K. (1983). Measures of perceived social support from friends and from family: Three validation studies. *American Journal of Community Psychology*, 11(1), 1-24. <https://doi.org/10.1007/BF00898416>
- Proust, C., & Jacqmin-Gadda, H. (2005). Estimation of linear mixed models with a mixture of distribution for the random effects. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 78(2), 165-173. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2004.12.004>
- Proust-Lima, C., Amieva, H., & Jacqmin-Gadda, H. (2013). Analysis of multivariate mixed longitudinal data: A flexible latent process approach. *British Journal of Mathematical and Statistical Psychology*, 66(3), 470-487. <https://doi.org/10.1111/bmsp.12000>
- Proust-Lima, C., Dartigues, J.-F., & Jacqmin-Gadda, H. (2011). Misuse of the Linear Mixed Model When Evaluating Risk Factors of Cognitive Decline. *American Journal of Epidemiology*, 174(9), 1077-1088. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr243>
- Proust-Lima, C., Dartigues, J.-F., & Jacqmin-Gadda, H. (2016). Joint modeling of repeated multivariate cognitive measures and competing risks of dementia and death: a latent process and latent class approach. *Statistics in Medicine*, 35(3), 382-398. <https://doi.org/10.1002/sim.6731>
- Proust-Lima, C., Philipps, V., & Liqueur, B. (2017). Estimation of Extended Mixed Models Using Latent Classes and Latent Processes: The R Package lcmm. *Journal of Statistical Software*, 78(2). <https://doi.org/10.18637/jss.v078.i02>
- Proust-Lima, C., Séne, M., Taylor, J. M. G., & Jacqmin-Gadda, H. (2014). Joint latent class models for longitudinal and time-to-event data: a review. *Statistical Methods in Medical Research*, 23(1), 74-90. <https://doi.org/10.1177/0962280212445839>
- Proust-Lima, C., & Taylor, J. M. G. (2009). Development and validation of a dynamic prognostic tool for prostate cancer recurrence using repeated measures of posttreatment PSA: a joint modeling approach. *Biostatistics*, 10(3), 535-549. <https://doi.org/10.1093/biostatistics/kxp009>
- Pruyn, J. F. A., Van Den Borne, H. W., De Reuver, R. S. M., De Boer, M. F., Bosman, L. J., & De Jong, P. C. (1988). The locus of control scale for cancer patients. *Tijdschrift Woor Sociales*

Gezondheidszorg, 66, 404-408.

- Puetz, T. W., & Herring, M. P. (2012). Differential Effects of Exercise on Cancer-Related Fatigue During and Following Treatment: A Meta-Analysis. *American Journal of Preventive Medicine*, 43(2), e1-e24. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2012.04.027>
- Rahe, R. H., & Arthur, R. J. (1978). Life Change and Illness Studies: Past History and Future Directions. *Journal of Human Stress*, 4(1), 3-15. <https://doi.org/10.1080/0097840x.1978.9934972>
- Ranchor, A. V., Wardle, J., Steptoe, A., Henselmans, I., Ormel, J., & Sanderman, R. (2010). The adaptive role of perceived control before and after cancer diagnosis: A prospective study. *Social Science & Medicine*, 70(11), 1825-1831. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2009.10.069>
- Rasch, P., & Burke, R. (1967). The history of kinesiology. Kinesiology and applied anatomy: The science of human movements. *Kinesiology and applied anatomy: The Science of Human movements (3rd ed.)*, 1-17.
- Rascle, N., Aguerre, C., Bruchon-Schweitzer, M., Nuissier, J., Cousson, F., Gilliard, J., & Quintard, B. (1997). Soutien social et santé: adaptation française du questionnaire de soutien social de Sarason, le SSQ. *Les cahiers internationaux de psychologie sociale*, 33, 35-51.
- Rascle, N., Bruchon-Schweitzer, M., & Sarason, I. G. (2005). Short Form of Sarason's Social Support Questionnaire: French Adaptation and Validation. *Psychological Reports*, 97(1), 195-202. <https://doi.org/10.2466/pr0.97.1.195-202>
- Razavi, D., Delvaux, N., Farvacques, C., & Robaye, E. (1990). Screening for Adjustment Disorders and Major Depressive Disorders in Cancer In-Patients. *The British Journal of Psychiatry*, 156(1), 79-83. <https://doi.org/10.1192/bjp.156.1.79>
- Ream, E., Richardson, A., & Alexander-Dann, C. (2002). Facilitating Patients' Coping With Fatigue During Chemotherapy—Pilot Outcomes. *Cancer Nursing*, 25(4), 300.
- Reuter, K., Classen, C. C., Roscoe, J. A., Morrow, G. R., Kirshner, J. J., Rosenbluth, R., ... Spiegel, D. (2005). Association of coping style, pain, age and depression with fatigue in women with primary breast cancer. *Psycho-Oncology*, 15(9), 772-779. <https://doi.org/10.1002/pon.1012>
- Rhoten, D. (1982). *Concept clarification in nursing* (In C. Norris (p. 277-300)). Rockville, MD: Aspen.
- Rich, T. A., Innominato, P., Mormont, M. C., Boerner, J., Iacobelli, S., Jasmin, C., ... Levi, F. (2004). Performance status, global quality of life, fatigue, and appetite loss are correlated with serum TGF α and IL-6 in patients with metastatic colorectal cancer (MCC). *Journal of Clinical Oncology*, 22(14), 735S-735S.
- Robine, J. M., & Cambois, E. (2017). Estimation de l'espérance de vie sans incapacité en France en 2015 et évolution depuis 2004 : impact de la diminution de l'espérance de vie en 2015. *Bulletin d'Epidémiologie Hebdomadaire*, (16-17), 294-300.
- Rocha, F. G., & D'Angelica, M. (2010). Treatment of liver colorectal metastases: Role of laparoscopy, radiofrequency ablation, and microwave coagulation. *Journal of Surgical Oncology*, 102(8), 968-974. <https://doi.org/10.1002/jso.21720>
- Rock, D. L., Meyerowitz, B. E., Maisto, S. A., & Wallston, K. A. (1987). The derivation and validation of six multidimensional health locus of control scale clusters. *Research in Nursing & Health*, 10(3), 185-195. <https://doi.org/10.1002/nur.4770100311>
- Rodgers, J., Martin, C. R., Morse, R. C., Kendell, K., & Verrill, M. (2005). An investigation into the psychometric properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale in patients with breast

- cancer. *Health and Quality of Life Outcomes*, 3(1), 41. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-41>
- Roe, K., Visovatti, M. K., Brooks, T., Baydoun, M., Clark, P., & Barton, D. L. (2016). Use of complementary therapies for side effect management in breast cancer: evidence and rationale. *Breast Cancer Management*, 5(3), 125-138. <https://doi.org/10.2217/bmt-2016-0013>
- Roesch, S. C., Adams, L., Hines, A., Palmores, A., Vyas, P., Tran, C., ... Vaughn, A. A. (2005). Coping with Prostate Cancer: A Meta-Analytic Review. *Journal of Behavioral Medicine*, 28(3), 281-293. <https://doi.org/10.1007/s10865-005-4664-z>
- Rosman, S. (2004). L'expérience de la fatigue chez les malades atteints de cancer, Summary. *Santé Publique*, 16(3), 509-520. <https://doi.org/10.3917/spub.043.0509>
- Rotonda, C., Guillemín, F., Bonnetain, F., Velten, M., & Conroy, T. (2013). Factors Associated With Fatigue After Surgery in Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. *The Oncologist*, 18(4), 467-475. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0300>
- Rotter, J. B. (1966). Generalized expectancies for internal versus external control of reinforcement. *Psychological Monographs: General and Applied*, 80(1), 1-28. <https://doi.org/10.1037/h0092976>
- Rutskij, R., Gaarden, T., Bremnes, R., Dahl, O., Finset, A., Fossa, S. D., ... Dahl, A. A. (2010). A study of coping in long-term testicular cancer survivors. *Psychology, Health & Medicine*, 15(2), 146-158. <https://doi.org/10.1080/13548501003623955>
- Sales, P. M. G., Carvalho, A. F., McIntyre, R. S., Pavlidis, N., & Hyphantis, T. N. (2014). Psychosocial predictors of health outcomes in colorectal cancer: A comprehensive review. *Cancer Treatment Reviews*, 40(6), 800-809. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2014.03.001>
- Saligan, L. N. (2012). A Systematic Review of the Association between Immunogenomic Markers and Cancer-Related Fatigue. *Brain Behavior and Immunity*, 26(6), 830-848.
- Salvo, N., Zeng, L., Zhang, L., Leung, M., Khan, L., Presutti, R., ... Chow, E. (2012). Frequency of Reporting and Predictive Factors for Anxiety and Depression in Patients with Advanced Cancer. *Clinical Oncology*, 24(2), 139-148. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.05.003>
- Sánchez-Jiménez, A., Cantarero-Villanueva, I., Delgado-García, G., Molina-Barea, R., Fernández-Lao, C., Galiano-Castillo, N., & Arroyo-Morales, M. (2015). Physical impairments and quality of life of colorectal cancer survivors: a case-control study. *European Journal of Cancer Care*, 24(5), 642-649. <https://doi.org/10.1111/ecc.12218>
- Sapp, S. G., & Harrod, W. J. (1993). Reliability and Validity of a Brief Version of Levenson's Locus of Control Scale
Reliability and Validity of a Brief Version of Levenson's Locus of Control Scale. *Psychological Reports*, 72(2), 539-550. <https://doi.org/10.2466/pr0.1993.72.2.539>
- Sarason, I. G., Levine, H. M., Basham, R. B., & Sarason, B. R. (1983). Assessing social support: The Social Support Questionnaire. *Journal of Personality and Social Psychology*, 44(1), 127-139. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.44.1.127>
- Sarason, I. G., Sarason, B. R., Shearin, E. N., & Pierce, G. R. (1987). A Brief Measure of Social Support: Practical and Theoretical Implications. *Journal of Social and Personal Relationships*, 4(4), 497-510. <https://doi.org/10.1177/0265407587044007>
- Schmidt, C. E., Bestmann, B., Kuchler, T., Longo, W. E., Rohde, V., & Kremer, B. (2005). Gender differences in quality of life of patients with rectal cancer. A five-year prospective study. *World Journal of Surgery*, 29(12), 1630-1641. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-0067-0>

- Schnur, J. B., Kafer, I., Marcus, C., & Montgomery, G. H. (2008). Hypnosis to manage distress related to medical procedures: a meta-analysis. *Contemporary Hypnosis*, 25(3-4), 114-128. <https://doi.org/10.1002/ch.364>
- Schönberger, M., & Ponsford, J. (2010). The factor structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale in individuals with traumatic brain injury. *Psychiatry Research*, 179(3), 342-349. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.07.003>
- Segal, R. J., Reid, R. D., Courneya, K. S., Malone, S. C., Parliament, M. B., Scott, C. G., ... Wells, G. A. (2003). Resistance Exercise in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 21(9), 1653-1659. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.09.534>
- Segrestan, C., Rascle, N., Cousson-Gélie, F., & Trouette, R. (2006). Segrestan, C., Rascle, N., Cousson-Gélie, F. et Trouette, R. (2006). A cancer specific scale of social support for patients and relatives. Communication présentée au 8ème congrès mondial de Psycho-oncologie. Venice, Italie. Présenté à 8ème congrès mondial de Psycho-oncologie, Venise, Italie.
- Segrestan, C., Rascle, N., Cousson-Gélie, F., & Trouette, R. (2007). Segrestan, C., Rascle, N., Cousson-Gélie, F., & Trouette, R. (2007). Analyse exploratoire du soutien des patients cancéreux et de leurs proches. Abstract of poster presentation, IV Congrès International de Psychologie de la Santé de langue française. Toulouse. Poster presentation présenté à 4ème congrès international de Psychologie de la Santé en langue française, Toulouse.
- Segrestan-Crouzet, C. (2010). *Evolution et différences dans l'ajustement des couples au cancer du sein : rôle des facteurs psychosociaux et influence réciproque des deux membres de la dyade*. Bordeaux 2. Consulté à l'adresse <http://www.theses.fr/2010BOR21729>
- Selye, H. (1952). *The story of adaptation syndrome*. Montréal, Canada : Acta.
- Selye, H. (1956). *The stress of life*. New York : McGraw Hill.
- Selye, H. (1971). *Hormones and resistance* (New York : springer, Vol. 1).
- Serin, D., Dilhuydy, J. M., Romestaing, P., Guiochet, N., Gledhill, J., Bret, P., ... Flinois, A. (2004). Parcours de femmes 2001. *ONCOLOGIE*, 6(7), 494-504. <https://doi.org/10.1007/s10269-004-0121-9>
- Seruga, B., Zhang, H., Bernstein, L. J., & Tannock, I. F. (2008). Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nature Reviews Cancer*, 8(11), 887-899. <https://doi.org/10.1038/nrc2507>
- Servaes, P., Gielissen, M. F. M., Verhagen, S., & Bleijenberg, G. (2006). The course of severe fatigue in disease-free breast cancer patients: a longitudinal study. *Psycho-Oncology*, 16(9), 787-795. <https://doi.org/10.1002/pon.1120>
- Servaes, P., Verhagen, S., & Bleijenberg, G. (2002). Determinants of chronic fatigue in disease-free breast cancer patients: a cross-sectional study. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 13(4), 589-598.
- Servaes, Petra, Verhagen, S., Schreuder, H. W. B., Veth, R. P. H., & Bleijenberg, G. (2003). Fatigue after treatment for malignant and benign bone and soft tissue tumors. *Journal of Pain and Symptom Management*, 26(6), 1113-1122.
- Sherbourne, C. D., & Stewart, A. L. (1991). The MOS social support survey. *Social Science & Medicine*, 32(6), 705-714. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(91\)90150-B](https://doi.org/10.1016/0277-9536(91)90150-B)
- Siefert, M. L. (2010a). Fatigue, pain, and functional status during outpatient chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*, 37(2), E114-123. <https://doi.org/10.1188/10.ONF.114-123>

- Siefert, M. L. (2010b). Fatigue, pain, and functional status during outpatient chemotherapy. *Oncology Nursing Forum*, 37(2), E114-123. <https://doi.org/10.1188/10.ONF.114-123>
- Siegel, K., Lekas, H.-M., & Maheshwari, D. (2012). Causal attributions for fatigue by older adults with advanced cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 44(1), 52-63. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.07.013>
- Singer, S., Kuhnt, S., Götze, H., Hauss, J., Hinz, A., Liebmann, A., ... Schwarz, R. (2009). Hospital anxiety and depression scale cutoff scores for cancer patients in acute care. *British Journal of Cancer*, 100(6), 908-912. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604952>
- Singer, S., Kuhnt, S., Zwerenz, R., Eckert, K., Hofmeister, D., Dietz, A., ... Brown, A. (2011). Age- and sex-standardised prevalence rates of fatigue in a large hospital-based sample of cancer patients. *British Journal of Cancer*, 105(3), 445-451. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.251>
- Skaali, T., Fosså, S. D., Bremnes, R., Dahl, O., Haaland, C. F., Hauge, E. R., ... Dahl, A. A. (2009). Fear of recurrence in long-term testicular cancer survivors. *Psycho-Oncology*, 18(6), 580-588. <https://doi.org/10.1002/pon.1437>
- Smets, E. M. A., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J. C. J. M. (1995). The multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research*, 39(3), 315-325. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-O](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-O)
- Smets, E. M., Garssen, B., Schuster-Uitterhoeve, A. L., & de Haes, J. C. (1993). Fatigue in cancer patients. *British Journal of Cancer*, 68(2), 220-224.
- Smith, A. B., Wright, E. P., Rush, R., Stark, D. P., Velikova, G., & Selby, P. J. (2006). Rasch analysis of the dimensional structure of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psycho-Oncology*, 15(9), 817-827. <https://doi.org/10.1002/pon.1015>
- Smith, Adam B., Selby, P. J., Velikova, G., Stark, D., Wright, E. P., Gould, A., & Cull, A. (2002). Factor analysis of the Hospital Anxiety and Depression Scale from a large cancer population. *Psychology and Psychotherapy: Theory, Research and Practice*, 75(2), 165-176. <https://doi.org/10.1348/147608302169625>
- Snaith, R. P. (2003). The Hospital Anxiety And Depression Scale. *Health and Quality of Life Outcomes*, 1, 29. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-1-29>
- Soares, L. G. L. (2003). Poor Social Conditions, Criminality and Urban Violence: Unmentioned Barriers for Effective Cancer Pain Control at the End of Life - Journal of Pain and Symptom Management. *Journal of Pain & Symptom Management*, 26(2), 693-695.
- Soltow, D., Given, B. A., & Given, C. W. (2010). Relationship Between Age and Symptoms of Pain and Fatigue in Adults Undergoing Treatment for Cancer. *Cancer Nursing*, 33(4), 296. <https://doi.org/10.1097/NCC.0b013e3181ce5a1a>
- Spencer, R., Nilsson, M., Wright, A., Pirl, W., & Prigerson, H. (2010). Anxiety disorders in advanced cancer patients. *Cancer*, 116(7), 1810-1819. <https://doi.org/10.1002/cncr.24954>
- Spiegel, D., & Blood, J. R. (1983). Group therapy and hypnosis reduce metastatic breast carcinoma pain. *Psychosomatic Medicine*, 45(4), 333-339.
- Spielberger, C. D. (1983). State trait anxiety inventory: A comprehensive bibliography (1983). Palo Alto.
- Stanton, A. L., Danoff-burg, S., & Huggins, M. E. (2002). The first year after breast cancer diagnosis: hope and coping strategies as predictors of adjustment. *Psycho-Oncology*, 11(2), 93-102. <https://doi.org/10.1002/pon.574>

- Stark, D. P. H., & House, A. (2000). Anxiety in cancer patients. *British Journal of Cancer*, 83(10), 1261-1267. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1405>
- Stiegelis, H. E., Ranchor, A. V., & Sanderman, R. (2004). Psychological functioning in cancer patients treated with radiotherapy. *Patient Education and Counseling*, 52(2), 131-141. [https://doi.org/10.1016/S0738-3991\(03\)00021-1](https://doi.org/10.1016/S0738-3991(03)00021-1)
- Stone, P., Richards, M., A'Hern, R., & Hardy, J. (2001). Fatigue in patients with cancers of the breast or prostate undergoing radical radiotherapy. *Journal of Pain and Symptom Management*, 22(6), 1007-1015.
- Stone, P., Richardson, A., Ream, E., Smith, A. G., Kerr, D. J., & Kearney, N. (2000). Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. Cancer Fatigue Forum. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 11(8), 971-975.
- Streeter, C. L., & Franklin, C. (1992). Defining and Measuring Social Support: Guidelines for Social Work Practitioners. *Research on Social Work Practice*, 2(1), 81-98. <https://doi.org/10.1177/104973159200200107>
- Sullivan, M. J., & D'Eon, J. L. (1990). Relation between catastrophizing and depression in chronic pain patients. *Journal of Abnormal Psychology*, 99(3), 260-263. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.99.3.260>
- Swendsen, J., & Blatier, C. (1996). *Psychopathologie et modèles cognitivo-comportementaux: Les recherches récentes*. Grenoble: Presses Universitaires de Grenoble.
- Tang, S. T., Li, C.-Y., & Chen, C. C.-H. (2008). Trajectory and determinants of the quality of life of family caregivers of terminally ill cancer patients in Taiwan. *Quality of Life Research*, 17(3), 387-395. <https://doi.org/10.1007/s11136-008-9316-7>
- Tennen, H., Affleck, G., Armeli, S., & Carney, M. A. (2000). A daily process approach to coping: Linking theory, research, and practice. *American Psychologist*, 55(6), 626.
- Thong, M., Mols, F., Poll-Franse, L., A G Sprangers, M., C D van der Rijt, C., M Barsevick, A., ... Husson, O. (2017). Identifying the subtypes of cancer-related fatigue: results from the population-based PROFILES registry. *Journal of cancer survivorship : research and practice*. <https://doi.org/10.1007/s11764-017-0641-0>
- Thong, M. S. Y., Mols, F., van de Poll-Franse, L. V., Sprangers, M. A. G., van der Rijt, C. C. D., Barsevick, A. M., ... Husson, O. (2017). Identifying the subtypes of cancer-related fatigue: results from the population-based PROFILES registry. *Journal of Cancer Survivorship: Research and Practice*. <https://doi.org/10.1007/s11764-017-0641-0>
- Tian, L., Lu, H. J., Lin, L., & Hu, Y. (2016). Effects of aerobic exercise on cancer-related fatigue: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Supportive Care in Cancer*, 24(2), 969-983. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2953-9>
- Tomlinson, D., Diorio, C., Beyene, J., & Sung, L. (2014). Effect of Exercise on Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 93(8), 675. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000083>
- Touraine, C., Jacot, W., Gourgou, S., Carayol, M., Ninot, G., Senesse, P., ... Bascoul-Mollevi, C. (2018). Impact d'un programme d'activité physique et de conseil diététique sur la qualité de vie relative à la santé de femmes atteintes de cancer du sein non métastatique sous traitement adjuvant. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 66, S174. <https://doi.org/10.1016/j.respe.2018.03.294>

- Tubiana, M. (1920-2013). (1997). *La prévention des cancers : un exposé pour comprendre, un essai pour réfléchir / Maurice Toubiana*. Flammarion. [Paris]. Consulté à l'adresse <http://documentation.unicaen.fr/Default/doc/FLORA/109716/la-prevention-des-cancers-un-expose-pour-comprendre-un-essai-pour-reflechir-maurice-toubiana>
- Tung, H.-Y., Chao, T.-B., Lin, Y.-H., Wu, S.-F., Lee, H.-Y., Ching, C.-Y., ... Lin, T.-J. (2016a). Depression, Fatigue, and QoL in Colorectal Cancer Patients During and After Treatment. *Western Journal of Nursing Research*, 38(7), 893-908. <https://doi.org/10.1177/0193945916630256>
- Tung, H.-Y., Chao, T.-B., Lin, Y.-H., Wu, S.-F., Lee, H.-Y., Ching, C.-Y., ... Lin, T.-J. (2016b). Depression, fatigue, and QoL in colorectal cancer patients during and after treatment. *Western Journal of Nursing Research*, 38(7), 893-908. <https://doi.org/10.1177/0193945916630256>
- Tung, H.-Y., Chao, T.-B., Lin, Y.-H., Wu, S.-F., Lee, H.-Y., Ching, C.-Y., ... Lin, T.-J. (2016c). Depression, Fatigue, and QoL in Colorectal Cancer Patients During and After Treatment. *Western Journal of Nursing Research*, 38(7), 893-908. <https://doi.org/10.1177/0193945916630256>
- Van Sonderen, E. van, Sanderma, R., & Coyne, J. C. (2013). Ineffectiveness of Reverse Wording of Questionnaire Items: Let's Learn from Cows in the Rain. *PLOS ONE*, 8(7), e68967. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068967>
- Vardy, J., Dhillon, H. M., Pond, G. R., Rourke, S. B., Xu, W., Dodd, A., ... Tannock, I. F. (2014a). Cognitive function and fatigue after diagnosis of colorectal cancer. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 25(12), 2404-2412. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu448>
- Vardy, J., Dhillon, H. M., Pond, G. R., Rourke, S. B., Xu, W., Dodd, A., ... Tannock, I. F. (2014b). Cognitive function and fatigue after diagnosis of colorectal cancer. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 25(12), 2404-2412. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu448>
- Vaux, A. (1988). *Social support: Theory, research, and intervention*. New York, NY, England: Praeger Publishers.
- Ventafridda, V., De Conno, F., Ripamonti, C., Gamba, A., & Tamburini, M. (1990). Quality-of-life assessment during a palliative care programme. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 1(6), 415-420.
- Verbeke, G., & Lesaffre, E. (1996). A Linear Mixed-Effects Model with Heterogeneity in the Random-Effects Population. *Journal of the American Statistical Association*, 91(433), 217-221. <https://doi.org/10.1080/01621459.1996.10476679>
- Vitaliano, P. P., Russo, J., Carr, J. E., Maiuro, R. D., & Becker, J. (1985). The Ways of Coping Checklist: Revision and Psychometric Properties. *Multivariate Behavioral Research*, 20(1), 3-26. https://doi.org/10.1207/s15327906mbr2001_1
- Vodermaier, A., Linden, W., MacKenzie, R., Greig, D., & Marshall, C. (2011). Disease stage predicts post-diagnosis anxiety and depression only in some types of cancer. *British Journal of Cancer*. Consulté à l'adresse <https://www.nature.com/articles/bjc2011503>
- Vodermaier, A., Linden, W., & Siu, C. (2009). Screening for emotional distress in cancer patients: a systematic review of assessment instruments. *Journal of the National Cancer Institute*, 101(21), 1464-1488. <https://doi.org/10.1093/jnci/djp336>
- Wagland, R., Richardson, A., Armes, J., Hankins, M., Lennan, E., & Griffiths, P. (2015). Treatment-

- related problems experienced by cancer patients undergoing chemotherapy: a scoping review. *European Journal of Cancer Care*, 24(5), 605-617. <https://doi.org/10.1111/ecc.12246>
- Wagner, L. I., & Cella, D. (2004). Fatigue and cancer: causes, prevalence and treatment approaches. *British Journal of Cancer*, 91(5), 822-828. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602012>
- Walker, J., Postma, K., McHugh, G., S., Rush, R., Coyle, B., Strong, V., & Sharpe, M. (2007). Performance of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool for major depressive disorder in cancer patients. *Journal of Psychosomatic Research*, 63(1), 83-91. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.01.009>
- Wallston, K. A., Stein, M. J., & Smith, C. A. (1994). Form C of the MHLC Scales: A Condition-Specific Measure of Locus of Control. *Journal of Personality Assessment*, 63(3), 534-553. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6303_10
- Wallston, K. A., Strudler Wallston, B., & DeVellis, R. (1978). Development of the Multidimensional Health Locus of Control (MHLC) Scales. *Health Education Monographs*, 6(1), 160-170. <https://doi.org/10.1177/109019817800600107>
- Wang, X. S., Zhao, F., Fisch, M. J., O'Mara, A. M., Cella, D., Mendoza, T. R., & Cleeland, C. S. (2014a). Prevalence and Characteristics of Moderate To Severe Fatigue. *Cancer*, 120(3), 425-432. <https://doi.org/10.1002/cncr.28434>
- Wang, X. S., Zhao, F., Fisch, M. J., O'Mara, A. M., Cella, D., Mendoza, T. R., & Cleeland, C. S. (2014b). Prevalence and characteristics of moderate to severe fatigue: a multicenter study in cancer patients and survivors. *Cancer*, 120(3), 425-432. <https://doi.org/10.1002/cncr.28434>
- Watson, M., Pruyn, J., Greer, S., & van den Borne, B. (1990). Locus of control and adjustment to cancer. *Psychological Reports*, 66(1), 39-48. <https://doi.org/10.2466/pr0.1990.66.1.39>
- What Is Colorectal Cancer? (s. d.). Consulté 23 juillet 2018, à l'adresse <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/what-is-colorectal-cancer.html>
- Whisenant, M., Wong, B., Mitchell, S. A., Beck, S. L., & Mooney, K. (2017). Distinct Trajectories of Fatigue and Sleep Disturbance in Women Receiving Chemotherapy for Breast Cancer. *Oncology Nursing Forum*, 44(6), 739-750. <https://doi.org/10.1188/17.ONF.739-750>
- Winningham, M., & Barton-Burke, M. (2000). *Fatigue in cancer: A multidimensional approach*. Sudbury, MA: Jones and Bartlett.
- Winningham, M., Nail, L., Burke, M., Brophy, L., Cimprich, B., Jones, L., & et al. (1994). Fatigue and the cancer experience: The state of the knowledge. *Oncology Nursing Forum*, 21, 23-36.
- Winters-Stone, K. M., Bennett, J. A., Nail, L., & Schwartz, A. (2008). Strength, physical activity, and age predict fatigue in older breast cancer survivors. *Oncology Nursing Forum*, 35(5), 815-821. <https://doi.org/10.1188/08.ONF.815-821>
- Woo, B., Dibble, S. L., Piper, B. F., Keating, S. B., & Weiss, M. C. (1998). Differences in fatigue by treatment methods in women with breast cancer. *Oncology Nursing Forum*, 25(5), 915-920.
- Wu, H.-S., & McSweeney, M. (2007). Cancer-related fatigue: "It's so much more than just being tired". *European Journal of Oncology Nursing*, 11(2), 117-125. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2006.04.037>
- Yamaguchi, K., Ando, M., Ooki, A., Beier, F., Guenther, S., von Hohnhorst, P., & Van Cutsem, E. (2017). Quality of Life Analysis in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Treated With First-Line Cetuximab Plus Chemotherapy. *Clinical Colorectal Cancer*, 16(2),

e29-e37. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.07.017>

- Yellen, S. B., Cella, D. F., Webster, K., Blendowski, C., & Kaplan, E. (1997). Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *Journal of Pain and Symptom Management*, 13(2), 63-74.
- Yennurajalingam, S., Palmer, J. L., Zhang, T., Poulter, V., & Bruera, E. (2008). Association between fatigue and other cancer-related symptoms in patients with advanced cancer. *Supportive Care in Cancer*, 16(10), 1125-1130. <https://doi.org/10.1007/s00520-008-0466-5>
- Yennurajalingam, S., Tayjasanant, S., Balachandran, D., Padhye, N. S., Williams, J. L., Liu, D. D., ... Bruera, E. (2016). Association between daytime activity, fatigue, sleep, anxiety, depression, and symptom burden in advanced cancer patients: A preliminary report. *Journal of Palliative Medicine*, 19(8), 849-856. <https://doi.org/10.1089/jpm.2015.0276>
- Zacharakis, M., Xynos, I. D., Lazaris, A., Smaro, T., Kosmas, C., Dokou, A., ... Tsavaris, N. (2010). Predictors of Survival in Stage IV Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Research*, 30(2), 653-660.
- Zenger, M., Lehmann-Laue, A., Stolzenburg, J.-U., Schwalenberg, T., Ried, A., & Hinz, A. (2010). The relationship of quality of life and distress in prostate cancer patients compared to the general population. *GMS Psycho-Social-Medicine*, 7.
- Zhou, Y., Gu, X., Wen, F., Chen, J., Wei, W., Zhang, Z.-H., ... Xie, L. (2016). Association of KRAS gene mutations with depression in older metastatic colorectal cancer patients. *International Psychogeriatrics*, 28(12), 2019-2028. <https://doi.org/10.1017/S1041610216001125>
- Zhu, L., Ranchor, A. V., van der Lee, M., Garssen, B., Sanderman, R., & Schroevers, M. J. (2016). Subtypes of depression in cancer patients: an empirically driven approach. *Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 24(3), 1387-1396. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2919-y>
- Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370.
- Zimet, G., Dahlem, N. W., Zimet, S. G., & Farlay, G. K. (1988). The Multidimensional Scale of Perceived Social Support: Journal of Personality Assessment: Vol 52, No 1. *Journal of Personality Assessment*, 52(1), 30-41. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa5201_2

Annexes

Annexe A : Accord du Comité de Protection des Personnes (CPP)

COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES SUD MÉDITERRANÉE I

Président
Professeur Yves JAMMES

Marseille, le 21 avril 2015

Madame Louise BAUSSARD
Institut Régional du Cancer
Montpellier

Madame,

Votre courrier ainsi que les documents que vous nous avez transmis ont retenu toute l'attention de notre Comité.

La recherche intitulée : « Etude des trajectoires de fatigue chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique - influence des déterminants psychosociaux » dont vous êtes l'investigateur ne relève pas, selon la législation française, de l'avis délibératif d'un Comité de Protection des Personnes.

Néanmoins, elle est manifestement intéressante et en outre ne soulève aucun problème particulier.

En ce qui vous concerne nous vous donnons un avis favorable consultatif car cette recherche présente toutes les garanties d'un point de vue éthique.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'assurance de mes salutations distinguées.


Professeur Yves JAMMES

Hôpital Sainte Marguerite
270 Bd Sainte-Marguerite - 13274 MARSEILLE Cedex 9
Tél : 04 91 74 42 56 - Fax : 04 91 74 42 25 - E-mail : cpp@hopital-stm.fr
Site Internet : <http://www.cppsudsudmediterranee.fr>

Annexe B : Accord du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche (CCTIRS)



MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

Délégation générale de la recherche et de l'innovation

**Comité consultatif sur le traitement de l'information
en matière de recherche dans le domaine de la santé**

Dossier n° 15 603bis	
Intitulé de la demande : Comment prévenir la fatigue de patients suivis en chimiothérapie pour un cancer colorectal métastatique ?	
Demandeur :	Institut Régional du Cancer – VAL D4Aurelle (ICM) Monsieur Jacques DOMMERGUE 208 rue des Apothicaires 34298 MONTPELLIER Cedex 5
Responsable :	Florence CONSSON-GÉLIE
Dossier reçu le :	9 juin 2015
Dossier examiné le :	9 juillet 2015
Avis du Comité consultatif : Avis favorable	

Fait à Paris, le 16 juillet 2015

Le Président du Comité consultatif
Jean-Louis SERRE



Le Vice-Président délégué

Madame Louise BAUSSARD
CHARGE DE MISSION
INSTITUT REGIONAL DU CANCER -
MONTPELLIER
208 AVENUE DES APOTHICAIRES
34298 - MONTPELLIER CEDEX 5

Paris, le

N/Réf. : MMS/VCS/AR161219

30 DEC. 2015

Objet : NOTIFICATION D'AUTORISATION

Décision DR-2015-730 autorisant l'INSTITUT REGIONAL DU CANCER DE MONTPELLIER à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité une étude portant sur la fatigue de patients suivis en chimiothérapie pour un cancer colorectal métastatique. (Demande d'autorisation n° 1825290)

Madame,

Vous avez saisi notre Commission d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel ayant pour finalité :

**ÉTUDE PORTANT SUR LA FATIGUE DE PATIENTS SUIVIS EN CHIMIOThERAPIE
POUR UN CANCER COLORECTAL MÉTASTATIQUE**

Cette étude, bénéficiant d'un avis favorable du CCTIRS a pour objectifs principaux d'identifier les trajectoires de fatigue de patients atteints de cancer colorectal, suivant un traitement chimio thérapeutique de 3^{ème} ligne et d'identifier les déterminants psycho-sociaux pouvant influencer le niveau de fatigue. Elle vise à inclure environ 300 personnes majeures prises en charge au sein de l'Institut du Cancer de Montpellier, de l'Institut sainte-Catherine d'Avignon et du Centre Hospitalier régional de Perpignan.

Ce traitement relève de la procédure des articles 54 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

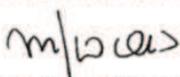
Les services de notre Commission ont étudié les conditions définies dans le dossier de formalités préalables déposé à l'appui de cette demande et notamment celles relatives à l'exercice effectif des droits des participants à l'étude.

En application de l'article 6-5° de la loi du 6 janvier 1978 modifiée, les données traitées ne peuvent être conservées pour une durée illimitée. Elles doivent être conservées pendant une durée précise, déterminée et en adéquation avec les finalités du traitement. En l'espèce, une conservation d'une durée maximale de 15 ans apparaît pertinente.

Après avoir examiné les catégories de données traitées et les destinataires, je vous rappelle que conformément au 3^{ème} alinéa de l'article 55, la présentation des résultats du traitement de données ne peut, en aucun cas, permettre l'identification directe ou indirecte des personnes concernées.

En application des articles 15 et 69 de la loi précitée et de la délibération n° 2009-674 du 26 novembre 2009 portant délégation d'attributions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué, j'autorise la mise en œuvre de ce traitement.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.


Marie-France MAZARS

PROTOCOLE TR-FATIGUE

NOTE D'INFORMATION AUX PATIENTS

→ COMMENT PREVENIR LA FATIGUE DE PATIENTS SUIVIS EN CHIMIOThERAPIE POUR UN CANCER COLORECTAL METASTATIQUE ?

Madame, Monsieur,

Ce document décrit l'étude pour laquelle votre participation est sollicitée et précise vos droits et notre responsabilité à votre égard.

- Objectif de l'étude

Vous allez être traité(e) pour un cancer. Nous vous proposons de participer à une recherche, qui a pour but d'évaluer votre niveau de fatigue au cours du traitement chimio thérapeutique et l'influence de certains facteurs psychologiques tels que la dépression, l'anxiété ou le soutien social.

- Déroulement de l'étude

Si vous acceptez de participer à cette étude, nous vous proposerons de remplir une série de questionnaires évaluant votre fatigue, votre état de santé ainsi que le contrôle que vous pensez avoir sur votre maladie ou encore le soutien social que vous recevez. Vous remplierez ces mêmes questionnaires au début du traitement. Durant vos cures de chimiothérapie, environ toutes les deux semaines, vous pourrez indiquer votre niveau de fatigue sur une réglette visuelle (5 minutes). Cela permettra d'avoir un suivi régulier de votre fatigue et de votre état émotionnel. Cette étude est donc très peu coûteuse en temps et ne devrait en aucun cas vous gêner.

- Durée de l'étude et nombre de patients prévus

La durée de l'étude, incluant le temps de recrutement et l'analyse des données, est d'environ 2 ans. Cependant, la durée de votre participation à l'étude dans sa totalité est de maximum 6 mois selon la durée de votre traitement. Cette étude s'adressera à 300 personnes de l'institut du Cancer de Montpellier, du CHRU Saint-Eloi, ainsi que des centres hospitaliers de Perpignan et d'Avignon.

- Bénéfices attendus et contraintes liées à l'étude

La participation à cette étude peut avoir un impact positif sur votre qualité de vie, en diminuant les niveaux d'anxiété et de stress. Participer à cette étude nécessite que vous acceptiez le principe de remplissage régulier de questionnaires.

- Participation à l'étude

Rien ne vous oblige à entrer dans cette étude. Nous souhaitons insister sur le fait que votre refus ne modifiera en rien les relations de confiance que vous entretenez avec votre équipe médicale. Si vous acceptez de participer à cette étude, il vous est possible d'en sortir à tout moment, sans justification, et sans que cela interrompe les relations normales que vous avez avec votre équipe soignante. De la même façon, le médecin investigateur peut décider de l'arrêt de votre participation, si votre participation à l'étude ne vous satisfait pas ou si l'étude est interrompue.

À l'issue de la recherche, vous serez informé(e) des résultats globaux de cette recherche, si vous le souhaitez, quand ils seront disponibles.

- Confidentialité

Si vous acceptez de participer à cette étude, toutes les données vous concernant resteront confidentielles. Seules les personnes responsables du projet seront autorisées à prendre connaissance des résultats des questionnaires. Les questionnaires sont dénominalisés (c'est-à-dire que les noms seront retirés) avant d'être saisis par un/e assistant/e de recherche.

Conformément aux dispositions de loi n°2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel et modifiant la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification. Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

- Protection des personnes se prêtant à une étude de recherche biomédicale

Seules les personnes responsables de ce projet seront autorisées à accéder aux données. Toutes les personnes impliquées dans ce projet sont tenues au secret professionnel.

Toutes les dispositions ont été prises pour respecter vos droits et votre protection conformément à la loi n°2004-806 du 9 Aout 2004 relative à la politique de santé publique (article 88).

Cette étude *a reçu* un avis *favorable* du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé le 01 juillet 2015 et l'autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés le 01 juillet 2015

Lorsque les données de l'étude auront été analysées, vous pourrez y avoir accès sur simple demande.

CONSENTEMENT DU PATIENT

1. J'ai bien pris connaissance de cette note d'information

Oui Non

2. Compte tenu des informations qui m'ont été fournies, j'accepte librement et volontairement de participer à cette étude.

J'accepte Je refuse

Nom du signataire :

Fonction l'habilitant à signer :

Date :

Signature :

Annexe E : Cahier du suivi type pour un patient inclus dans l'étude

PROTOCOLE TR-FATIGUE

**ETUDE DES TRAJECTOIRES DE FATIGUE DE PATIENTS SUIVIS EN CHIMIOThERAPIE
POUR UN CANCER COLORECTAL : INFLUENCE DES DETERMINANTS
PSYCHOSOCIAUX
TR-FATIGUE**

ADMINISTRATIF

Nom de l'investigateur :

Pr. Florence Cousson-Gélie

Pôle prévention Epidaure
ICM – Directrice Scientifique Epidaure
208, rue des Apothicaires
34298 Montpellier cedex 05 - France
Tel : 04 67 61 30 00
Email : epidaure@icm.unicancer.fr

Louise Baussard

Pôle prévention Epidaure
ICM – Doctorante
208, rue des Apothicaires
34298 Montpellier cedex 05 – France
Tel : 04 67 61 **37 09**
Email : louise.baussard@icm.unicancer.fr

V0 : VISITE D'INCLUSION
(Consultation oncologue avant 1^{ère} cure/début cycle)

Date de la visite : ___/___/___

VERIFICATION DES CRITERES D'ELIGIBILITE

Item	CRITERES D'INCLUSION	OUI	NON
1	Patient adulte (\geq 18 ans), sans limite d'âge		
2	Cancer colorectal métastatique		
3	En traitement chimio j-1 j-15		
4	Chimio Intraveineuse \pm toutes les 2 semaines		
5	Patient informé de l'étude et ayant signé le consentement de participation		
6	Patient sachant lire et écrire français		

Item	CRITERES DE NON INCLUSION	OUI	NON
1	Traitement radiothérapie		
3	Troubles psychologiques avérés		
4	Présence de métastases cérébrales		
6	Refus de participer à l'étude		

DONNEES DEMOGRAPHIQUES

- Sexe : masculin féminin
- DDN : ___/___/___
- Quelle est votre situation familiale ?
 - Célibataire
 - Concubinage
 - Pacsé(e)/Marié(e)
 - Veuf (veuve)
- Combien d'enfant avez-vous ? _____
- Quel est le diplôme le plus élevé que vous ayez obtenu ?
 - Aucun
 - Certificat d'études primaires (CEP)
 - BEPC
 - CAP, BEP ou équivalent
 - Bac, brevet supérieur, brevet professionnel
 - Diplôme de niveau Bac + 2 (DUT, BTS, DEUG, autres)
 - Diplôme de niveau Bac + 3 ou supérieur
 - Je ne sais pas
- Dans quelle catégorie socio-professionnelle vous situez-vous ?
 - Agriculteurs exploitants
 - Artisans, commerçants et chefs d'entreprise
 - Cadres et professions intellectuelles supérieures
 - Professions intermédiaires
 - Employés
 - Ouvriers
- Quelle est votre situation ?
 - À la retraite (ou en pré-retraite, retiré(e) des affaires)
 - Femme au foyer
 - À la recherche d'un emploi
 - En incapacité professionnelle pour raison médicale (invalidité, AAH)
 - En formation non rémunérée (étudiant(e), stagiaire...)
 - Dans une autre situation
- Quel est votre statut tabagique ?
 - Non-fumeur(se)
 - Ex-fumeur(se)
 - Fumeur(se)

EXAMEN CLINIQUE

- poids habituel : ___
- poids actuel : ___
- taille : ___
- score OMS (0 à 4) : ___

ANTECEDENTS MEDICAUX, SYMPTOMES ET TRAITEMENTS EN COURS

- Antécédent oncologique familial (1er degré) : OUI NON

Si OUI, préciser : _____

- Indiquer si autres pathologies : diabète, insuffisance rénale, etc

DESCRIPTION DES CARACTERISTIQUES TUMORALES

Histologie et caractéristiques tumorales pour les primitifs connus et les métastases éventuelles

1). HISTOIRE ONCOLOGIQUE INITIALE

Date du diagnostic histologique (biopsie ou chirurgie) du cancer primitif: ___ / ___ / ___

Type histologique du cancer primitif :

Adénocarcinome

Autre : _____

Stade TNM initial :

- T : 1 2 3 4 Tx

- N : 0 1 2 3 Nx

- M : 0 1 Mx

Apparition / progression de **métastases** : nombre : ___

- site(s) métastatique(s) : Ganglionnaire(s)
 - Hépatique(s)
 - Pulmonaire(s) ou pleurale(s)
 - Osseuse(s)
 - Péritonéale(s)
 - Autre : _____

Nombre de chirurgies : ___

Si ≥ 1 : sur la tumeur primitive ganglionnaire sur une métastase NA

Nombre de séances de radiothérapie : __ __

Si ≥ 1 : sur la tumeur primitive ganglionnaire sur une métastase NA (*plusieurs possibles*)

Nombre de cures de chimiothérapie : __ __

Molécules reçues (*plusieurs possibles*) : (*même menus déroulants par organe que traitement initial*)

Nombre de lignes de thérapies ciblées : __ __

Molécules reçues (*plusieurs possibles*) : (*même menus déroulants par organe que traitement initial*)

Nombre de lignes d'immunothérapie: __ __

Molécules reçues (*plusieurs possibles*) : (*même menus déroulants par organe que traitement initial*)

DECISION THERAPEUTIQUE

Décisions ligne chimiothérapie :

1^{ère}

2^{ème}

3^{ème}

autres

Molécules : _____

Nombre de cures prévues : __ __

V1 : Visite début traitement cycle 1 (mois 1, jour 1)

Date de la visite : ___/___/___

A VERIFIER AVANT INCLUSION

- VERIFICATION DES CRITERES D'ELIGIBILITE
- DONNEES MEDICALES COMPLETES (à demander au médecin si besoin complément)
- RECUPERER ou faire signer LE CONSENTEMENT ECLAIRE
-

Date du consentement éclairé : ___/___/___

EXAMEN CLINIQUE

- poids actuel : ___
- score OMS (0 à 5) : ___

Données médicales :

Polynucléaires neutrophiles : _____

Plaquettes : _____

Hémoglobine : _____

Anémie : 1, 2, 3, 4

Asthénie : 1, 2, 3, 4

Toxicités : 1, 2, 3, 4

Transfusion : OUI, NON

Facteurs de croissance : OUI, NON

QUESTIONNAIRES

Date :

___ / ___ / ___

- Evaluation de la Fatigue : Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)
- fait : OUI NON ; si NON pourquoi : _____
- Evaluation de l'anxiété-dépression : Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- fait : OUI NON ; si NON pourquoi : _____
- Evaluation du contrôle : Cancer Locus of Control Scale (CLCS)
- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi : _____
- Evaluation des stratégies de coping : Ways of Coping Checklist (WCC-21)
- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi : _____
- Evaluation du soutien social : Questionnaire de Soutien Social associé au Cancer (QSSC)
- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi : _____
- Evaluation de la fatigue quotidienne : Echelle Quotidienne de Fatigue associée au Cancer (EQFC)
 - ✓ « je suis fatigué » _____/10
 - ✓ « je manque d'énergie » _____/10
 - ✓ « je ressens de la lassitude » _____/10
- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi : _____

V2 : Visite cycle 1 (Mois 1, jour 15)

Date de la visite : ___/___/___

EXAMEN CLINIQUE

- Poids actuel : ___
- score OMS (0 à 4)

Données médicales :

Polynucléaires neutrophiles : _____

Plaquettes : _____

Hémoglobine : _____

Anémie : 1, 2, 3, 4

Asthénie : 1, 2, 3, 4

Toxicités : 1, 2, 3, 4

Transfusion : OUI, NON

Facteurs de croissance : OUI, NON

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage :

___/___/___

- Evaluation de la fatigue quotidienne : Echelle Quotidienne de Fatigue associée au Cancer (EQFC)

✓ « je suis fatigué » _____/10

✓ « je manque d'énergie » _____/10

✓ « je ressens de la lassitude » _____/10

- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi ? _____

V3 : Visite cycle 2 (Mois 2, jour 1)

Date de la visite : ___/___/___

EXAMEN CLINIQUE

- Poids actuel : ___
- score OMS (0 à 4)

Données médicales :

Polynucléaires neutrophiles : _____

Plaquettes : _____

Hémoglobine : _____

Anémie : 1, 2, 3, 4

Asthénie : 1, 2, 3, 4

Toxicités : 1, 2, 3, 4

Transfusion : OUI, NON

Facteurs de croissance : OUI, NON

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage :

___ / ___ / ___

- Evaluation de la fatigue quotidienne : Echelle Quotidienne de Fatigue associée au Cancer (EQFC)

- | | |
|----------------------------------|--------|
| ✓ « je suis fatigué » | ___/10 |
| ✓ « je manque d'énergie » | ___/10 |
| ✓ « je ressens de la lassitude » | ___/10 |

- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi ? _____

V4 : Visite cycle 2 (Mois 2, jour 15)

Attention car si le patient est évalué toutes les 4 cures, alors V4 suit V6
(plusieurs questionnaires)

Date de la visite : ___/___/___

EXAMEN CLINIQUE

- Poids actuel : ___
- score OMS (0 à 4)

Données médicales :

Polynucléaires neutrophiles : _____

Plaquettes : _____

Hémoglobine : _____

Anémie : 1, 2, 3, 4

Asthénie : 1, 2, 3, 4

Toxicités : 1, 2, 3, 4

Transfusion : OUI, NON

Facteurs de croissance : OUI, NON

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage :

___/___/___

- Evaluation de la fatigue quotidienne : Echelle Quotidienne de Fatigue associée au Cancer (EQFC)

- | | | |
|---|--------------------------------|--------|
| ✓ | « je suis fatigué » | ___/10 |
| ✓ | « je manque d'énergie » | ___/10 |
| ✓ | « je ressens de la lassitude » | ___/10 |

- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi ? _____

+ **Questionnaire T4-T6 (MFI, HADS, WCC) si évaluation**

V5 : Visite cycle 3 (Mois 3, jour 1)

Date de la visite : ___/___/___

EXAMEN CLINIQUE

- Poids actuel : ___
- score OMS (0 à 4)

Données médicales :

Polynucléaires neutrophiles : _____

Plaquettes : _____

Hémoglobine : _____

Anémie : 1, 2, 3, 4

Asthénie : 1, 2, 3, 4

Toxicités : 1, 2, 3, 4

Transfusion : OUI, NON

Facteurs de croissance : OUI, NON

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage :

___/___/___

- Evaluation de la fatigue quotidienne : Echelle Quotidienne de Fatigue associée au Cancer (EQFC)

✓ « je suis fatigué » _____/10

✓ « je manque d'énergie » _____/10

✓ « je ressens de la lassitude » _____/10

- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi ? _____

V6 : Visite cycle 3 (Mois 3, jour 15)

Visite de milieu de cycle (évolution, progression, changement de ligne ?)

Date de la visite : ___/___/___

EXAMEN CLINIQUE

- Poids actuel : ___
- score OMS (0 à 5)

Données médicales :

- Polynucléaires neutrophiles : _____
- Plaquettes : _____
- Hémoglobine : _____
- Anémie : 1, 2, 3, 4

Asthénie : 1, 2, 3, 4

Toxicités : 1, 2, 3, 4

Transfusion : OUI, NON

Facteurs de croissance : OUI, NON

Décisions médicales :

Progression/évolution : OUI, NON

- Poursuite du traitement : OUI, NON
- Changement de ligne : OUI, NON
- Arrêt du cycle : OUI, NON
- sortie d'étude : OUI, NON

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage des questionnaires :

___/___/___

ATTENTION pas ces trois questionnaires si rempli en V4/ faire que EVA

- Evaluation de la Fatigue : Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)
- fait : OUI NON ; si NON pourquoi : _____
- Evaluation de l'anxiété-dépression : Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- fait : OUI NON ; si NON pourquoi : _____
- Evaluation des stratégies de coping : Ways of Coping Checklist (WCC-21)
- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi : _____
- Evaluation de la fatigue quotidienne : Echelle Quotidienne de Fatigue associée au Cancer (EQFC)

- ✓ « je suis fatigué » _____/10
- ✓ « je manque d'énergie » _____/10
- ✓ « je ressens de la lassitude » _____/10

- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi : _____

COMPLICATIONS DES TRAITEMENTS

Complication(s) de la chimiothérapie : OUI NON

Si OUI, nature de la / des complications (*plusieurs possibles*) :

Toxicité OUI NON ; Si OUI, grade 1 2 3 4

Autre : OUI NON ; Si OUI, date : __ / __ / __ ; préciser : _____

V7 : Visite Cycle 4 (Mois 4, jour 1)

Date de la visite : ___/___/___

EXAMEN CLINIQUE

- Poids actuel : ___
- score OMS (0 à 4)

Données médicales :

Polynucléaires neutrophiles : _____

Plaquettes : _____

Hémoglobine : _____

Anémie : 1, 2, 3, 4

Asthénie : 1, 2, 3, 4

Toxicités : 1, 2, 3, 4

Transfusion : OUI, NON

Facteurs de croissance : OUI, NON

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage :

___/___/___

- Evaluation de la fatigue quotidienne : Echelle Quotidienne de Fatigue associée au Cancer (EQFC)

✓ « je suis fatigué » _____/10

✓ « je manque d'énergie » _____/10

✓ « je ressens de la lassitude » _____/10

- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi ? _____

V8 : Visite Cycle 4 (Mois 4, jour 15)

Attention car si le patient est évalué toutes les 4 cures, alors V8 suit V6
(plusieurs questionnaires)

Date de la visite : ___/___/___

EXAMEN CLINIQUE

- Poids actuel : ___
- score OMS (0 à 4)

Données médicales :

Polynucléaires neutrophiles : _____

Plaquettes : _____

Hémoglobine : _____

Anémie : 1, 2, 3, 4

Asthénie : 1, 2, 3, 4

Toxicités : 1, 2, 3, 4

Transfusion : OUI, NON

Facteurs de croissance : OUI, NON

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage :

___/___/___

- Evaluation de la fatigue quotidienne : Echelle Quotidienne de Fatigue associée au Cancer (EQFC)

- | | |
|----------------------------------|--------|
| ✓ « je suis fatigué » | ___/10 |
| ✓ « je manque d'énergie » | ___/10 |
| ✓ « je ressens de la lassitude » | ___/10 |

- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi ? _____

+ Questionnaire T4-T6 (MFI, HADS, WCC) si évaluation

V9 : Visite Cycle 5 (Mois 5, jour 1)

Date de la visite : ___/___/___

EXAMEN CLINIQUE

- Poids actuel : ___
- score OMS (0 à 4)

Données médicales :

Polynucléaires neutrophiles : _____

Plaquettes : _____

Hémoglobine : _____

Anémie : 1, 2, 3, 4

Asthénie : 1, 2, 3, 4

Toxicités : 1, 2, 3, 4

Transfusion : OUI, NON

Facteurs de croissance : OUI, NON

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage :

___/___/___

- Evaluation de la fatigue quotidienne : Echelle Quotidienne de Fatigue associée au Cancer (EQFC)

✓ « je suis fatigué » _____/10

✓ « je manque d'énergie » _____/10

✓ « je ressens de la lassitude » _____/10

- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi ? _____

V10 : Visite Cycle 5 (Mois 5, jour 15)

Date de la visite : ___/___/___

EXAMEN CLINIQUE

- Poids actuel : ___
- score OMS (0 à 4)

Données médicales :

Polynucléaires neutrophiles : _____

Plaquettes : _____

Hémoglobine : _____

Anémie : 1, 2, 3, 4

Asthénie : 1, 2, 3, 4

Toxicités : 1, 2, 3, 4

Transfusion : OUI, NON

Facteurs de croissance : OUI, NON

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage :

___/___/___

- Evaluation de la fatigue quotidienne : Echelle Quotidienne de Fatigue associée au Cancer (EQFC)

✓ « je suis fatigué » _____/10

✓ « je manque d'énergie » _____/10

✓ « je ressens de la lassitude » _____/10

- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi ? _____

V11 : Visite Cycle 6 (Mois 6, jour 1)

Date de la visite : ___/___/___

EXAMEN CLINIQUE

- Poids actuel : ___
- score OMS (0 à 4)

Données médicales :

Polynucléaires neutrophiles : _____

Plaquettes : _____

Hémoglobine : _____

Anémie : 1, 2, 3, 4

Asthénie : 1, 2, 3, 4

Toxicités : 1, 2, 3, 4

Transfusion : OUI, NON

Facteurs de croissance : OUI, NON

QUESTIONNAIRES

Date de remplissage :

___/___/___

- Evaluation de la fatigue quotidienne : Echelle Quotidienne de Fatigue associée au Cancer (EQFC)

✓ « je suis fatigué » _____/10

✓ « je manque d'énergie » _____/10

✓ « je ressens de la lassitude » _____/10

- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi ? _____

V12 : Visite cycle 6 (Mois 6, jour 15)
(Dernière visite avant fin de la recherche)

Date de la visite : ___/___/___

EXAMEN CLINIQUE

- Poids actuel : ___
- score OMS (0 à 5)

Données médicales :

- Polynucléaires neutrophiles : _____
- Plaquettes : _____
- Hémoglobine : _____
- Anémie : 1, 2, 3, 4

Asthénie : 1, 2, 3, 4

Toxicités : 1, 2, 3, 4

Transfusion : OUI, NON

Facteurs de croissance : OUI, NON

QUESTIONNAIRES

Date :

___/___/___

- Evaluation de la Fatigue : Multidimensional Fatigue Inventory (MFI)
- fait : OUI NON ; si NON pourquoi : _____
- Evaluation de l'anxiété-dépression : Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- fait : OUI NON ; si NON pourquoi : _____
- Evaluation du contrôle : Cancer Locus of Control Scale (CLCS)
- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi : _____
- Evaluation des stratégies de coping : Ways of Coping Checklist (WCC-21)
- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi : _____
- Evaluation du soutien social : Questionnaire de Soutien Social associé au Cancer (QSSC)
- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi : _____
- Evaluation de la fatigue quotidienne : Echelle Quotidienne de Fatigue associée au Cancer (EQFC)
 - ✓ « je suis fatigué » _____/10
 - ✓ « je manque d'énergie » _____/10
 - ✓ « je ressens de la lassitude » _____/10
- Fait : OUI NON ; si NON pourquoi : _____

Fin d'étude

Date fin d'étude ou dernières nouvelles : ____/____/____

Motif de la fin d'étude :

Retrait du consentement

Perte de vue

Protocolaire

Décision de l'investigateur

Patient décédé : OUI NON

Si OUI, cause :

- Progression ou rechute de la tumeur primitive
- Progression ou rechute des métastases extra-cérébrales
- Progression ou rechute de(s) métastase(s) cérébrale(s)
- Progression de la maladie cancéreuse sans précision
- Toxicité des traitements anti-cancéreux :

Si OUI, préciser :

- chirurgie
- Radio chirurgie
- Radiothérapie
- Chimiothérapie
- Autre : _____

- D'une cause sans rapport avec la maladie cancéreuse :

Préciser : _____

- Non connue

Tableau f : questionnaires ou échelles les plus commun(e)s pour l'évaluation de la CRF (issu des recommandations de la NCCN, 2017)

Outil	Dimension	Type d'échelle	Nombre d'items	Durée, difficulté	Validée chez des patients atteints de cancer	Validée en français	Validité, consistance interne
Brief Fatigue Inventory	1 (sévérité)	Likert en 11 points	9	Courte et simple	Oui, plusieurs localisations	Non	$\alpha=0,82-0,97$
EORTC-QLQC30	1 (sévérité)	Likert en 4 points	3	Simple	Oui, plusieurs localisations	Oui	$\alpha=0,80-0,85$
Fatigue Questionnaire	1 (sévérité)	Likert en 4 points	11	Simple	Oui, patients vs. sujets sains, et lymphome d'Hodgkin	Non	$\alpha=0,88-0,90$
Visual Analogue Fatigue Scale	1 (sévérité)	Analogue	18	Courte et simple	Oui, patients vs. sujets sains	Non	$\alpha=0,91-0,96$
Fatigue Symptom Inventory	4 (sévérité, fréquence, variations diurnes et interférences)	Likert en 11 points	14	Raisonnable	Oui, cancer du sein, métastatiques et plusieurs localisations	Non	$\alpha=0,92-0,95$ $r=0,35-0,75$
Functional Assessment of Cancer Therapy Fatigue	5 (Physique, sociale et familiale, émotionnelle, fonctionnelle, générale)	Likert en 5 points	41(7, 7, 6, 7, 13)	Longue mais les sous-échelles sont raisonnables et simples	Oui, cancer du sein et plusieurs localisations	Oui (Rotonda et al., 2008)	$\alpha=0,93-0,95$ $r=0,90$
Multi-Dimensional Fatigue Inventory-20	5 (générale, physique, mental, réduction des	Likert en 5 points	20	Raisonnable	Oui, cancer du sein, utérin, et	Oui (Gentile et al., 2003 ;	$\alpha=0,65-0,80$

	activités, réduction de la motivation)				plusieurs localisations	Fillion et al., 2003)	
Multi-Dimensional Fatigue Symptom Inventory	5 (générale, physique, mental, émotionnelle, vigueur)	Likert en 5 points	83(short form 30 items)	Longueur variable et possibilité d'être compliquée	Oui, plusieurs localisations et cancer du sein	Non	$\alpha=0,87-0,96$ $r>0,50$
Piper Fatigue Score - 12	4 (sensorielle, comportementale/sévérité, sens affectif, cognitive/humeur)	Likert en 11 points	12	Simple	Oui, cancer du sein	Oui (Gledhill et al., 2002)	$r=0,87-0,89$
NCCN Problem List	1 (générale)	Dichotomique (oui/non)	1	Simple	Oui, cancer du sein et colorectal	Non	na
PROMIS CAT	3 (fatigue, sommeil perturbé, problème de sommeil,	de 1 (jamais) à 5 (toujours)	jusqu'à 20	Pas pénible	Oui, plusieurs localisations	Non	$\alpha=0,92-0,94$
Schwartz cancer Fatigue Scale-Revised	2 (physique et perçue)	Likert en 5 points	6	Raisnable et claire	Oui, plusieurs localisations	Non	$\alpha=0,90$

I. ECHELLE MULTIDIMENSIONNELLE DE FATIGUE (MFI)

Au moyen des énoncés suivants, nous aimerions comprendre comment vous vous sentez ces temps-ci. Si vous pensez que cet énoncé est entièrement vrai, c'est-à-dire que vous êtes énormément en accord avec, consultez l'échelle ci-dessous et veuillez inscrire le chiffre 5 dans la colonne de droite, comme ceci :

Plus vous êtes en accord, plus le chiffre est grand. Répondez s'il vous plaît à toutes les questions en indiquant un chiffre dans la colonne prévue

1
2
3
4
5
 Pas du tout d'accord Enormément d'accord

1. Je me sens en forme	
2. Physiquement, je ne me sens pas capable de faire grand-chose	
3. Je me sens très actif(ve)	
4. J'ai envie de faire es tas de choses agréables	
5. Je me sens fatigué(e)	
6. Je pense que je fais beaucoup de choses dans une journée	
7. Quand je fais quelque chose, je peux me concentrer dessus	
8. Physiquement, je peux faire beaucoup	
9. Je redoute d'avoir des choses à faire	
10. Je pense que je ne fais pas grand-chose dans une journée	
11. J'arrive bien à me concentrer	
12. Je me sens reposé(e)	
13. Me concentrer sur quelque chose me demande beaucoup d'effort	
14. Physiquement, je me sens en mauvais état	
15. J'ai un tas de projets	
16. Je me fatigue facilement	
17. Je mène peu de choses à bien	
18. Je n'ai rien envie de faire	
19. Mes pensées s'égarer facilement	
20. Physiquement, je me sens en parfait état	

II. HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HADS)

Un certain nombre de phrase que l'on utilise pour se décrire sont données ci-dessous. Lisez chaque phrase, cochez la réponse qui correspond le mieux à ce que vous ressentez à l'instant, juste en ce moment. Il n'y a pas de bonnes ni de mauvaises réponses. Ne passez pas trop de temps sur l'une ou l'autre de ces propositions, et indiquez la réponse qui décrit le mieux vos sentiments actuels.

1. Je me sens tendue ou énervée

- La plupart du temps
- Souvent
- De temps en temps
- Jamais

2. Je prends du plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- Oui, tout autant qu'avant
- Pas autant
- Un peu seulement
- Presque plus

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

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

4. Je ris et vois le bon côté des choses

- Autant que par le passé
- Plus rarement qu'avant
- Vraiment moins qu'avant
- Plus du tout

5. Je me fais du souci

- Très souvent
- Assez souvent
- Occasionnellement
- Très occasionnellement

6. Je suis de bonne humeur

- Jamais

- Rarement
- Assez souvent
- La plupart du temps

7. Je peux rester tranquillement assise à ne rien faire et me sentir décontractée

- Oui, quoiqu'il arrive
- Oui, en général
- Rarement
- Jamais

304

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

- Presque toujours
- Très souvent
- Parfois
- Jamais

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

- Jamais
- Parfois
- Assez souvent
- Très souvent

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

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

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

- Oui, c'est tout à vrai
- Un peu
- Pas tellement
- Pas du tout

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

- Autant qu'avant
- Un peu moins qu'avant
- Bien moins qu'avant
- Presque jamais

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique

- Vraiment très souvent
- Assez souvent
- Pas très souvent
- Jamais

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

- Souvent
- Parfois
- Rarement
- Jamais

II.

ECHELLE DE CONTROLABILITE SPECIFIQUE A LA MALADIE (CLCS)

Pour chacune des 14 propositions présentées ci-dessous, indiquez votre degré d'accord, en sachant que pour :

1 : vous n'êtes pas du tout d'accord

2 : vous n'êtes pas d'accord

3 : vous êtes d'accord

4 : vous êtes tout à fait d'accord

	1	2	3	4
1. Je peux certainement influencer le cours de ma maladie.				
2. Je suis devenu(e) malade en partie parce que Dieu en a décidé ainsi.				
3. Mon docteur peut certainement influencer le cours de ma maladie.				
4. Mon époux(se)/partenaire ou ma famille peut certainement influencer le cours de ma maladie.				
5. La survenue de maladie est due à mon style de vie.				
6. Dieu peut certainement influencer le cours de ma maladie.				
7. C'est en partie de ma faute si je suis « tombé(e) malade ».				
8. Des événements malheureux ou des déceptions dans mon passé ont contribué à la survenue de ma maladie.				
9. Ma religion a une influence sur le cours de ma maladie.				
10. En vivant sainement, je peux influencer le cours de ma maladie.				
11. Ma personnalité a eu quelque chose à voir avec la survenue de ma maladie.				
12. Si je suis les conseils de mon docteur, je peux certainement influencer le cours de ma maladie.				
13. Je peux influencer le cours de ma maladie en me battant contre elle.				
14. La survenue de maladie a été surtout due à quelque chose me concernant.				

Mettre une croix dans l'une des 4 cases, celle qui correspond le mieux à vos réactions à l'événement décrit ci-dessus.

	Non	Plutôt non	Plutôt oui	Oui
1. J'ai établi un plan d'action et je l'ai suivi.				
2. J'ai parlé à quelqu'un de ce que je ressentais.				
3. Je me suis battu pour ce que je voulais.				
4. J'ai sollicité l'aide d'un professionnel et j'ai fait ce qu'on m'a conseillé.				
5. J'ai changé positivement.				
6. Je me suis senti mal de ne pouvoir éviter le problème.				
7. J'ai demandé des conseils à une personne digne de respect et je les ai suivis.				
8. J'ai pris les choses une par une.				
9. J'ai espéré qu'un miracle se produirait.				
10. J'ai discuté avec quelqu'un pour en savoir plus au sujet de la situation.				
11. Je me suis concentré sur un aspect positif qui pourrait apparaître après.				
12. Je me suis culpabilisé.				
13. Je suis sorti plus fort de la situation.				
14. J'ai pensé à des choses irréelles ou fantastiques pour me sentir mieux.				
15. J'ai parlé avec quelqu'un qui pouvait agir concrètement au sujet du problème.				
16. J'ai essayé de tout oublier.				
17. J'ai souhaité pouvoir changer d'attitude.				
18. J'ai accepté la sympathie et la compréhension de quelqu'un.				
19. J'ai trouvé une ou deux solutions au problème.				
20. Je me suis critiqué(e) ou sermonné(e).				
21. Je savais ce qu'il fallait faire, aussi j'ai redoublé d'efforts et j'ai fait tout mon possible pour y arriver.				

IV. QUESTIONNAIRE DE SOUTIEN SOCIAL- CANCER (QSSC)

Consigne : Voici quelques questions sur le soutien mis à votre disposition. Dans quelle mesure chacune des propositions suivantes correspond à ce que vous avez vécu au cours des dernières semaines ? Précisez ensuite, pour chaque type de soutien :

- le degré de satisfaction/insatisfaction que vous en avez retiré (de « très insatisfait » à « très satisfait »)

- qui vous l'a apporté.

Une ou des personnes	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
1. ayant vécu une expérience similaire à la mienne ont eu des échanges positifs avec moi					
2. se sont montrées fortes moralement et m'ont ainsi donné beaucoup de courage					
3. ont échangé avec moi au téléphone					
4. ont pris le temps de me rassurer					
5. m'ont témoigné leur affection (paroles, cadeaux, attentions...)					
6. m'ont offert écoute et compréhension lorsque j'en avais besoin					
7. m'ont permis d'évacuer mes inquiétudes les plus personnelles					
8. m'ont fait sentir que je n'étais pas seul(e)					
9. ont eu des paroles réconfortantes					

Quel est votre degré de satisfaction/insatisfaction par rapport au soutien obtenu ?

Très satisfait(e)	Satisfait(e)	Plutôt satisfait(e)	Plutôt insatisfait(e)	Insatisfait(e)	Très insatisfait(e)

Au cours de ces dernières semaines, quelles personnes vous ont apporté ce type de soutien ?

- Conjoint / Partenaire... Frère / Sœur... Ami(e).....
 Personnel soignant..... Parents / Beaux parents Enfant.....
 Connaissances Collègues..... Autres :

Une ou des personnes	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
10. m'ont proposé de l'aide pour les tâches domestiques (ménage, courses, préparer les repas...)					
11. m'ont encouragé(e) à les appeler en cas de besoin					
12. m'ont aidé(e) dans les tâches que je ne pouvais pas réaliser					

Quel est votre degré de satisfaction/insatisfaction par rapport au soutien obtenu ?

Très satisfait(e)	Satisfait(e)	Plutôt satisfait(e)	Plutôt insatisfait(e)	Insatisfait(e)	Très insatisfait(e)

Au cours de ces dernières semaines, quelles personnes vous ont apporté ce type de soutien ?

- Conjoint / Partenaire... Frère / Sœur... Ami(e).....
 Personnel soignant..... Parents / Beaux parents Enfant.....
 Connaissances Collègues..... Autres :

Une ou des personnes	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
13. m'ont proposé de m'accompagner dans des activités (restaurant, cinéma, sorties, jeux...) pour me changer les idées					
14. sont venues me rendre visite					

Quel est votre degré de satisfaction/insatisfaction par rapport au soutien obtenu ?

Très satisfait(e)	Satisfait(e)	Plutôt satisfait(e)	Plutôt insatisfait(e)	Insatisfait(e)	Très insatisfait(e)

Au cours de ces dernières semaines, quelles personnes vous ont apporté ce type de soutien ?

- Conjoint / Partenaire... Frère / Sœur... Ami(e).....
 Personnel soignant..... Parents / Beaux parents Enfant.....
 Connaissances Collègues..... Autres :

Une ou des personnes	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
15. ont pris le temps de m'expliquer la maladie					
16. m'ont donné des informations sur la maladie, les traitements, les soins					

Quel est votre degré de satisfaction/insatisfaction par rapport au soutien obtenu ?

Très satisfait(e)	Satisfait(e)	Plutôt satisfait(e)	Plutôt insatisfait(e)	Insatisfait(e)	Très insatisfait(e)

Au cours de ces dernières semaines, quelles personnes vous ont apporté ce type de soutien ?

- Conjoint / Partenaire... Frère / Sœur... Ami(e).....
 Personnel soignant..... Parents / Beaux parents Enfant.....
 Connaissances Collègues..... Autres :

Une ou des personnes	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
17. ont pris de la distance avec moi					
18. m'ont donné des exemples où la maladie a été très difficile ou fatale					
19. m'ont ennuyé(e) avec leurs petits problèmes personnels					
20. m'ont trop parlé de la maladie					

Quel est votre degré de satisfaction/insatisfaction par rapport au soutien obtenu ?

Très satisfait(e)	Satisfait(e)	Plutôt satisfait(e)	Plutôt insatisfait(e)	Insatisfait(e)	Très insatisfait(e)

Au cours de ces dernières semaines, quelles personnes vous ont apporté ce type de soutien ?

- Conjoint / Partenaire...
 Frère / Sœur...
 Ami(e).....
 Personnel soignant.....
 Parents / Beaux parents
 Enfant.....
 Connaissances
 Collègues.....
 Autres :



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Oncology Nursing

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejon

Development and validation of the daily fatigue cancer scale (DFCS): Single-item questions for clinical practice



Louise Baussard ^{a,b,*}, Anne Stoebner-Delbarre ^c, Laurence Bonnabel ^d,
Marie-Eve Huteau ^c, Aurélie Gastou ^d, Florence Cousson-Gélie ^{a,b}

^a Laboratory Epsilon EA4556 Dynamics of Human Abilities and Health Behaviors, University of Montpellier 3, Montpellier, France

^b Epidaur, Prevention Department, Montpellier Cancer Institute, Montpellier, France

^c Unit of Supportive Care (UTEp), Montpellier Cancer Institute, Montpellier, France

^d Care Management, Montpellier Cancer Institute, Montpellier, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 14 June 2016

Received in revised form

8 December 2016

Accepted 10 December 2016

Keywords:

Cancer-related fatigue

Assessment

Clinical practice

Visual-analog-scale

Instrumental study

ABSTRACT

Purpose: Cancer-Related Fatigue (CRF), subjective symptom, is considered the most prevalent and disabling in cancer. To help caregivers better understand it, we developed and evaluated the psychometric properties of a visual analog scale to assess daily CRF.

Method: In our qualitative study, we conducted interviews with caregivers, patients and scientists (N = 30) to generate items and select the scale's format. We then administered the final scale to a sample of 104 patients hospitalized for cancer surgery. In our quantitative study, we evaluated psychometric items with standardized questionnaires to compare and identify the construct validity of our fatigue scale. Because clinicians need a cutoff to diagnose fatigue in daily care, we also analyzed the scale's sensitivity.

Results: Correlations evidenced good construct validity for our scale, with $r = 0.886$ ($p > 0.01$), confirming that both physical fatigue and psychological fatigue ($r = 0.768$) were effectively measured. The Receiver Operating Curve (ROC) showed good sensitivity and specificity (>0.80), giving clinicians a threshold to identify tired patients, with only a 3% chance of misdiagnosis.

Conclusion: The Daily Fatigue Cancer Scale is a good tool to detect patient fatigue and improve patient care.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Cancer-Related Fatigue (CRF) is a subjective symptom of fatigue, which differs from ordinary fatigue. Several authors have proposed various definitions of cancer-related fatigue. In 2007, the National Comprehensive Cancer Network [NCCN] proposed that CRF was a «distressing persistent subjective sense of physical, emotional, and/or cognitive tiredness or exhaustion related to cancer or cancer treatment that is not proportional to recent activity and that interferes with usual functioning» (National Comprehensive Cancer Network, 2007), which seems accepted as a consensus. CRF is the most frequent and specific symptom in cancer, but also the most disabling (Glaus et al., 1996; Lawrence et al., 2004; Richardson, 1995). Up to 80–90% of cancer patients (Irvine et al., 1991; Ream and Richardson, 1996) frequently mention this symptom, and report that it prevents them from leading a normal life – more so

than nausea or pain (Curt, 2000). In 2006, Prue et al. conducted a review of the literature to determine the forms and prevalence of CRF (Prue et al., 2006). They showed that a majority of studies reported an increase in fatigue at the beginning of anticancer therapy, with a prevalence of 39%–90%. Unlike other types of fatigue, and while it is characterized by its intensity, CRF cannot be alleviated by resting. It has been shown to start at diagnosis and to consistently increase with the evolution of the disease, to continue beyond treatments, even in patients in remission (Cella et al., 2002), thereby resulting in a significant decrease in patients' quality of life (Holzner et al., 2003; Payne et al., 2003). This impact on quality of life is arguably a major issue. Researchers and caregivers should therefore work to improve CRF management.

Glaus et al. studied the concept of CRF by conducting patient interviews (Glaus et al., 1996). These authors highlighted three different aspects of CRF: They showed that patients experience physical, cognitive and affective sensations. Indeed, cancer patients use these 3 sensations in 59%, 12% and 29% of the cases, respectively, to describe their fatigue. Diseases such as cancer are physically exhausting because of the treatments, but also quite trying emotionally and

* Corresponding author. Epidaur-ICM Val d'Aurelle, Parc Euromedecine, 208 Rue des Apothicaires, 34298 Montpellier Cedex 5, France.

E-mail address: louise.baussard@icm.unicancer.fr (L. Baussard).

psychologically. A strong association between fatigue and depression has frequently been reported (Brown and Kroenke, 2009). A meta-analysis in 2011 estimated the prevalence of depression in cancer patients at 16.3% (Mitchell et al., 2011). Hamama-Raz et al. (2007) examined the relative contribution of psychosocial factors to psychological adjustment. The authors evaluated objective illness-related factors and subjective factors of psychological adjustment. They found that subjective factors were more strongly associated with adjustment than some medical factors (Hamama-Raz et al., 2007).

The basis for this research is the pressing need to provide a reliable assessment tool for nurses. Though their healthcare routine does not allow sufficient time for it, nurses are expected to quickly and accurately assess fatigue symptoms in patients. In fact, nurses report that collecting and assessing such information in order to manage patient fatigue is difficult because, in part, exhausted patients are less autonomous. These professionals therefore need a quick and user-friendly tool that can provide a useful criterion for healthcare decisions. Our aim was thusly to provide a solution for this assessment in light of the limited length of time to make it. We first conducted a literature review of all fatigue questionnaires to find an adequate tool. In our review, 23 questionnaires were examined, including 5 in French. These fatigue questionnaires were found unsuitable to daily nursing practice because they were either too long, or required prior training or additional time for scoring. In addition, those tools were not suitable for repeated measures. Indeed, psychological questionnaires are too long (about 20 items) and ill-suited to repeated measures because of learning bias. Nurses need a tool that can be used once -or many times-daily. In light of their overloaded routine (care-giving, pain management and emergency treatment), the use of a long questionnaire –however adapted– may lead to oversights in the evaluation of patient fatigue. Instead, a well-designed tool would aim to facilitate the work of the nurses, and thereby help improve patient care. We thus chose to design and develop a more adequate tool to measure daily CRF.

The single-item response is considered the most patient-friendly form (a visual analogic scale is recommended by the NCCN for CRF diagnosis). The visual aspect of these scales has been shown to have some influence on the result (Paul-Dauphin et al., 1999), and “a good tool is not the one that is the most efficient but the most suited to the situation” as Lesage aptly concluded in his thesis (Lesage, 2012). A visual analogic scale (VAS) thus seemed to be the most suitable tool for our study. A VAS consists of a 10-cm line (3.94 inches) with no gradation, and which ends are labeled so as to define the range of possible answers, usually “not at all” (left) and “extremely” (right). These scales provide a quick and simple assessment tool. They are commonly used by caregivers (e.g., the VAS for pain). Indeed, its simplicity makes it user-friendly, a feature patients widely appreciate. Those advantages allow its systematic use, thereby facilitating open dialogue and improving patient-caregiver relationships.

The aim of our study was to create the Daily Fatigue Cancer Scale (DFCS), a simple and patient-friendly tool adapted to daily nursing practice. We examined psychometric properties, focusing on the construct validity of the DFCS using correlations with another fatigue-assessment tool, the Multi-dimensional Fatigue Inventory (MFI). We also performed correlations with a tool evaluating depression; indeed, in cancer patients, CRF and depression have been shown to be tightly associated.

2. Methods

2.1. Stage 1: development of the DFCS

2.1.1. Exploratory interviews

In the first step of the study, we conducted discussions with a small group of surgery nurses (one healthcare manager and seven

caregivers). All were females, aged 35 to 55, and employed at the time in the same facility. The nurses confirmed their preference for the VAS form: As seen above, it was considered the most suitable. The DFCS was then debated in greater detail. The nurses suggested the integration of smileys at both ends to add expressiveness and originality to the tool. Visual scales or other tools with faces have already been presented in the literature (Castel et al., 2005; Dunham and Herman, 1975; Gynther et al., 1979; McKinley et al., 2004). This idea was accepted.

In an attempt to gauge their understanding of cancer-related fatigue, we asked the nurses for a definition of patient fatigue. Producing a clear definition was difficult for them: They invoked individual patient differences and behaviors, e.g., patients “who are tired of ablutions but not of going out for walks”. These statements highlighted the difficulty of understanding and managing such a subjective symptom, and prompted the organization of interviews with the patients themselves to obtain their own representation of fatigue.

Audio-recorded interviews were conducted with 16 patients (nine women and seven men). In these interviews, the patients were asked three questions: First, “How, from your own point of view, would you define fatigue?”; second, “Do you think there are different types of fatigue?”; and third, “How would you measure fatigue on a daily basis?” The interviews were transcribed and analyzed.

These interviews helped us understand fatigue from the patients' perspective. Content analysis revealed that patients defined fatigue as a two-dimensional concept. The mental and cognitive dimensions of fatigue do not seem to stand out. However, all patients distinguished physical fatigue and emotional fatigue. In the interviews, a majority of patients used the French term “lassitude”, which can be understood as weariness, and many evoked depressive symptoms. Thus, items covering *general fatigue*, *physical fatigue* and *weariness* (lassitude in French) were selected to develop our VAS.

2.1.2. Scale items and design

The selection of the items composing the scale was a delicate process. It was important to ensure that these items be understandable by a majority of patients, and that they simply and clearly solicit the given symptom.

For the item describing general fatigue, we used an item from the “FACIT-F questionnaire” (Cella et al., 2010). For physical fatigue, the explicit term “lack of energy” was chosen. For the patients we interviewed and for the general population, the term “energy” refers to a significant and objective idea correlated to a physical state. The choice of this term was also motivated by the fact that the FACIT questionnaire also uses it (Cella et al., 2002). For the item related to emotional fatigue, we selected the term “to feel weary” (“lassitude” in French), which patients mentioned repeatedly in the interviews.

To design the format of the scale, we tested four different scales on 24 patients (fifteen women and nine men): The first scale consisted in a simple VAS with a single line with a smiley at both ends; the second scale was horizontal triangle showing the strength of the response from tip to base, with extremities labeled “not at all” and “extremely”; the third scale showed a red gradient representing the severity of the fatigue and also included smileys at both ends; the fourth design combined aspects of the three previous models, the triangle and the red gradient, to illustrate fatigue intensity, and smileys at both ends. To prevent methodological bias, these four scales were presented to the patients in different orders.

In summary, the interviews with the nurses and the caregivers allowed us to choose the most adapted form, while the interviews with the patients and the subsequent thematic analysis afforded us a method to select the most adapted items. Finally, discussions with

several researchers helped us develop an optimal final version of our tool. As evidenced by our methodology, this research project was rooted in medical practice and favored a multidisciplinary approach.

2.1.3. The daily fatigue cancer scale (DFCS)

The results of the pretests were analyzed: Ten patients chose the fourth scale (i.e., the combination of triangle, gradient and smileys (Fig. A1)). Several patients were sensitive to the color gradient, whereas several others liked the originality of the smileys: these results were in line with the proven impact of the visual aspect of a VAS (Paul-Dauphin et al., 1999). Additionally, the DFCS is adapted to the needs of caregivers, and may also be offered in research with children or to compensate for illiteracy.

2.2. Stage II: validation of the daily fatigue cancer scale

2.2.1. Participants

The validation sample comprised 104 hospitalized patients who had undergone cancer surgery at the Montpellier Cancer Institute (France). The patients were informed of the purpose of the study and about the tasks they would be required to perform. All the patients who were invited to participate in the study answered positively. The inclusion criteria were as follows: cancer patients hospitalized for cancer surgery, or who had undergone a surgical intervention in the previous days; willing to participate in the study, and able to speak and read French.

2.2.2. Materials

The caregivers presented the DFCS to the patients with the following instructions: "This scale is used to assess fatigue (present VAS with the pointer on the 0 position). This end (0) corresponds to the total absence of fatigue; the other end (10) corresponds to extreme fatigue".

The caregivers repositioned the pointer to 0 before asking the three following questions:

- 1) Please move the red pointer to indicate "how tired you are" right now.
- 2) Please move the red pointer to indicate "how much you are lacking energy" right now.
- 3) Please move the red pointer to indicate "how weary you feel" right now.

The scores obtained are given and interpreted in the empirical section below.

To measure the depressive symptoms, the CES-D scale was used. This self-administered questionnaire was elaborated by Radloff in 1977 (Radloff, 1977), improved by Radloff and Locke in 1986 (Radloff and Locke, 1986), and validated in French by Fuhrer and Rouillon in 1999 (Fuhrer and Rouillon, 1989). This questionnaire comprises twenty items and evaluates various aspects of depressive symptomatology. For each question, Respondents must refer to the week preceding the treatment to provide their answer. Each response is rated from 0 (never, rarely, less than a day) to 3 (often, all the time, 5–7 days). The interpretation of the questionnaire's score is performed on the basis of a threshold to discriminate between depressed and non-depressed subjects, with a cutoff of 17 for men and 23 for women.

Among the many tools assessing fatigue, the MFI appears to be widely used in international studies. It provides a profile of the fatigue experienced by the subjects. Originally developed by a Dutch team, the MFI was later translated into English and validated (Smets et al., 1995). Subsequently, a French team translated and validated the scale which comprises only four dimensions of

fatigue, (general fatigue, mental fatigue, lack of motivation and reduced activities; Gentile et al., 2003). This MFI is a self-administered questionnaire comprising twenty items. Responses are rated from 1 (strongly disagree) to 5 (strongly agree). Respondents are instructed to rate the intensity of their feelings (feel or do not feel) about the truth of assertions relating to their experiences in the preceding days.

2.2.3. Procedure

This study received an investigation approval by the Ethics Committee of the Montpellier Cancer Institute. Data collection for the DFCS tests was completed between April 14th and April 29th, 2014 at the Montpellier Cancer Institute (France). Patients were first presented with the CES-D and second with the MFI. Both instruments are fairly simple and generally well understood. Last, patients evaluated their fatigue with the DFCS. They were asked to move the pointer to indicate their level of fatigue, and caregivers wrote the scores on the back of the scale. The interviews lasted between ten and fifteen minutes.

2.2.4. Statistical analyses

Prior to performing statistical analysis, a Kolmogorov-Smirnov test was conducted to evaluate the distribution of our sample across our different variables. We performed a Student's *t*-test for independent samples on controlled variables. We first computed Pearson and Spearman correlations between the two gold standards (MFI and CES-D) and our three items. In behavioral sciences (Cohen, 1992), correlations of 0.10, 0.30, and 0.50 are usually considered to reflect small, medium, and large effect sizes, respectively. The following statistics were used to establish diagnostic accuracy: sensitivity (Se), specificity (Sp), Positive Predictive Value (PPV) and Negative Predictive Value (NPV). ROC curves were used to establish initial cut-offs. The AUC is a measure of overall effectiveness of the scale. It is considered adequate if its value is greater than 0.8.

3. Results

3.1. Patient characteristics

The patients' socio-demographic characteristics are presented in Table 1. Among the 104 patients, 66% were women, with a mean age of 60 years.

The effect of gender on all variables was monitored performing a Student's *t*-test for independent samples. A trend effect ($t = 1.914$, $p = 0.059$) was found on the depression scale, in which women seemed to be more depressed than men, with mean scores equal to 17.6 (SD = 12.7) against 13.2 (SD = 10.4) for men. However, other results for the sex variable indicated that scores reported on the other scales for men or women did not differ significantly. We also reported the date of surgery, as it was expected to be correlated with patient fatigue (Table 2). The Levene's test was used to reject the null hypothesis of equal variances for the item "I'm tired" ($F = 7.642$, $p = 0.007$). The hypothesis H_0 ($t = 2.004$, $p = 0.049$) was rejected; the mean score for the item "I'm tired" was higher in patients who underwent surgery in the previous week.

3.2. Construct validity

All correlations between the three items of the DFCS and the MFI were statistically significant ($p < 0.01$; Table 3). The item which reported the best correlation with the physical dimension of the MFI questionnaire was "I lack energy" ($r = 0.866$), which characterized the physical item. However, the item "I feel weary" was more significantly correlated with the mental dimension than with the physical dimension of the MFI questionnaire. Correlations with

Table 1
Patient characteristics.

		Number of patients	(n = 104) %
Sex	Male	38	36.5
	Female	66	63.5
Age	<50 years old	19	18.3
	50–70 years old	59	56.7
	>70 years old	26	25
Marital status	Married	64	61.5
	Widower	2	1.9
Current occupational status	Not employed/Retired	48	46.1
	Employed	56	53.8
Cancer type	Breast	31	29.8
	Lung	2	1.9
	Colorectal	26	25
	Gastric	3	2.9
	Oesophagus	5	4.8
	Pancreas	5	4.8
	Liver	3	2.9
	Gynaecologic	24	23.1
	Others	5	4.8
	Years since diagnosis	<2 years	66
2–5 years		21	20.2
>5 years		17	16.3
Primary treatment	SU only	4	3.8
	SU + CT	13	12.5
	RT + CT	9	8.6
	SU + RT + CT	23	22.1
	CT only	22	21.1
Recurrence	None	33	31.7
	Yes	19	18.3
Metastasis	No	85	81.7
	Yes	32	30.8
Treatment at time of the survey	No	72	69.2
	SU only	85	81.7
	HIPEC	8	7.7
	SU + HT	6	5.8
	SU + CT	5	4.8

SU: surgery; CT: chemotherapy; RT: radiotherapy; HIPEC: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; HT: HormonoTherapy.

Table 2
Mean, standard deviation and min/max scores on questionnaires (sub-dimension) according to date of surgery.

Variables	n	surgery	mean	SD	Min/Max
VAS	104				
General	76	≤7 days	4.5	2.8	0/10
« I'm tired »	28	>7 days	3.5	1.9	0/8.5
Physical	76	≤7 days	4.8	3.1	0/10
« I lack energy »	28	>7 days	3.9	2.5	0/8.6
Emotional	76	≤7 days	3.9	3.1	0/10
« I feel weary »	28	>7 days	3.8	2.6	0/8.9
MFI	104				
Physical	76	≤7 days	29.9	10.7	9/45
	28	>7 days	27.7	9.3	11/45
Mental	76	≤7 days	15.9	7.1	6/30
	28	>7 days	15.9	6.4	6/28
CES-D	104				
	76	≤7 days	16.4	12.9	0/45
	28	>7 days	14.9	9.5	0/45

VAS: Visual Analog Scale; MFI: Multidimensional Fatigue Inventory; Center for Epidemiologic Studies–Depression scale.

the CES-D questionnaire were also all significant ($p < 0.01$); the item “I feel weary” was the most correlated to the CES-D dimensions. These results supported the notion of fatigue multidimensionality and confirmed that the different dimensions of fatigue overlap depressive symptoms.

3.3. Sensitivity

The AUC value for the physical item “I lack energy” was the

highest, 0.970. For the items “I'm tired” and “I feel weary”, the AUC values were 0.933 and 0.857, respectively, confirming that the physical item “I lack energy” has good diagnostic value. A threshold of 5.5 cm on the DFCS scale gave the best sensitivity/specificity ratio (0.968 and 0.890, respectively) for the “I lack energy” item (Fig. A2). These results corroborated those obtained with our correlations (Table 3) and confirmed that the physical item “I lack energy” was the most reliable and the most sensitive.

3.4. Specificity and interpretation

The DFCS scale comprises an emotional fatigue item (i.e., “I feel weary”). To distance the DFCS from sensitive diagnostic tests, we looked for a specific threshold on the item “I feel weary”, which would alert the medical team about depressive symptoms in patients and foster appropriate care. When compared to the gold-standard scales, the AUC value was 0.933 compared for the CES-D, and 0.856 for the MFI. A 7-cm threshold provided the best sensitivity/specificity ratio (0.630 and 0.922, respectively) for the item “I feel weary”.

4. Discussion

We developed a scale to evaluate daily fatigue and their psychometric items in cancer patients. First, we conducted a qualitative investigation to explore the dimensions of fatigue. We generate the scale's items, and chose the most optimal format. Results showed that caregivers believe patients should “act” their responses. This method is considered the best way to obtain reliable

Table 3
Index values of the correlations between MFI (mental and physical), CES-D and DFCS items.

Variables		General VAS «I'm tired»	Physical VAS «I lack energy»	Emotional VAS «I feel weary»
<i>Index correlation</i>				
MFI Physical	<i>r Pearson</i>	0.779**	0.866**	0.703**
MFI mental	<i>r Pearson</i>	0.564**	0.654**	0.768**
CES-D	<i>Rho Spearman</i>	0.526**	0.620**	0.678**

Note: ** $p < 0.01$.

answers (Stone and Minton, 2008). The analysis of the interviews conducted with cancer patients showed, that, in addition to physical fatigue, “weariness” (lassitude in French) was frequently reported by patients. This was also highlighted by Garnier, Villard and Comandini in 2005 (Garnier et al., 2005). Moreover, our results confirmed the multiple dimensions of fatigue first described by Glaus et al., in 1996 (Glaus et al., 1996). Following discussions with scientists and researchers, we concluded that the best way to investigate the different dimensions of fatigue was to present subjects with items on a measuring scale. The format of the scale was also discussed (Lesage, 2012; Paul-Dauphin et al., 1999). This led to the development of an original VAS containing smileys. Our multidisciplinary approach allowed us to combine the experience of multiple healthcare professionals and to place the patient at the center of a global vision of care.

Second, we performed quantitative analyses to validate the construct, sensitivity and diagnostic quality of the DFCS. The construct validity was confirmed by high correlations between the MFI scores and the three items of the DFCS, which justified our choice of items and the concept of multidimensional fatigue. The sensitivity and diagnostic quality of the DFCS were evidenced by ROC curves, which confirmed it as a good diagnostic test and highlighted the fact that the best item is “I lack energy”. Caregivers had only a 3% chance of misdiagnosing fatigue when the physical item “I lack energy” (VAS) was greater than 5.5 cm (2.16 inches). Additionally, a high VAS did not necessarily correspond to a state of intense fatigue, whereas a less than 5.5 cm (2.16 inches) VAS excluded a state of fatigue at the time of evaluation. We thus showed that our scale, and especially the physical fatigue item (i.e., “I lack energy”), is a reliable instrument to detect and measure patient fatigue. By detecting fatigue, caregivers may become more attentive to patients, develop a more open dialogue with them, thereby creating the conditions for improvement in the management of fatigue.

In our study, it was important to distinguish fatigue from depression. Indeed, fatigue is a common depressive symptom. The correlation between fatigue and depression was shown to be quite strong (Mitchell et al., 2011; Okuyama et al., 2000). Though based on fatigue, our psychometric validation led us to consider that the DFCS may also be an indicator of depressive symptomatology. The correlations between the CES-D and our scale were significant: the three items of the DFCS were correlated with the depression scores in most patients. The emotional item was strongly linked with the CES-D. Using the ROC curves, we determined a threshold value which may help alert medical teams to the occurrence of depression symptoms in patients. An optimal specific threshold (false positives limited) was selected: for example, a caregiver may estimate a patient to be at a 7% “risk of depression” if that patient obtains a score greater than 7 cm (2.76 inches) for the item “I feel weary”. High scores for this item would likely alert the medical staff of possible psychological distress. These data suggest that our items may be useful to distinguish between patients with physical fatigue and those with emotional fatigue. Furthermore, our results also suggest that patients with emotional fatigue may be detected in clinical practice with a simple screening instrument. In 2009, Strasser and al. concluded that “future research must address the

development of a generalizable instrument that is currently validated and the testing of the hypothesis that fatigue-domain screening can reliably guide fatigue domain-specific treatments in clinical practice, facilitate interdisciplinary management, and improve fatigue-related outcomes” (Strasser et al., 2009). This was precisely the aim of our study.

Our study did suffer from several limitations. One of those limitations is that we did not screen for the cognitive dimension of fatigue. Our sample consisted of patients who were confined to bed in a surgery unit, which may explain why none of them mentioned a lack of attention or concentration. Another limitation stems from the subjective nature of fatigue, and the fact that it generally is an internalized social representation. Accordingly, the feeling of fatigue, like the perception of pain, is different from one individual to another. In 2004, Sophia Rosman highlighted this idea by reporting that fatigue is indeed experienced differently by cancer patients (Rosman, 2004). In her study, the author opposed standard fatigue to “positive fatigue” or “immersion fatigue”. Standard fatigue was described by patients as an expected, “non-preventable” side effect; positive fatigue was considered to provide benefits, among which that of being a useful indicator of their health; finally, immersion fatigue described a central feeling in their daily lives. These three types of fatigue suggest that different patients may obtain different scores on fatigue scales, and therefore highlight the strong subjectivity of this symptom. This lies the main challenge for researchers investigating subjective latent variables. In our specific case, understanding fatigue symptoms is a complex process, caregivers need simple and accurate ways to complete it.

4.1. Implications for nursing

This study answers the fundamental need of nurses to understand a subjective state. Fatigue, like pain, can be a crippling experience for patients – but it also negatively impacts the nursing practice. Improving our understanding of fatigue will empower nurses with the ability to optimize patient autonomy in the context of daily caregiving. The DFCS provides a simple form to work with and thereby facilitates communication. In the first step of our study, qualitative interviews allowed us to better understand this complex symptom. As a result of our analysis, we opted to include three assessment items. Our decision was motivated by the results of our Cronbach’s alpha analyses, in which we found the following: between general fatigue and physical fatigue 0.902; between general fatigue and psychological fatigue 0.874; and between physical fatigue and psychological fatigue 0.841. These results led to the question of whether the general fatigue item should be kept or removed. Furthermore, we reasoned that reducing our VAS to two questions would render it even more practical and adapted to the routine of nurses. Therefore, contrary to the expectations of caregivers, we propose a two-item VAS: one item will assess the physical dimension of fatigue, and the other its psychological dimension. We contend that those two items are sufficient, and prefer this option to that of proposing a third item for the assessment of general fatigue. Proposing two distinct items also helps prevent the potential misuse of a general item. We believe that the

psychological state should be assessed by itself.

Improving patient care means improving medical care, but also – and in equal measure – improving quality of life throughout all treatment and follow-up periods. Identifying the determinants of the evolution of fatigue would allow for better prevention, early diagnosis and the implementation of various actions to control diseases. This project brought together researchers and hospital practitioners who place patient care at the center of their research work and implementation processes. Together we conclude that the optimal way to deal with fatigue implies a better understanding of this complex symptom.

5. Conclusion

The practical implications of our work may encourage clinicians to use and explore simple symptom assessment instruments, such as the DFCS, in their daily practices to help guide treatments and

care decisions. Our results represent a first step towards a valid measurement tool for daily fatigue in French cancer patients. This concise and user-friendly tool is shorter and more practical than long-scale instruments such as the MFI, and offers a useful alternative for both clinicians and caregivers in their daily clinical practice. Future studies with larger samples should attempt to establish its construct validity.

Conflict of interest

The authors report no conflict of interest.

Note: The DFCS was developed in French and translated into English for the purpose of this manuscript.

APPENDIX

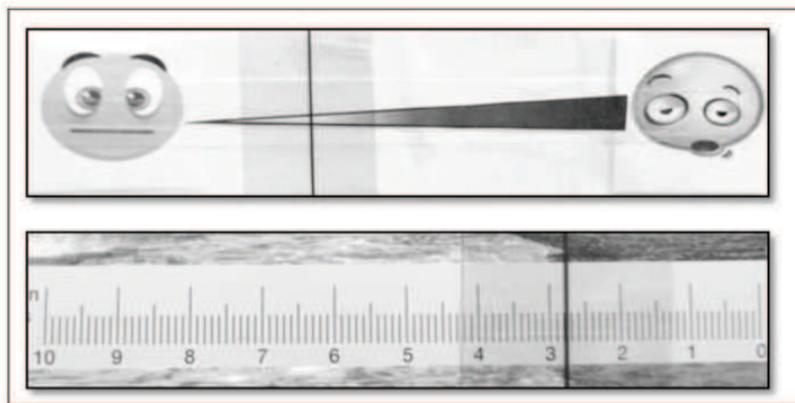


Fig. A1. The Daily Fatigue Cancer Scale (top: front view – patients' view; bottom: back of the scale – practitioner's view).

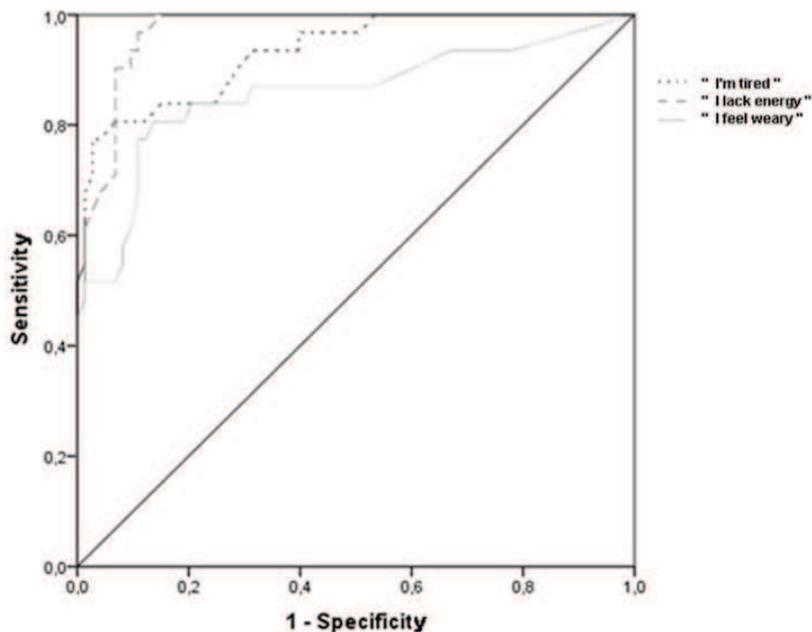


Fig. A2. ROC curve analysis comparing 3 DFCS item scores with established MFI cutoff score.

References

- Brown, L.F., Kroenke, K., 2009. Cancer-related fatigue and its associations with depression and anxiety: a systematic review. *Psychosomatics* 50 (5), 440–447. [http://doi.org/10.1016/S0033-3182\(09\)70835-7](http://doi.org/10.1016/S0033-3182(09)70835-7).
- Castel, A., Miró, J., Rull, M., 2005. Validation of the faces pain scale in a sample of elderly Spanish individuals. *Eur. J. Psychol. Assess.* 21 (4), 265–270. <http://doi.org/10.1027/1015-5759.214.265>.
- Cella, D., Lai, J., Chang, C.-H., Peterman, A., Slavin, M., 2002. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer* 94 (2), 528–538. <http://doi.org/10.1002/cncr.10245>.
- Cella, D., Lai, J.-S., Stone, A., 2010. Self-reported fatigue: one dimension or more? Lessons from the functional assessment of chronic illness therapy—fatigue (FACT-F) questionnaire. *Support. Care Cancer* 19 (9), 1441–1450. <http://doi.org/10.1007/s00520-010-0971-1>.
- Cohen, J., 1992. *Statistical power analysis*. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 1 (3), 98–101.
- Curt, G.A., 2000. The impact of fatigue on patients with cancer: overview of fatigue 1 and 2. *Oncologist* 5 (Supplement 2), 9–12. <http://doi.org/10.1634/theoncologist.5-suppl.2-9>.
- Dunham, R.B., Herman, J.B., 1975. Development of a female Faces Scale for measuring job satisfaction. *J. Appl. Psychol.* 60 (5), 629–631. <http://doi.org/10.1037/0021-9010.60.5.629>.
- Führer, R., Rouillon, F., 1989. La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation. *Eur. Psychiatry* 4 (3), 163–166.
- Garnier, C., Villard, M.-L., Comandini, F., 2005. L'asthénie chez le patient cancéreux en soins palliatifs. *Rev. Int. soins palliatifs* 20 (2), 39–46.
- Gentile, S., Delarozzière, J.C., Favre, F., Sambuc, R., San Marco, J.L., 2003. Validation of the French "multidimensional fatigue inventory" (MFI 20). *Eur. J. Cancer Care* 12 (1), 58–64. <http://doi.org/10.1046/j.1365-2354.2003.00295.x>.
- Glaus, A., Crow, R., Hammond, S., 1996. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Support. Care Cancer* 4 (2), 82–96. <http://doi.org/10.1007/BF01845757>.
- Gynther, M.D., Burkhart, B.R., Hovanitz, C., 1979. Do face-valid items have more predictive validity than subtle items? the case of the MMPI Pd scale. *J. Consult. Clin. Psychol.* 47 (2), 295–300. <http://doi.org/10.1037/0022-006X.47.2.295>.
- Hamama-Raz, Y., Solomon, Z., Schachter, J., Azizi, E., 2007. Objective and subjective stressors and the psychological adjustment of melanoma survivors. *Psycho-Oncology* 16 (4), 287–294. <http://doi.org/10.1002/pon.1055>.
- Holzner, B., Kemmler, G., Meraner, V., Maislinger, A., Kopp, M., Bodner, T., Sperner-Unterwieser, B., 2003. Fatigue in ovarian carcinoma patients. *Cancer* 97 (6), 1564–1572. <http://doi.org/10.1002/cncr.11253>.
- Irvine, D., Brown, B., Crooks, D., Roberts, J., Browne, G., 1991. Psychosocial adjustment in women with breast cancer. *Cancer* 67 (4), 1097–1117. [http://doi.org/10.1002/1097-0142\(19910215\)67:4<1097::AID-CNCR2820670438>3.0.CO;2-Z](http://doi.org/10.1002/1097-0142(19910215)67:4<1097::AID-CNCR2820670438>3.0.CO;2-Z).
- Lawrence, D.P., Kulpelnick, B., Miller, K., Devine, D., Lau, J., 2004. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2004 (32), 40–50. <http://doi.org/10.1093/jncimonographs/lgh027>.
- Lesage, F.-X.B.B., 2012, September 25. Evaluation du stress par échelle visuelle analogique dans le cadre de la médecine du travail. Reims. Retrieved from <http://www.theses.fr/2012REIM008>.
- McKinley, S., Stein-Parbury, J., Chehelnabi, A., Lovas, J., 2004. Assessment of anxiety in intensive care patients by using the faces anxiety scale. *Am. J. Crit. Care* 13 (2), 146–152.
- Mitchell, A.J., Chan, M., Bhatti, H., Halton, M., Grassi, L., Johansen, C., Meader, N., 2011. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol.* 12 (2), 160–174. [http://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70002-X](http://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70002-X).
- National Comprehensive Cancer Network, 2007. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Cancer-related Fatigue*.
- Okuyama, T., Akechi, T., Kugaya, A., Okamura, H., Imoto, S., Nakano, T., Uchitomi, Y., 2000. Factors correlated with fatigue in disease-free breast cancer patients: application of the Cancer Fatigue Scale. *Support. Care Cancer* 8 (3), 215–222. <http://doi.org/10.1007/s005200050288>.
- Paul-Dauphin, A., Guillemin, F., Virion, J.-M., Briçon, S., 1999. Bias and precision in visual analogue scales: a randomized controlled trial. *Am. J. Epidemiol.* 150 (10), 1117–1127. <http://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009937>.
- Payne, R., Medina, E., Hampton, J.W., 2003. Quality of life concerns in patients with breast cancer. *Cancer* 97 (S1), 311–317. <http://doi.org/10.1002/cncr.11017>.
- Prue, G., Rankin, J., Allen, J., Gracey, J., Cramp, F., 2006. Cancer-related fatigue: a critical appraisal. *Eur. J. Cancer* 42 (7), 846–863. <http://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.11.026>.
- Radloff, L.S., 1977. The CES-d scale a self-report depression scale for research in the general population. *Appl. Psychol. Meas.* 1 (3), 385–401. <http://doi.org/10.1177/014662167700100306>.
- Radloff, L.S., Locke, B.Z., 1986. The community mental health assessment survey and the CES-D scale. *Community Surv. Psychiatric Disord.* 4, 177–188.
- Ream, E., Richardson, A., 1996. Fatigue: a concept analysis. *Int. J. Nurs. Stud.* 33 (5), 519–529. [http://doi.org/10.1016/0020-7489\(96\)00004-1](http://doi.org/10.1016/0020-7489(96)00004-1).
- Richardson, A., 1995. Fatigue in cancer patients: a review of the literature. *Eur. J. Cancer Care* 4 (1), 20–32. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2354.1995.tb00049.x>.
- Rosman, S., 2004. L'expérience de la fatigue chez les malades atteints de cancer. *Santé Publique* 16 (3), 509–520.
- Smets, E.M.A., Garssen, B., Bonke, B., Haes, J.C.J.M.D., 1995. The multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J. Psychosomatic Res.* 39 (3), 315–325. [http://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-0](http://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-0).
- Stone, P.C., Minton, O., 2008. Cancer-related fatigue. *Eur. J. Cancer* 44 (8), 1097–1104.
- Strasser, F., Müller-Käser, I., Dietrich, D., 2009. Evaluating cognitive, emotional, and physical fatigue domains in daily practice by single-item questions in patients with advanced cancer: a cross-sectional pragmatic study. *J. Pain Symptom Manag.* 38 (4), 505–514. <http://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2008.12.009>.



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Oncology Nursing

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejon

Fatigue in cancer patients: Development and validation of a short form of the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-10)

Louise Baussard^{a,b,*}, Marion Carayol^{a,b}, Bertrand Porro^a, Fanny Baguet^{a,b},
Florence Cousson-Gelie^{a,b}

^aLaboratory Epsilon EA4556 Dynamics of Human Abilities and Health Behaviors, University of Montpellier 3, Montpellier, France

^bEpiDaure, Prevention Department, Montpellier Cancer Institute, Montpellier, France



ARTICLE INFO

Keywords:
Cancer
Oncology
Exploratory confirmatory factor analysis
Fatigue measurement
Assessment

ABSTRACT

Purpose: The MFI was developed in 1995 to assess fatigue as a multidimensional concept. This questionnaire has been widely translated and used; however, its multidimensional structure has not been consistent across studies. In addition there is a need for short questionnaires in the clinical context. Therefore, we aim to develop a MFI-short version which is easy-to-use for the patient, quick for the clinician, with solid psychometric properties.

Methods: We examined three MFI-20 validated versions and tested their structure, by leading a CFA on 422 cancer patients to evaluate their psychometric qualities (Study 1). Then, we conducted both EFA and CFA by deleting all reversed items. We assumed that 10 items were sufficient to conserve a good explanation of the data and a multidimensional structure (Study 2).

Results: Study 1 revealed that there is no consensus about the structure of the three MFI versions tested and CFA showed inadequate fit ($RMSEA > .10$; $CFI < .9$). Those three versions showed an inadequate fit with regard to expected fit indices. In study 2, the multidimensional structure was confirmed with only ten items. The best model gave a three-factor solution with a $\chi^2 = 67.130$, a $RMSEA = .072$ (95% CI [.048-.096]) and a CFI equal to .97.

Conclusions: The MFI short-form maintains good psychometric quality. This new questionnaire is adapted to cancer populations, and may be useful for clinicians to screen their patients' fatigue. Further validations of this MFI-short form are warranted to confirm its psychometric properties in other populations.

1. Introduction

Currently, the number of people living with cancer is increasing. Based on Globocan (2012) estimates (a database from the International Agency for Research on Cancer), about 14,1 million new cancer cases occurred in 2012 worldwide (Torre et al., 2015). Three cancers accounted for more than four million cases in 2012: 1,676,600 for breast cancer, 1,360,600 for colorectal cancer for both genders, and 385,700 cases for rare cancers such as Non-Hodgkin's Lymphomas (Torre et al., 2015). Patients living with cancer or being treated for cancer declare a wide range of side effects, due to the disease itself, to the treatments and to their internal emotional state (Wagland et al., 2015). One of the most common symptoms reported by cancer patients is Cancer-Related-Fatigue (CRF) (Berger et al., 2015; Prue et al., 2006). Compared with the fatigue experienced by healthy individuals, CRF is less likely to be relieved by rest, is more distressing, and differs in daily evolution profiles (Glaus et al., 1996). The wide range of prevalence of CRF from

60% to 99% depends on the measurement tools and stage of disease (Lawrence et al., 2004). Developing a consensus about the definition of CRF took a long time and now the majority of studies understand fatigue as multidimensional (Ahlberg et al., 2003; Minton and Stone, 2009). CRF concerns many areas, including physical state, emotional state, and cognitive aspects.

In clinical practice, it is recommended to assess CRF systematically rather than waiting until patients spontaneously complain about this symptom (Buss et al., 2014). Therefore, appropriate measurement instruments should be used to detect CRF. Fillion et al. (2003) highlighted three methodological concerns regarding fatigue assessment (Fillion et al., 2003). First, CRF is different and more severe than non-cancer related fatigue, so questionnaires must be developed for cancer patients specifically. Second, there is a need for consensus about the CRF definition, considering CRF as subjective and multidimensional (physical, cognitive and emotional). The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) provides a consensual definition of CRF: "a distressing

* Corresponding author. EpiDaure-ICM Val d'Aurelle, Parc Euromedecine 208 Rue des Apothicaires, 34298, Montpellier Cedex 5, France.
E-mail address: louise.baussard@icm.unicancer.fr (L. Baussard).

<https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.07.005>

Received 20 March 2018; Received in revised form 12 July 2018; Accepted 15 July 2018
1462-3889/ © 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

persistent subjective sense of physical, emotional, and/or cognitive tiredness or exhaustion related to cancer or cancer treatment that is not proportional to recent activity and that interferes with usual functioning” (NCCN National Comprehensive Cancer Network, 2017). Third, another recommendation is to adapt questionnaires to the population they target. Simple and short questionnaires are required, as health professionals lack time in care pathways. Moreover, cancer patients are easily tired and this extreme fatigability causes a loss of autonomy. In summary, the recommendation is to develop questionnaires based on a consensual definition of CRF and specific to one population, with good psychometric qualities (Fillion et al., 2003).

Fillion et al. (2003) support their argument with a study from Meek et al. (2000) which described and compared four frequently used fatigue instruments: The Shortened Profile of Mood-fatigue subscale (POMS-sf) (Shacham, 1983), the Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF) (Tack, 1991), the Lee Fatigue Scale (LFS) (Lee et al., 1991), and the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) (Smets et al., 1995). Among those, only the MFI addresses the aforementioned recommendations, and was developed originally for use with patients who have been diagnosed with cancer (Fillion et al., 2003; Meek et al., 2000).

The MFI was developed in 1995 by a team from the Netherlands (Smets et al., 1995), and among instruments rating CRF, the MFI has the theoretical advantage of encompassing all aspects of fatigue. Items were elaborated based on patients' interviews and literature review, to reflect five dimensions of fatigue: general fatigue, physical fatigue, mental fatigue, reduced activities and reduced motivation. The 20 items are sufficient to cover multidimensional fatigue. Many researchers have used this questionnaire in multiple pathologies, especially in the cancer population, but the different validated versions available attest that there is no consensus about the structure, and the number of dimensions or the rating (global score or dimension scores). Among the different versions of the MFI, some authors considered 5 dimensions, some 4 and some even 3 dimensions. A consensus does not exist. Therefore, a literature review of the MFI versions available worldwide in cancer patients was the first step of our study.

Table S1 a good three-dimensional structure presents all the steps developed by teams to validate the MFI or to make their transcultural validation. We found fifteen validation papers (Baptista et al., 2012; Buss et al., 2014; Chandel et al., 2015; Chilcot et al., 2017; Elbers et al., 2012; Fillion et al., 2003; Gentile et al., 2003; Hafezi et al., 2010; Lin et al., 2009; Lundh Hagelin et al., 2007; Munguía-Izquierdo et al., 2012; Schneider, 1998; Smets et al., 1995; Smets et al., 1996; Tian and Hong, 2012).

The first two studies concerned the initial version developed by Smets and collaborators (Smets et al., 1995, 1996). All further validations are based on the English version from Smets et al. (1996), consisting of 20 items and five dimensions: general fatigue, physical fatigue, mental fatigue, lack of motivation and activities reduction. In French, the MFI was validated by Gentile et al., in 2003. The translation is accurate and well-accepted by respondents, however the selected population was not cancer patients. They conducted an EFA with Principal Component Analysis (PCA) but did not include a Confirmatory Factor Analysis (CFA). The final structure was changed from five dimensions in the English version to four dimensions in the French one (Gentile et al., 2003). They did not remove any items. Two dimensions among the 5 (general and physical fatigue) were combined into one (physical fatigue).

Among the 15 validation studies, six did not include cancer patients (Chilcot et al., 2017; Elbers et al., 2012; Gentile et al., 2003; Hafezi et al., 2010; Lin et al., 2009; Munguía-Izquierdo et al., 2012). Among the nine studies that included cancer patients (Baptista et al., 2012; Buss et al., 2014; Chandel et al., 2015; Fillion et al., 2003; Lundh Hagelin et al., 2007; Schneider, 1998; Smets et al., 1995, 1996; Tian and Hong, 2012), only two conducted a complete psychometric analysis with both EFA and CFA (Buss et al., 2014; Fillion et al., 2003). One is a

French Canadian version published by Fillion et al. (Fillion et al., 2003). Their MFI version resulted in four dimensions (as Gentile et al., 2003) with 15 items out of the initial 20 items. Some problems with the structure were noted in particular with item loadings: four items loaded on two different dimensions, and one item loaded on an unexpected dimension. These confusing findings were previously reported, suggesting that some methodological/psychometric improvement could be accomplished (Meek et al., 2000). The version proposed by Fillion et al. (2003) resulted in an MFI with 15 items and a four-factor model showing acceptable fit (Table 1 annexed). It is the only MFI version available in French that has been validated in a cancer patient population. The other one carried out by Buss et al. in Poland (Buss et al., 2014), included both EFA and CFA conducted in cancer patients. Their validation resulted in a three-dimension questionnaire (physical, mental and reduced motivation fatigue). This study showed good methodology. The authors deleted five items, as Fillion et al. (2003) did. The removed items are not the same between the two studies and all of them are reverse worded. In addition, the latest validation study published in 2017 demonstrated poor fit and a non-reliable factor model of the MFI-20 (Chilcot et al., 2017).

In order to go further, we wanted to question the MFI's structure. This questionnaire was constructed in the 1990s where much consideration was given to response bias. All the difficulties in developing a questionnaire were to prevent response styles. Indeed, among the 20 items of the MFI, ten were reversed (Smets et al., 1995). A recent paper published by Van Sonderen et al. explained the ineffectiveness of reverse wording in questionnaires (Van Sonderen et al., 2013). The authors first distinguished several types of response bias that are often confused in the literature (acquiescence, inattention, confusion), and then argued that reversing items is probably not a good way to address response bias. The results indicated that reversing a portion of the items is common practice, although there is no consensus that this is an effective strategy. In this literature review (Van Sonderen et al., 2013), the authors showed that (i) preventing response styles by reverse wording lowered questionnaires' validity; (ii) replacing the reversed items with non-reversed items improved the internal consistency; and (iii) the use of opposite items introduced noise, increasing the risk of measurement error. As an illustration regarding MFI, Van Sonderen et al. tested if reverse wording affects response bias in the MFI with data from 700 respondents with inflammatory bowel disease. Results indicated an adverse effect of reversed wording and showed that internal consistency was better with a positive scale or a negative scale only. Many developers of questionnaires have adopted the reversed wording strategy in order to avoid response bias, however Van Sonderen et al. found evidence that it does not decrease response bias (Van Sonderen et al., 2013). Reversing half of the items was reported as less precise and more inattentive, depending on the length of the questionnaire. Respondents might feel annoyed by a 20-item questionnaire which is rather redundant. As an example, an item such as “physically I feel I am in bad condition” is the reversed item of “physically I feel I am in an excellent condition”. Considering this fact, we decided to test a short version of the MFI with only 10 items.

2. Method

This article presents two studies. The first study evaluates the psychometric properties of the MFI, by conducting a CFA on three versions of the MFI that differ by the number of items and/or number of dimensions. We decided to test our data with the original version by Smets et al., with Gentile's French version, because it is often used in French studies, and finally with Fillion's version, which is the only French validation available for cancer patients (Fillion et al., 2003; Gentile et al., 2003; Smets et al., 1995). These analyses were conducted to show fit indices associated to these MFI structures (respectively 5 dimensions, 4 dimensions, or 4 dimensions and 5 fewer items).

The aim of the second study was to develop a short version of the

MFI. As reversed items did not yield higher internal consistency (Van Sonderen et al., 2013), we removed the 10 MFI items with reverse wording. Then, we conducted both EFA and CFA on the resulting MFI-10 items to evaluate if 10 items are sufficient to conserve the multi-dimensional approach and good fit indices.

2.1. Population samples

Participants were selected from four different research projects. All four studies (Baussard et al., 2016; Carayol et al., 2013; Cousson-Gélie et al., 2013; Porro et al., 2016) received an investigation approval by an Ethics Committee and were approved through the number 2010-A00906-33 (sample 1), DR-2015-730 (sample 2), 2008-001506-16 (sample 3) and 2013-13-779 (sample 4). All participants were asked to sign a consent form. The combination of those four studies was performed with the intent to represent a wide range of cancer patients regarding cancer sites, treatments and fatigue levels. In all of the studies, fatigue assessment was performed by using the MFI-20. Sample 1 included women from the Adapted Physical Activity and Diet (APAD) randomized controlled trial and included patients with breast cancer (BC) who were eligible for 6 cycles of adjuvant chemotherapy (Carayol et al., 2013). Sample 2 involved metastatic colorectal cancer undergoing chemotherapy (Baussard et al., 2016). Sample 3 was an ancillary study to a randomized trial named Frail (Cousson-Gélie et al., 2013) that included patients with Non-Hodgkin's lymphomas. Finally, the last sample was 68 women diagnosed with BC (Porro et al., 2016). For all the samples, the MFI was administered at baseline and before starting a new treatment.

2.2. Statistical methods

Both EFA and CFA were performed using R software version 3.2.3. Several R software packages were used: psych (Revelle, 2014), stats (R Core Team, 2014) and lavaan (Rosseel, 2012). Parallel analysis, available within the nFactors package, was used to determine the number of factors to extract (Raiche, 2010). The recommended number of factors to extract is the number of original eigenvalues that are greater than the corresponding eigenvalues from the simulated data. Items were retained if their unique variance was $< .80$, their factor loading $> .40$ or cross-loadings $< .30$ on a second factor. Data were treated as ordered-categorical (Rhemtulla et al., 2012) for both EFA and CFA. The EFA extraction method was Maximum Likelihood followed by a Promax rotation ($Kappa = 4$).

According to the principles for reporting analyses using structural equation modelling, the estimated models were compared using the following goodness-of-fit statistics: chi-square statistic (χ^2), comparative fit index (CFI), Tucker–Lewis index (TLI), and root mean square error of approximation (RMSEA). A good fit is obtained with a low χ^2 ; CFI, GFI, and TLI values $\geq .90$ (Maroco, 2010); and is further confirmed by RMSEA values less than $.08$ (Barrett, 2007).

When conducting a CFA, one should not be governed by the fit indices of the model alone (Farrell and Rudd, 2009). There are other factors to consider such as the factor loadings and the discriminant validity. Thus, we analyzed the factor loadings (λ) of the observed variables and their squares, which provided the amount of variance in the observed variable that the underlying construct is able to explain. Normally, it is expected that all items of the factor present values of $\lambda = .50$. We calculated the average variance extracted (AVE) of each latent construct to assess convergent validity. Convergent validity is the extent to which indicators (items) of a specific construct share a high proportion of variance, and is indicated by values of AVE $> .50$ (Maroco, 2010). Discriminant validity was established if the Maximum Shared Variance (MSV) and the Average Shared Squared Variance (ASV) were both lower than the AVE for all the constructs (Hair et al., 1998; Henseler et al., 2015). To assess scale reliability, we used both Cronbach's alpha and composite reliability, which provides a much less

Table 1
Description of the four samples.

	Sample 1 Breast Cancer N = 143 34 (%)	Sample 2 Colorectal Cancer N = 168 40 (%)	Sample 3 Non-Hodgkin's Lymphoma N = 43 10 (%)	Sample 4 Breast Cancer N = 68 16 (%)
Sex				
Male	0	96	21	0
Female	143	72	22	68
Age in years mean (sd)	51.6 (10.1)	64.3 (11.06)	81.5 (4.49)	46.97 (6.92)
Education Level				
No qualifications	23	17	13	–
Secondary level high school	29	70	18	–
≥ 2 years at University	31	29	5	–
Marital status				
Single/divorced/ widowed	18	41	18	12
Married/w. partner	125	127	22	56
Occupational status				
Unemployed/ Medical leave	12	62	0	3
Retired	36	90	43	0
Working (partial/ full time)	95	16	0	65
Stage of cancer				
In situ	0	0	0	10
I	62	10	0	36
II	62	35	6	19
III	18	91	11	3
IV	0	32	30	0

biased estimate of reliability than Cronbach's alpha and is more appropriate for multidimensional scales (Maroco, 2010).

3. Results

3.1. Study 1: psychometric qualities of three different MFI versions

3.1.1. Descriptive statistic

Patients' characteristics are summarized in Table 1. A total of 422 MFI-20 questionnaires were completed, with 72% women respondents. BC patients were the youngest, whereas Non-Hodgkin's lymphomas patients were the oldest. In the total sample, the median age was 58.2 years. A majority of patients were married or with a partner, and all disease stages were represented. All of the patients were included before the start of a chemotherapy treatment.

3.1.2. Confirmatory Factor Analysis (CFA)

Table 2 summarizes the CFA indices for the three MFI versions being compared (Fillion et al., 2003; Gentile et al., 2003; Smets et al., 1995). A good model fit was ascertained with a lower chi-square value at $p > .05$ (Barrett, 2007) but our results showed high chi-square values with a $p < .0001$. A good model was further confirmed by RMSEA values less than $.08$, whereas Table 2 indicated three indices higher than $.115$. In addition, our three tested models give us three CFI values lower than $.90$ whereas a CFI higher than $.90$ was expected (MacCallum et al., 1996). Those three versions showed an inadequate fit with regard to expected fit indices.

3.2. Study 2: Development and validation of a short-form MFI with cancer patients

3.2.1. Samples

The sample for study 1 was randomly divided into two subsamples ($n = 211$ participants for each sample). The first subsample was

Table 2
Fit indices for the confirmatory factor models of the MFI questionnaire.

Model	χ^2	df	p-value	CFI	RMSEA	95% CI (p-value)
Smets et al., 1996: 20 items/5 factors	1046.659	160	< .0001	0.848	0.115	0.108–0.121 (< .0001)
Gentile et al., 2003: 20 items/4 factors	1216.390	164	< .0001	0.820	0.123	0.117–0.130 (< .0001)
Fillion et al., 2003: 15 items/4 factors	481.719	70	< .0001	0.888	0.118	0.108–0.128 (< .0001)

Notes: CFI = Comparative Fit Index; RMSEA = Root Mean Square Error of Approximation; CI = Confidence Interval.

Table 3
Factor loadings estimates for ML with Promax rotation (N = 211) for the MFI-10 version.

MFI 10 items/3factors	F1 physical	F2 emotional	F3 cognitive
Item 2 Physically I feel only able to do a little	0.57	0.25	0.07
Item 5 I feel tired	0.73	−0.02	0.09
Item 14 Physically I feel I'm in a bad condition	0.76	0.23	−0.10
Item 16 I tire easily	0.95	−0.32	0.07
Item 9 I dread having to do things	0.12	0.62	0.20
Item 10 I think I do very little in a day	0.31	0.63	−0.14
Item 17 I get little done	0.02	0.59	0.27
Item 18 I don't feel like doing anything	−0.17	0.91	0.16
Item 13 It takes a lot of effort to concentrate on things	−0.01	0.20	0.79
Item 19 My thoughts easily wander	0.05	−0.02	0.61
SS loading/Eigen Values	2.55	2.22	1.18
Cumulative variance	0.26	0.48	0.60

considered as the calibration sample for the EFA, and the second as the replication sample for the CFA.

3.2.2. Exploratory factor analysis on MFI-10

We performed EFA for two, three and four-factor models. Table 3 shows the factor loadings (in boldface) of the 10 reversed items of the MFI. The EFA gave us a 3-factor structure which explained 60% of the variance. Every item loaded on a unique factor and provided a reasonable summary of the data providing an optimal meaningfully-interpretable solution. Indeed, factor 1 consisted of 4 items (2, 5, 14 and 16) that indicated lack of energy, and could be named “physical fatigue”. The second factor comprised four items (9, 10, 17 and 18) that mainly reflected lack of motivation or weakness, and could be named “emotional fatigue.” The third factor consisted of two items (13 and 19) that indicated difficulties concentrating or paying attention and could be named “cognitive fatigue.” This 3-factor model had a KMO (Kaiser-Meyer-Olkin) = .93 and a Bartlett's test < .05, which is considered as excellent (Cerny and Kaiser, 1977).

3.2.3. Confirmatory Factor Analysis on MFI-10

CFA was performed to analyze the fit of this new 10-item 3-factor solution in the replication sample (n = 211). The fit indices for the 2-factor and 4-factor models were also reported for comparison (Table 4). Table 4 shows that our 3-factor model had the best fit indices. We obtained a $\chi^2 = 55.636$ which was the lowest between these three models. This three-factor solution gave us a RMSEA = .059 (95% CI [.032–.085]). In addition, we obtained a CFI equal to .978. This new

Table 4
Fit indices summary of the 2-factors model, 3-factors model and 4 factor-model.

Model tested	χ^2 (p)	df	CFI	TLI	AIC	RMSEA
2-factors	59.885 (.004)	34	.976	.968	6585.015	.060
3-factors	55.636 (.006)	32	.978	.969	6584.766	.059
4-factors	61.553 (.001)	31	.971	.958	6592.682	.068

version fit our data well. The 2-factor model also shows acceptable fit, but the 3-factors model was retained because of the “cognitive” dimension, which was particularly appropriate for our population.

3.2.4. Construct validity

The Cronbach' alphas were respectively .80 for “physical fatigue”, .88 for “emotional fatigue” and .70 for “cognitive fatigue”. The composite reliability (CR) of two dimensions exceeds .80 with $CR_{\text{physical fatigue}} = .84$, $CR_{\text{emotional fatigue}} = .81$, satisfying the minimal acceptable value (Hair et al., 1998). Although the CR for the cognitive dimension did not reach the minimal value of .70 (CR = .54), we have chosen the 3-factor model for its appropriatedness to cancer patients (see also the Discussion section below).

The values of the convergent validity were acceptable for all the subscales: AVE “physical fatigue” = .58; AVE “emotional fatigue” = .52 and AVE “cognitive fatigue” = .58. Both ASV and MSV values for each dimensions were above the AVE values, and did not support the discriminant validity (Hair et al., 1998; Henseler et al., 2015). In a global fatigue questionnaire, assessing fatigue as multi-dimensional, the discriminant validity could be constrained by the conceptual similarity of the dimensions themselves. The same indices were calculated for the 2-factors model, which did not show discriminant validity either.

4. Discussion

This article presented two studies to discuss the structure of the MFI questionnaire and its psychometric properties. First, 15 different adaptations of the MFI were found in the literature. The main conclusions of this review were that (i) few studies reported a complete analysis with both exploratory and confirmatory analyses (in fact CFA was often not performed), and (ii) for the studies where CFA was computed, fit indices were not good (RMSEA > .10; CFI < .9) or the final structure of the MFI was changed. In addition, two studies which conducted a complete psychometric battery with data on cancer patients, found four or three dimensions of fatigue and deleted five items (Buss et al., 2014; Fillion et al., 2003). As the MFI includes 10 reversed items, this led us to discuss and focus on the items' wording. This idea confirms Woods et al.'s research in 2006 who found that “a scale containing reversed worded items would lead to an artificially created factor” resulting from response bias (Woods, 2006). This led us to develop and validate a new MFI version with 10 items only.

In our first study, we conducted a CFA with our samples on Smets' version, Gentile's version and Fillion's version (Fillion et al., 2003; Gentile et al., 2003; Smets et al., 1996), and those three models did not fit our data. None of the indices showed adequate fit and thus those models were rejected and not considered as the best explanation of the data. Then, we decided to conduct a second study to validate a MFI short-form by deleting reversed items. Our EFA on MFI-10 maintained all negative items (assessing fatigue) and showed a good three-dimensional structure.

The items comprising the dimensions were very understandable; factor 1 comprised four items (“Physically, I feel only able to do a little”, “I feel tired”, “Physically, I feel I am in a bad condition” and “I tire easily”) that mainly reflected lack of energy and could be named “Physical fatigue.” The item “I feel tired” is meaningful when you work

with cancer patients. In addition, two items started with “physically” which address the physical dimension. The second factor “Emotional fatigue” consisted of 4 items that indicated a lack of motivation or weakness (“I dread having to do things”, “I think I do very little in a day”, “I get little done,” “I don’t feel like doing anything”). This finding is specific to our population; cancer patients experience fatigue in a different way because of its persistence that causes distress or interferes with their daily activities or functioning (NCCN National Comprehensive Cancer Network, 2017). This particularity leads to a strong weakness and a lack of motivation in daily life, understandable because of the diagnosis, the care routine and the weariness generated. These results corroborate those found in previous work, in which patients interviewed about their fatigue distinguished physical fatigue from emotional fatigue (Baussard et al., 2017). In the interviews, a majority of patients used the French term “lassitude,” which can be translated as weariness and may evoke depressive symptoms (Baussard et al., 2017). Factor 3 comprised two items (“It takes a lot of efforts to concentrate on things” and “My thoughts easily wander”) that indicated difficulties concentrating or paying attention and could be named “cognitive fatigue.” We have chosen to keep this dimension despite the fact that some indices were not good enough ($CR_{\text{cognitive fatigue}} = .54$; $AVE < MSV-ASV$ values). This choice is argued by the cognitive impact of cancer treatments on patients, as chemotherapy is known to reduce attention, concentration and memorization (Jim et al., 2012). The patient types were metastatic colorectal cancer (168 patients) and Non-Hodgkin’s lymphomas (43 patients). Metastatic patients in our sample were diagnosed three years before the study on average; the more chemotherapy they received, the more side effects they experienced, such as fatigue, declining eye-sight or inattention (Wagland et al., 2015). In addition, Non-Hodgkin’s lymphomas patients are characterized by an advanced age and an important cognitive impairment (Krolak et al., 2017; Zimmer et al., 2015). We believe that it is important to keep this third factor, because of its meaning in cancer patients.

4.1. Study limitations

We created our adaptation of the MFI with the assumption that measuring fatigue in a population of cancer patients is different from measuring fatigue in healthy people. Our adaptation only targets the specific population of cancer patients and may not be generalized to other populations. For example, our 3-factors solution depends on a “cognitive fatigue” dimension which explained 12% of the variance with only two items. This cognitive fatigue is argued by the fact that cancer treatments, especially chemotherapy, affect cognitive functions (Jim et al., 2012; Wagland et al., 2015). In addition, deleting 10 items in a questionnaire containing 20 items is ambitious. Future analyses on a clinical sample of cancer patients are warranted to further evaluate the validity of the MFI-10. For us, cutting the questionnaire in half is motivated by our specific population and the specific area of nursing care.

4.2. Implications for nursing

Strasser et al. (Strasser et al., 2009) concluded that “future research must address the development of a generalizable instrument that is currently validated and the testing of the hypothesis that fatigue-domain screening can reliably guide fatigue domain-specific treatments in clinical practice, facilitate interdisciplinary management, and improve fatigue-related outcomes” (Strasser et al., 2009). The MFI-10 has the advantage to save time for clinicians, nurses and researchers dealing with cancer patients, while maintaining good psychometric qualities. We created a multidimensional tool which defines fatigue across three dimensions with an acceptable fit, and a meaningful interpretation of score dimensions (the higher the value on the Likert-scale, the more the fatigue symptom is present).

Declarations of interest

None.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2018.07.005>.

References

- Ahlberg, K., Ekman, T., Gaston-Johansson, F., Mock, V., 2003. Assessment and management of cancer-related fatigue in adults. *Lancet* 362 (9384), 640–650.
- Baptista, R.L.R., Biasoli, I., Scheliga, A., Soares, A., Brabo, E., Morais, J.C., et al., 2012. Psychometric properties of the multidimensional fatigue inventory in Brazilian Hodgkin’s lymphoma survivors. *J. Pain Symptom Manag.* 44 (6), 908–915. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2011.12.275>.
- Barrett, P., 2007. Structural equation modelling: adjudging model fit. *Pers. Individ. Differ.* 42 (5), 815–824. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2006.09.018>.
- Baussard, L., Stoebner-Delbarre, A., Bonnabé, Laurence, Huteau, M.-E., Gastou, A., Cousson-Gélie, F., 2017. Development and validation of the daily fatigue cancer scale (DFCS): single-item questions for clinical practice. *European Journal of Cancer Nursing* 26, 42–48.
- Baussard, L., Ychou, M., Senesse, P., Khemissa, F., Mineur, L., Proust-Lima, C., Cousson-Gélie, F., 2016. Abstracts. *Psycho Oncol.* 25 (SP. SP) 13–13. <https://doi.org/10.1002/pon.4272>.
- Berger, A.M., Mooney, K., Alvarez-Perez, A., Breitbart, W.S., Carpenter, K.M., Cella, D., et al., 2015. Cancer-related fatigue, version 2.2015. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.: J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 13 (8), 1012–1039.
- Buss, T., Kruk, A., Wiśniewski, P., Modlińska, A., Janiszewska, J., Lichodziejewska-Niemierko, M., 2014. Psychometric properties of the polish version of the multidimensional fatigue Inventory-20 in cancer patients. *J. Pain Symptom Manag.* 48 (4), 730–737. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.11.015>.
- Carayol, M., Romieu, G., Bleuse, J.-P., Senesse, P., Gourgou-Bourgade, S., Sari, C., et al., 2013. Adapted physical activity and diet (APAD) during adjuvant breast cancer therapy: design and implementation of a prospective randomized controlled trial. *Contemp. Clin. Trials* 36 (2), 531–543. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2013.09.016>.
- Cerny, B.A., Kaiser, H.F., 1977. A study of a measure of sampling adequacy for factor-analytic correlation matrices. *Multivariate Behav. Res.* 12 (1), 43–47.
- Chandel, P., Sultan, A., Khan, K., Choudhary, V., Parganiha, A., 2015. Validation of the Hindi version of the multidimensional fatigue Inventory-20 (MFI-20) in Indian cancer patients. *Support. Care Canc.* 23 (10), 2957–2964. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2661-5>.
- Chilcot, J., Guirguis, A., Friedli, K., Almond, M., Davenport, A., Day, C., et al., 2017. Measuring fatigue using the multidimensional fatigue Inventory-20: a questionnaire factor structure in haemodialysis patients. *Nephron* 136 (2), 121–126. <https://doi.org/10.1159/000458770>.
- Cousson-Gélie, F., Allart, P., de Chalvron, S., Soubeyran, P., 2013. Determinants and changes in psychological adaptation and quality of life during chemotherapy for diffuse large B cell non-hodgkin’s lymphoma in the vulnerable and frail elderly (“psy-frail” study): p1-79. *Psycho-Oncology* 22, 171–172.
- Elbers, R.G., van Wegen, E.E.H., Verhoef, J., Kwakkel, G., 2012. Reliability and structural validity of the Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) in patients with idiopathic Parkinson’s disease. *Park. Relat. Disord.* 18 (5), 532–536. <https://doi.org/10.1016/j.parkrelid.2012.01.024>.
- Farrell, A.M., Rudd, J.M., 2009. In: Tojib, D. (Ed.), *Factor Analysis and Discriminant Validity: A Brief Review of Some Practical Issues*. ANZMAC Retrieved from, <http://publications.aston.ac.uk/7644/>.
- Fillon, L., Gélinas, C., Simard, S., Savard, J., Gagnon, P., 2003. Validation evidence for the French Canadian adaptation of the multidimensional fatigue inventory as a measure of cancer-related fatigue. *Canc. Nurs.* 26 (2), 143–154.
- Gentile, S., Delarozzière, J.C., Favre, F., Sambuc, R., San Marco, J.L., 2003. Validation of the French “multidimensional fatigue inventory” (MFI 20). *Eur. J. Canc. Care* 12 (1), 58–64.
- Glaus, A., Crow, R., Hammond, S., 1996. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Eur. J. Canc. Care* 5, 8–23. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2354.1996.tb00247.x>.
- Globocan 2012 Home. (n.d.). Retrieved May 25, 2018, from <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- Hafezi, S., Zare, H., Mehri, S.N., Mahmoodi, H., 2010. The Multidimensional Fatigue Inventory validation and fatigue assessment in Iranian distance education students. In: 2010 4th International Conference on Distance Learning and Education, pp. 195–198. <https://doi.org/10.1109/ICDLE.2010.5606006>.
- Hair, J., Anderson, R.E., Tatham, R.L., Black, W.C., 1998. In: *Multivariate Data Analysis*, fifth ed. J.
- Henseler, J., Ringle, C.M., Sarstedt, M., 2015. A new criterion for assessing discriminant validity in variance-based structural equation modeling. *J. Acad. Market. Sci.* 43 (12), 115–135.
- Jim, H.S.L., Phillips, K.M., Chait, S., Anne Faul, L., Pops, M.A., Lee, Y.-H., et al., 2012. Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 30 (29), 3578–3587. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.39.5640>.

- Krolak, D., Collins, B., Weiss, L., Harris, C., Jagt, R. V. der, 2017. Cognitive function and its relationship to other psychosocial factors in lymphoma survivors. *Support. Care Canc.* 25 (3), 905–913. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3480-z>.
- Lawrence, D.P., Kupelnick, B., Miller, K., Devine, D., Lau, J., 2004. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *JNCI Monographs* (32), 40–50. 2004. <https://doi.org/10.1093/ncimonographs/agh027>.
- Lee, K.A., Hicks, G., Nino-Murcia, G., 1991. Validity and reliability of a scale to assess fatigue. *Psychiatr. Res.* 36 (3), 291–298. [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(91\)90027-M](https://doi.org/10.1016/0165-1781(91)90027-M).
- Lin, J.M.S., Brimmer, D.J., Maloney, E.M., Nyarko, E., Belue, R., Reeves, W.C., 2009. Further validation of the Multidimensional Fatigue Inventory in a US adult population sample. *Popul. Health Metrics* 7 (18). <https://doi.org/10.1186/1478-7954-7-18>.
- Lundh Hagelin, C., Wengström, Y., Runesdotter, S., Fürst, C.J., 2007. The psychometric properties of the Swedish Multidimensional Fatigue Inventory MFI-20 in four different populations. *Acta Oncol.* 46, 97–104.
- MacCallum, R.C., Browne, M.W., Sugawara, H.M., 1996. Power analysis and determination of sample size for covariance structure modeling. *Psychol. Meth.* 1 (2), 130.
- Maroco, J., 2010. *Análise de Equações Estruturais: Fundamentos teóricos, software & Aplicações*. (ReportNumber, Lda).
- Meek, P.M., Nail, L.M., Barsevick, A.M., Schwartz, A.L., Stephen, S., Whitmer, K., et al., 2000. Psychometric testing of fatigue instruments for use with cancer patients. *Nurs. Res.* 49 (4), 181–190.
- Minton, O., Stone, P., 2009. A systematic review of the scales used for the measurement of cancer-related fatigue (CRF). *Annals of Oncology Advance* 20 (1), 17–25.
- Munguia-Izquierdo, D., Segura-Jiménez, V., Camiletti-Moirón, D., Pulido-Martos, M., Alvarez-Gallardo, L.C., Romero, A., et al., 2012. Multidimensional fatigue inventory: Spanish adaptation and psychometric properties for fibromyalgia patients. *The Al-Andalus study*. *Clin. Exp. Rheumatol.* 30 (Suppl 74), 94–102.
- NCCN National Comprehensive Cancer Network, 2017. *Cancer-related Fatigue (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology No. 2.2017)*. NCCN.Org. Retrieved from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf.
- Porro, B., Michel, A., Trentini, F., Monrigo, E., Pierre, B., Zinzindohoue, C., Cousson-Gélie, F., 2016. Identification of psychosocial factors affecting job retention of women with breast cancer. A pilot study. *Eur. Health Psychol.* 18 (5), 1077.
- Prue, G., Rankin, J., Allen, J., Gracey, J., Cramp, F., 2006. Cancer-related fatigue: a critical appraisal. *Eur. J. Cancer* 42 (7), 846–863. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.11.026>.
- R Core Team, 2014. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.
- Raiče, G., 2010. *nFactors: a R Package to Parallel Analysis and Non Graphical Solutions to the Cattell Scree Test*.
- Revelle, W., 2014. *CRAN - Package Psych*. Retrieved November 9, 2017, from: <http://www2.uacm.mx/~r-mirror/web/packages/psych/>.
- Rhenthulla, M., Brosseau-Liard, P.E., Savalei, V., 2012. When can categorical variables be treated as continuous? A comparison of robust continuous and categorical SEM estimation methods under suboptimal conditions. *Psychol. Meth.* 17 (3), 354–373. <https://doi.org/10.1037/a0029315>.
- Rosseel, Y., 2012. *Lavaan: an R Package for Structural Equation Modeling and More*. Version 0.5-12 (BETA).
- Schneider, R.A., 1998. Reliability and validity of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) and the rhoten fatigue scale among rural cancer outpatients. *Canc. Nurs.* 21 (5), 370–373.
- Shacham, S., 1983. A shortened version of the profile of Mood states. *J. Pers. Assess.* 47 (3), 305–306. https://doi.org/10.1207/s15327752jpa4703_14.
- Smets, E.M.A., Garssen, B., Bonke, B., De Haes, J.C.J.M., 1995. The multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *J. Psychosom. Res.* 39 (3), 315–325. [https://doi.org/10.1016/0022-3999\(94\)00125-O](https://doi.org/10.1016/0022-3999(94)00125-O).
- Smets, E.M.A., Garssen, B., Cull, A., de Haes, J., 1996. Application of the multidimensional fatigue inventory (MFI-20) in cancer patients receiving radiotherapy. *Br. J. Canc.* 73 (2), bjcl99642. <https://doi.org/10.1038/bjc.1996.42>.
- Strasser, F., Müller-Käser, I., Dietrich, D., 2009. Evaluating cognitive, emotional, and physical fatigue domains in daily practice by single-item questions in patients with advanced cancer: a cross-sectional pragmatic study. *J. Pain Symptom Manag.* 38 (4), 505–514. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2008.12.009>.
- Tack, B.B., 1991. *Dimensions and Correlates of Fatigue in Older Adults with Rheumatoid Arthritis*.
- Tian, J., Hong, J.-S., 2012. Validation of the Chinese version of multidimensional fatigue Inventory-20 in Chinese patients with cancer. *Support. Care Canc.* 20 (10), 2379–2383. <https://doi.org/10.1007/s00520-011-1357-8>.
- Torre, L.A., Bray, F., Siegel, R.L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., Jemal, A., 2015. Global cancer statistics, 2012. *CA A Cancer J. Clin.* 65 (2), 87–108. <https://doi.org/10.3322/caac.21262>.
- Van Sonderen, van, E., Sanderman, R., Coyne, J.C., 2013. Ineffectiveness of reverse wording of questionnaire items: let's learn from cows in the rain. *PLoS One* 8 (7), e68967. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068967>.
- Wagland, R., Richardson, A., Arnes, J., Hankins, M., Lenman, E., Griffiths, P., 2015. Treatment-related problems experienced by cancer patients undergoing chemotherapy: a scoping review. *Eur. J. Canc.* 24 (5), 605–617. <https://doi.org/10.1111/ccc.12246>.
- Woods, C., 2006. Careless responding to reverse-worded items: implications for confirmatory factor analysis. *J. Psychopathol. Behav. Assess.* 28, 186–191. <https://doi.org/10.1007/s10862-005-9004-7>.
- Zimmer, P., Mierau, A., Bloch, W., Strüder, H.K., Hülsdünker, T., Schenk, A., et al., 2015. Post-chemotherapy cognitive impairment in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma: a first comprehensive approach to determine cognitive impairments after treatment with rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone or rituximab and bendamustine. *Leuk. Lymphoma* 56 (2), 347–352. <https://doi.org/10.3109/10428194.2014.915546>.

- Rappels et présentation des analyses en classes latentes

- ❖ La régression

Dans notre cas, nous supposons que plusieurs variables peuvent avoir un effet sur le niveau de fatigue de nos patients. En effet dans notre approche théorique, nous avons vu que la fatigue pouvait être influencée par des variables médicales (date du diagnostic, stade de la maladie), biologiques (anémie), psychosociales et/ou encore par des variables de personnalité. Nous présenterons directement ce que sont les régressions multivariées, qui évaluent l'effet simultané de plusieurs variables explicatives sur une variable à expliquer.

- ❖ La régression multivariée

Ces modèles sont très utiles dans les situations où l'on souhaite étudier la relation entre une variable d'intérêt Y et plusieurs variables X_1, X_2, \dots, X_P avec pour objectif d'expliquer la variation de la variable Y en fonction des valeurs prises par les variables X .

Cette variable Y est classiquement appelée variable « à expliquer » ou variable dépendante, et les variables X sont des variables « explicatives » ou variables indépendantes, et représentent les facteurs explicatifs (d'ajustement, ou de confusion).

La principale vertu de cette méthode est de permettre, par l'intermédiaire d'un *modèle mathématique* d'évaluer la force de l'association entre Y et chacun des X , les autres variables étant maintenues à un niveau constant.

L'utilisation de ces modèles est courante en psychologie. Dans notre cas, nous pourrions imaginer que la fatigue (Y) peut s'expliquer par l'âge du sujet, le stade de la maladie ou par un ensemble de variables psychosociales décrites précédemment (X). En notant Y_i la réponse de l'individu i et X_i les variables prises par les variables explicatives pour cet individu, la relation entre Y et X peut s'écrire sous la forme :

$$Y_i = \alpha + \beta X_i + \varepsilon_i \quad (1)$$

Lorsque nous faisons une régression, nous cherchons les coefficients α et β , tels que α soit l'ordonnée à l'origine (intercept) correspondant à la valeur de la variable Y lorsque la variable X est nulle ; et β le coefficient directeur de la droite de régression de Y sur X . Le coefficient alpha est le niveau moyen de Y à l'origine, c'est-à-dire quand l'ensemble des $X = 0$; Beta est le vecteur de paramètres d'association entre les variables X et la variable Y ; β_p correspond à l'augmentation moyenne de Y pour une augmentation d'une unité de X_p . Ces coefficients s'interprètent comme suit : pour une augmentation d'un point de la variable X , la variable Y augmente d'un nombre d'unités égale à Bêta.

De plus, l'équation comprend les résidus ε_i , qui représentent l'écart entre le point Y_i et son estimation en fonction de X_i . Les résidus correspondent aux erreurs de mesure. L'erreur de mesure ε_i est une variable aléatoire distribuée selon une loi normale d'espérance nulle : $\varepsilon_i \rightarrow N(0, \sigma^2)$.

Ces modèles supposent alors :

- l'homogénéité de la variance (l'homoscédasticité) : les erreurs ont la même variance σ^2 ,
- la Linéarité : la moyenne de chaque distribution de Y, $E(y_i|x_i)$, se situe sur une droite,
- que les Y sont indépendants et identiquement distribués.

Or, plusieurs cas ou méthodologies d'études violent ces principes et principalement la troisième hypothèse. Dans les cas de « Processus d'échantillonnage » (essais multicentriques, étude en cluster, modèles multiniveaux), les « Méta-analyses », ou encore le cas des « données longitudinales » plusieurs mesures sont prises en compte, pour un même individu, à différents temps. Dans ce dernier cas, les données ne sont pas indépendantes et les erreurs issues de la même unité d'échantillonnage seront corrélées entre elles.

❖ Les modèles mixtes

Dans notre étude, nous cherchons à modéliser l'évolution de la fatigue au cours du temps. Pour ce faire, notre méthodologie prévoit des mesures répétées de l'état de fatigue du patient, dès le début du cycle de chimiothérapie, jusqu'à la fin (6 mois maximum), et ce toutes les deux semaines : soit 12 mesures répétées. Les données de chaque patient sont donc corrélées et le modèle linéaire classique ne peut donc pas directement être utilisé.

Les modèles mixtes constituent une extension du modèle linéaire au cadre des données répétées et plus généralement des données corrélées. Tout comme le modèle de régression classique, le niveau de la variable à expliquer Y est expliqué par des variables explicatives X par le biais d'effets dits fixes. La corrélation entre les mesures répétées d'un patient se traduit par une variabilité entre les données de plusieurs sujets. Cette corrélation intra-sujet ou variabilité inter-sujet est captée le plus souvent par des effets individuels ou effets aléatoires. Le modèle se compose alors d'une partie fixe et d'une partie aléatoire.

L'effet fixe ne change pas d'un individu à l'autre, c'est l'effet moyen de la population. L'effet aléatoire quant à lui, est propre à chaque sujet et traduit la variabilité liée à chacun d'entre eux. Pour rendre plus explicite ces effets aléatoires, nous allons repartir d'un modèle de régression tel que décrit dans l'équation (1) avec en variable explicative le temps t (équation (2)).

$$Y_{ij,t} = \alpha + \beta t + \varepsilon_{ij,t} \quad (2)$$

$$\varepsilon_{ij,t} \sim N(0, \sigma^2)$$

Considérons nos données : nous avons une variable Y (la fatigue) pour un individu i, et j la répétition à la visite j.

j est une variable discrète (de 1 à 12 dans notre étude)

t représente le temps (peu varier)

α, β : effets fixes (même interprétation que dans le modèle de régression classique)

$\varepsilon_{i,t}$: terme d'erreur aléatoire (Gaussienne homoscédaste, iid)

α, β, σ : paramètres à estimer

Après avoir présenté ce modèle sans effets aléatoires (en fonction du temps), nous décrirons dans l'équation ci-dessous (3) ce que sont les intercepts et pentes aléatoires, en donnant l'interprétation des coefficients.

$$Y_{i,t} = (\alpha + \alpha_i) + (\beta + \beta_i)t + \varepsilon_{i,t} \quad (2)$$

$$\varepsilon_{i,t} \sim N(0, \sigma^2)$$

$$\alpha_i \sim N(0, \mu^2)$$

$$\beta_i \sim N(0, \nu^2)$$

α, β : effets fixes (même interprétation que dans le modèle de régression classique)

$\varepsilon_{i,t}$: terme d'erreur aléatoire (Gaussienne homoscedaste, iid)

α_i : intercept aléatoire

β_i : pente aléatoires

$\alpha, \beta, \sigma, \mu, \nu$: paramètres à estimer

Interprétation : Dans ce modèle à intercept (α_i) aléatoire et pente aléatoire (β_i) les paramètres s'interprètent comme suit :

Alpha représente le niveau moyen de Y à t et X = 0 ; beta représente l'augmentation moyenne de Y pour une unité de temps; Ces paramètres représentent bien des effets moyens.

Chaque patient peut dévier par rapport à cette droite moyenne de $\alpha_i \sim N(0, \mu^2)$. Un patient avec un effet aléatoire positif débutera plus haut (plus fatigué) que la moyenne et inversement un patient avec un effet aléatoire négatif commencera plus bas que la moyenne (voir figure X - milieu 1). Dans cet exemple, tous les patients évoluent ensuite de la même façon. On peut aller plus loin en supposant qu'en plus d'un niveau initial propre, chaque sujet a aussi une pente d'évolution qui lui est propre.

Lorsque l'effet aléatoire concerne la pente (β_i), cela nous renseigne (par exemple) sur l'évolution de la fatigue au cours du temps. Ainsi, il y a une évolution moyenne de $\beta \sim N(0, \nu^2)$ et chaque patient varie de β_i par rapport à cette pente (voir figure X – droite)

Notons qu'il est possible d'avoir plusieurs fonctions du temps dans un seul modèle, et de considérer des effets aléatoires tant sur les pentes que sur les intercepts.

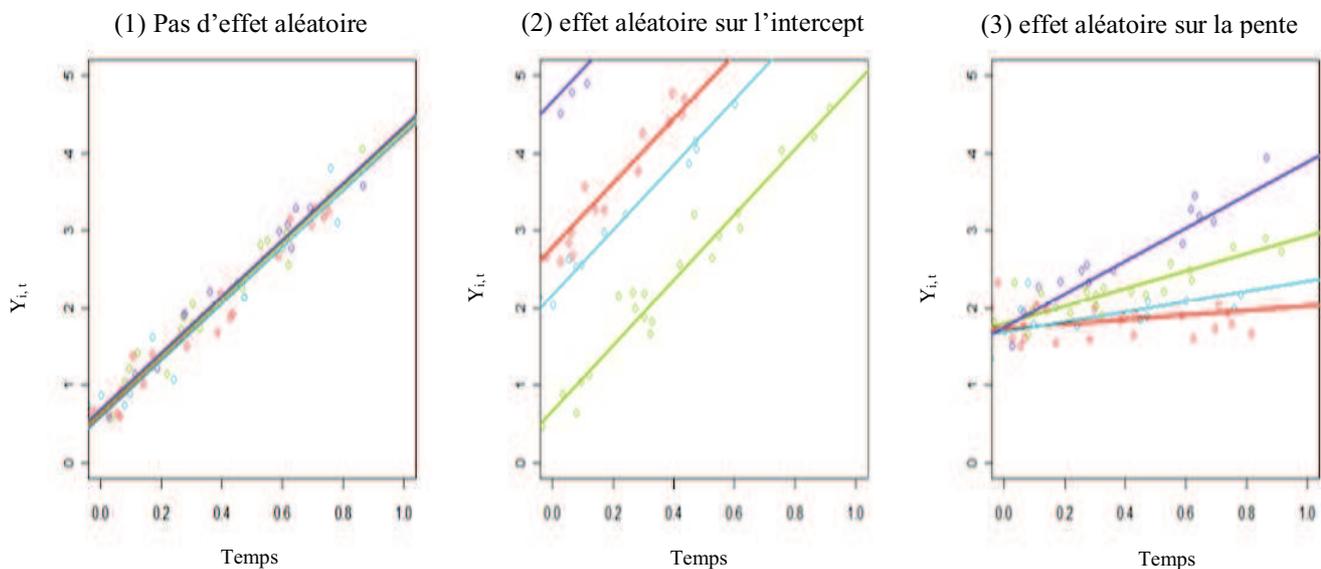


Figure 1: De gauche à droite modèle linéaire, modèle linéaire à effets mixtes avec constante aléatoire, modèle linéaire à effets mixte avec pente aléatoire, Les droites représentent les courbes individuelles débruitées et les points représentent les observations.

Tableau k: Médianes, intervalle interquartiles, et différences observées au cours du temps sur les variables médicales et psychosociales pour l'EVA « je manque d'énergie »

Variables	min-max	T0	T1	T2	T3	T0-T1	T0-T2
		inclusion	2 mois	4 mois	6 mois		
		Médiane (iiq)					
Classe 1 "fatigue intense"		n=11	n=2	n=1	n=1		
n=11 (6,51%)							
Poids		63 (23,75)	50 (4)	47(-)	/		
MFI							
physique	(4-20)	14 (6)	16,50 (0,50)	20 (-)	/		
émotionnelle	(4-20)	12,5 (5,25)	10,5 (1,5)	19 (-)	/		
cognitive	(2-10)	6,5 (2)	6 (4)	9 (-)	/		
HADS							
dépression	(0-21)	8 (5,75)	6 (3)	10 (-)	/		
anxiété	(0-21)	7,5 (6,75)	7 (2)	12 (-)	/		
CLCS							
Contrôle interne	(6-24)	15 (10)	-	-	/		
Attribution c. interne	(5-20)	8 (3)	-	-	/		
Contrôle religieux	(3-12)	3 (0)	-	-	/		
WCC-21							
centré sur problème	(8-32)	18 (6)	19 (7)	14 (-)	/		
centré sur émotion	(7-28)	10 (6)	11 (0)	15 (-)	/		
recherche de soutien	(6-24)	11 (4)	15,5 (8,5)	21 (-)	/		
QSSC							

Tableau k: Médianes, intervalle interquartiles, et différences observées au cours du temps sur les variables médicales et psychosociales pour l'EVA « je manque d'énergie »

Variables	min-max	T0	T1	T2	T3	T0-T1	T0-T2
		inclusion	2 mois	4 mois	6 mois		
		Médiane (iiq)					
soutien émotionnel	(9-45)	31 (7)	-	-	/		
soutien matériel	(5-25)	22 (8)	-	-	/		
soutien informatif	(2-10)	7 (2)	-	-	/		
soutien négatif	(4-20)	6 (5)	-	-	/		
<i>Classe 2 "fatigue moyenne"</i> <i>n=82 (48,52%)</i>		n=82	n=67	n=35	n=21		
Poids		68 (20)	67 (22,25)	72 (17,25)	70 (25)	1 117,5***	/
MFI-10 physique	(4-20)	12 (5)	13 (4,75)	13 (5)	10 (2,75)	717,5 (0,51)	/
MFI-10 émotionnelle	(4-20)	11 (5)	11 (5)	9,5 (5,25)	11 (4,75)	659 (0,84)	/
MFI-10 cognitive	(2-10)	5 (3)	5 (3)	5 (2,25)	4,5 (2,75)	507 (0,54)	/
HADS dépression	(0-21)	5 (4)	+5 (4)	5,5 (4)	5 (2)	415*	/
HADS anxiété	(0-21)	7 (5)	7 (5)	7 (4,25)	6,5 (6)	792,5 (0,97)	/
CLCS contrôle interne	(6-24)	19 (6)	-	-	19 (3,5)	-	/
CLCS attribution c. interne	(5-20)	8 (6)	-	-	8,5 (5,5)	-	/
CLCS contrôle religieux	(3-12)	3 (3)	-	-	3,5 (4)	-	/
WCC-21	(8-32)	20 (7,25)	19 (9)	21,5 (10)	22 (8)	1 142,5**	/

Tableau k: Médianes, intervalle interquartiles, et différences observées au cours du temps sur les variables médicales et psychosociales pour l'EVA « je manque d'énergie »

Variables	min-max	T0	T1	T2	T3	T0-T1	T0-T2
		inclusion	2 mois	4 mois	6 mois		
		Médiane (iiq)					
centré sur problème	(7-28)	13,5 (7)	14 (6,5)	12,5 (7)	13 (6)	905,5 (0,16)	/
centré sur émotion	(6-24)	15 (6)	13 (7)	12 (10,25)	18 (6)	1 085,5*	/
recherche de soutien							
QSSC	(9-45)	35,5 (12)	-	-	35,5 (4,5)	-	-
soutien émotionnel	(5-25)	17,5 (7)	-	-	17,5 (6,25)	-	-
soutien matériel	(2-10)	8 (2)	-	-	7,5 (2)	-	-
soutien informatif	(4-20)	7 (5)	-	-	9,5 (3)	-	-
soutien négatif							
<i>Classe 3 "pas de fatigue"</i>		n=56	n=52	n=34	n=18		
<i>n=56 (33,14%)</i>							
Poids		70,5 (22,5)	70 (22,05)	69,25 (29,75)	70 (25)	604***	403,5**
MFI							
physique	(4-20)	8 (5,50)	7 (5,75)	8 (3,75)	9 (5,00)	334,5 (0,60)	142,5
émotionnelle	(3-15)	7 (5,50)	5 (5)	6 (4,75)	5 (3,50)	347 (0,40)	(0,60)
cognition	(2-10)	3 (3)	2 (2,75)	3 (3)	2 (3)	267 (0,06)	163 (0,72)
HADS							130 (0,36)
dépression	(0-21)	1 (2)	1 (4)	2 (1,5)	1 (3)	442 (0,46)	
anxiété	(0-21)	6 (4)	5 (4)	5 (4)	6 (3,5)	722,5**	117 (0,66)
							202 (0,14)
CLCS	(6-24)	20 (6)	-	-	18 (6)	-	

Tableau k: Médianes, intervalle interquartiles, et différences observées au cours du temps sur les variables médicales et psychosociales pour l'EVA « je manque d'énergie »

Variables	min-max	T0	T1	T2	T3	T0-T1	T0-T2
		inclusion	2 mois	4 mois	6 mois		
		Médiane (iiq)					
contrôle interne	(5-20)	9 (5)	-	-	8 (5)	-	-
attribution c. interne	(3-12)	3 (3)	-	-	3 (3)	-	-
contrôle religieux							-
WCC-21	(8-32)	22 (8)	23 (11)	22,5 (11,5)	21 (8,5)	599 (0,23)	
centré sur problème	(7-28)	10 (7,75)	11 (6,5)	11 (7)	9 (5,5)	439 (0,50)	165,5
centré sur émotion	(6-24)	15 (7,75)	14 (11)	16 (12)	15 (7,5)	430,5 (0,58)	(0,81)
recherche de							140,5
soutien	(9-45)	37 (13,50)	-	-	35 (11)	-	(0,66)
QSSC	(5-25)	17 (8,5)	-	-	15 (9,50)	-	112 (0,81)
soutien émotionnel	(2-10)	7 (4)	-	-	6,5 (1,75)	-	
soutien matériel	(4-20)	6 (5)	-	-	8 (5)	-	-
soutien informatif							-
soutien négatif							-
<i>Classe 4 "fatigue en augmentation"</i> <i>n=20 (11,83%)</i>		n=20	n=20	n=15	n=5		
Poids		73 (14,5)	69 (13,07)	70 (13)	70 (15)	102,5*	89,5 (0.10)
MFI							
physique	(4-20)	11 (5,25)	12 (5,0)	11,5 (7,50)	12 (2)	39 (0,14)	19,5 (0,13)
émotionnelle	(3-15)	9,5 (5,25)	10 (4,5)	9 (2,75)	12 (6,50)	56,5 (0,57)	49,5 (0,80)
	(2-10)	4 (3,25)	5 (4)	4,5 (2,75)	4 (1)	40,5 (0,94)	25,5 (0,53)

Tableau k: Médianes, intervalle interquartiles, et différences observées au cours du temps sur les variables médicales et psychosociales pour l'EVA « je manque d'énergie »

Variables	min-max	T0	T1	T2	T3	T0-T1	T0-T2
		inclusion	2 mois	4 mois	6 mois		
		Médiane (iiq)					
<i>cognitive</i>							
<i>HADS</i>	(0-21)	2,5 (3,25)	4 (4)	5 (7)	2 (2,5)	56,5 (0,57)	5*
<i>dépression</i>	(0-21)	6 (4)	6 (5,5)	6,5 (4,50)	6 (3,0)	71 (0,55)	38,5 (1)
<i>anxiété</i>							
<i>CLCS</i>	(6-24)	20 (4,25)	-	-	20 (0,5)	-	-
<i>contrôle interne</i>	(5-20)	6 (3,5)	-	-	8 (3)	-	-
<i>attribution c. interne</i>	(3-12)	3 (3,25)	-	-	3 (3,5)	-	-
<i>contrôle religieux</i>							
<i>WCC-21</i>	(8-32)	18,5 (9,25)	21 (10,5)	22 (5)	19 (7,5)	66,5 (0,65)	25,5 (0,31)
<i>centré sur problème</i>	(7-28)	11,50 (3,50)	12 (4,5)	11 (4,25)	11 (4,5)	67,5 (0,69)	40 (0,21)
<i>centré sur émotion</i>	(6-24)	17 (5,75)	14 (6,5)	12,5 (6,25)	14 (5,5)	111,5 (0,27)	50 (0,14)
<i>recherche de</i>							
<i>soutien</i>							
<i>QSSC</i>	(9-45)	36,5 (14,25)	-	-	30 (14,5)	-	-
<i>soutien émotionnel</i>	(5-25)	17 (9,25)	-	-	14 (5)	-	-
<i>soutien matériel</i>	(2-10)	8 (4)	-	-	7 (3)	-	-
<i>soutien informatif</i>	(4-20)	7 (4)	-	-	4 (2,5)	-	-
<i>soutien négatif</i>							

Tableau l: Médianes, intervalle interquartiles, et différences observées au cours du temps sur les variables médicales et psychosociales pour l'EVA « je ressens de la lassitude »

Variables	min-max	T0	T1	T2	T3	T0-T1	T0-T2
		inclusion	2 mois	4 mois	6 mois		
		Médiane (iiq)					
Classe 1 "lassitude en augmentation" n=21 (12,43%)		n=21	n=15	n=1	n=/		
Poids		68 (25)	56 (22,35)	48,50 (1,50)	/	52,5**	/
MFI							
physique	(4-20)	10,5 (4,5)	16 (5,5)	15,5 (4,5)	/	10,5**	/
émotionnelle	(4-20)	9,5 (5,5)	10,5 (2,75)	13 (6)	/	19 (0,23)	/
cognitive	(2-10)	4 (3,25)	4,5 (2)	7 (2)	/	23,5 (0,42)	/
HADS							
dépression	(0-21)	4 (3,25)	5,5 (6)	6,5 (3,5)	/	2**	/
anxiété	(0-21)	5,5 (4,5)	6 (3,75)	11,5 (0,50)	/	23 (0,39)	/
CLCS							
contrôle interne	(6-24)	17,5 (8,75)	-	-	/	/	/
attribution c. interne	(5-20)	8 (3)	-	-	/	/	/
contrôle religieux	(3-12)	3 (2,25)	-	-	/	/	/
WCC-21							
centré sur problème	(8-32)	20 (7)	18,5 (7,25)	14,5 (0,5)	/	76*	/
centré sur émotion	(7-28)	11 (7)	14 (4,25)	14,5 (0,5)	/	42,5 (0,81)	/
recherche de soutien	(6-24)	16 (5,75)	13 (10)	19 (2)	/	63 (0,23)	/

Tableau 1: Médianes, intervalle interquartiles, et différences observées au cours du temps sur les variables médicales et psychosociales pour l'EVA « je ressens de la lassitude »

		T0	T1	T2	T3		
		inclusion	2 mois	4 mois	6 mois		
		Médiane (iiq)				T0-T1	T0-T2
QSSC							
soutien émotionnel	(9-45)	35,5 (13)	-	-	/	/	/
soutien matériel	(5-25)	20 (6,25)	-	-	/	/	/
soutien informatif	(2-10)	8 (2)	-	-	/	/	/
soutien négatif	(4-20)	4,5 (3)	-	-	/	/	/
Classe 2							
“lassitude moyenne”							
n=67 (39,64%)		n=67	n=59	n=39	n=22		
Poids		69 (20)	67 (19)	70 (20,75)	70 (24,5)	924***	476**
MFI							
physique	(4-20)	12 (4)	13 (4,5)	11 (7)	12 (3)	662 (0,82)	317,5 (0,32)
émotionnelle	(4-20)	10,5 (4,75)	10 (5)	9 (4,25)	10 (5)	598,5 (0,92)	330 (0,22)
cognitive	(2-10)	5 (2)	5 (3)	5 (2,5)	5 (2)	367,5 (0,57)	266 (0,49)
HADS							
dépression	(0-21)	4 (4)	5 (4)	6 (4)	5 (2)	484 (0,71)	218 (1)
anxiété	(0-21)	8 (4)	7,5 (4)	7 (3,25)	7 (4)	650,5 (0,90)	249 (0,50)
CLCS							
contrôle interne	(6-24)	19 (5)	-	-	18 (4)	/	/
attribution c. interne	(5-20)	8 (5,50)	-	-	10 (5)	/	/
contrôle religieux	(3-12)	3 (3)	-	-	3 (4)	/	/
WCC-21	(8-32)						

Tableau 1: Médianes, intervalle interquartiles, et différences observées au cours du temps sur les variables médicales et psychosociales pour l'EVA « je ressens de la lassitude »

		T0	T1	T2	T3		
		inclusion	2 mois	4 mois	6 mois		
		Médiane (iiq)				T0-T1	T0-T2
centré sur problème	(7-28)	21,5 (8)	19 (10)	21 (8,25)	21 (8)	891,5*	268,5 (0,69)
centré sur émotion	(6-24)	13 (7,75)	13 (6,50)	13 (6,25)	13 (6)	717,5 (0,61)	228 (0,57)
recherche de soutien		15 (7)	13,5 (8)	12 (11,25)	18 (7)	806,5 (0,05)	244,5*
QSSC	(9-45)						
soutien émotionnel	(5-25)	34 (12)	-	-	35 (9)	/	/
soutien matériel	(2-10)	17 (6)	-	-	17 (5)	/	/
soutien informatif	(4-20)	8 (2)	-	-	7 (2)	/	/
soutien négatif		7 (5)	-	-	9 (5)	/	/
Classe 3		n=10	n=2	n=2	n=		
“lassitude intense”							
n=10 (5,92%)							
Poids		69,4 (9,5)	69 (2)	70 (3)	/	/	/
MFI							
physique	(4-20)	16 (6)	14,5 (1,5)	16 (0)	/	/	/
émotionnelle	(3-15)	14 (4)	12,5 (0,50)	13 (0)	/	/	/
cognitive	(2-10)	7 (2)	6 (1)	6 (0)	/	/	/
HADS							
dépression	(0-21)	9 (4)	8,5 (1,5)	8 (0)	/	/	/
anxiété	(0-21)	6 (7)	8,5 (0,5)	9 (0)	/	/	/
CLCS	(6-24)						
contrôle interne	(5-20)	19 (5,75)	-	-	/	/	/

Tableau 1: Médianes, intervalle interquartiles, et différences observées au cours du temps sur les variables médicales et psychosociales pour l'EVA « je ressens de la lassitude »

		T0	T1	T2	T3		
		inclusion	2 mois	4 mois	6 mois		
		Médiane (iiq)				T0-T1	T0-T2
attribution c. interne	(3-12)	9 (1,75)	-	-	/	/	/
contrôle religieux		3 (0,75)	-	-	/	/	/
WCC-21	(8-32)						
centré sur problème	(7-28)	16 (3,75)	17,5 (0,5)	15 (0)	/	/	/
centré sur émotion	(6-24)	10,5 (5,75)	11,5 (2,50)	18 (0)	/	/	/
recherche de soutien		11,5 (4)	9 (4)	14 (0)	/	/	/
QSSC	(9-45)						
soutien émotionnel	(5-25)	32 (3)	-	-	/	/	/
soutien matériel	(2-10)	17 (10)	-	-	/	/	/
soutien informatif	(4-20)	6 (1)	-	-	/	/	/
soutien négatif		5 (6)	-	-	/	/	/
Classe 4		n=71	n=65	n=40	n=18		
“pas de lassitude”							
n=71 (42,01%)							
Poids		71 (19,5)	70 (21)	70,25 (19)	71 (14,5)	877,5**	610***
MFI							
physique	(4-20)	9 (6)	8 (6)	8 (4,75)	10 (4)	471,5 (0,23)	167,5 (0,07)
émotionnelle	(3-15)	7 (6,75)	6 (7)	6,5 (5)	6 (5)	510,5 (0,46)	302,5 (0,47)
cognitive	(2-10)	4 (4)	2 (3)	3 (3)	2 (2)	412*	140,5 (0,95)
HADS							
dépression	(0-21)	2 (3)	2 (3)	2 (2,5)	2 (2)	570 (0,37)	130,5 (0,25)
anxiété	(0-21)	6 (4)	4 (3,50)	4 (3)	3 (3,5)	1 138***	356 (0,08)

Tableau 1: Médianes, intervalle interquartiles, et différences observées au cours du temps sur les variables médicales et psychosociales pour l'EVA « je ressens de la lassitude »

		T0	T1	T2	T3			
		inclusion	2 mois	4 mois	6 mois			
		Médiane (iiq)					T0-T1	T0-T2
CLCS								
contrôle interne	(6-24)	20 (5)	-	-	20 (3,5)	/	/	
attribution c. interne	(5-20)	8 (5,75)	-	-	8 (3,5)	/	/	
contrôle religieux	(3-12)	3 (3,75)	-	-	3 (3,5)	/	/	
WCC-21								
centré sur problème	(8-32)	21 (8)	23 (11,5)	23,5 (11)	20,5 (8,5)	836,5 (0,42)	235 (0,29)	
centré sur émotion	(7-28)	11 (7)	11 (6)	10 (6)	9,5 (6,5)	666,5 (0,09)	258,5 (0,21)	
recherche de soutien	(6-24)	15 (7)	14 (9,5)	13,5 (10,5)	15 (6,75)	774,5 (0,29)	268,5 (0,69)	
QSSC								
soutien émotionnel	(9-45)	37 (13,75)	-	-	34 (10,5)	/	/	
soutien matériel	(5-25)	17 (8)	-	-	14 (9,5)	/	/	
soutien informatif	(2-10)	8 (2)	-	-	7 (2)	/	/	
soutien négatif	(4-20)	6 (4)	-	-	8 (5,5)	/	/	

Tableau m : comparaison des classes 1, 2 et 4 à la classe de référence (pas de fatigue), sur les variables psychosociales

		T0 inclusion	T1 2 mois t test (p)	T2 4 mois	T3 6 mois
Variables					
Classe 1 "fatigue intense" n=11 (6,51%) VS Classe 3 "pas de fatigue" n=56 (33,14%)	MFI-10				
	-Physique	491,5***	99,5*	/	/
	-émotionnelle	422**	82,5 (0,11)	/	/
	-Cognitive	397,5*	63 (0,52)	/	/
	HADS				
	Dépression	471,5***	89 (0,07)	/	/
	Anxiété	312,5 (0,50)	69,5 (0,40)	/	/
	CLCS				
	Contrôle interne	131,5*	-	-	/
	Attribution c.interne	211 (0,48)	-	-	/
	Contrôle religieux	178,5 (0,15)	-	-	/
	WCC-21				
	Centré sur problème	178,5 (0,21)	45,5 (0,96)	/	/
	Centré sur émotion	271 (0,59)	46 (0,98)	/	/
Recherche de soutien	189,5 (0,30)	52,5 (0,80)	/	/	

Tableau m : comparaison des classes 1, 2 et 4 à la classe de référence (pas de fatigue), sur les variables psychosociales

	T0 inclusion	T1 2 mois t test (p)	T2 4 mois	T3 6 mois
Variables				
QSSC				
Soutien émotionnel	226 (0,68)	-	-	/
Soutien matériel	305 (0,27)	-	-	/
Soutien informatif	234 (0,80)	-	-	/
Soutien négatif	266,5 (0,72)	-	-	/
MFI-10				
-Physique	755**	747,5***	310,5**	-
-émotionnelle	742,5**	681**	293,5*	-
-Cognitive	647,5 (0,23)	592,5 (0,10)	272,5 (0,11)	-
HADS				
Dépression	681 (0,11)	691,5**	336**	-
Anxiété	535 (0,86)	522 (0,62)	271 (0,19)	-

Classe 4 “fatigue en augmentation” n=20 (11,83%)
VS
Classe 3 “pas de fatigue” n=56 (33,14%)

Tableau m : comparaison des classes 1, 2 et 4 à la classe de référence (pas de fatigue), sur les variables psychosociales

Variables	T0 inclusion	T1 2 mois t test (p)	T2 4 mois	T3 6 mois
CLCS				
Contrôle interne	514,5 (0,67)	-	-	-
Attribution c. interne	368,5*	-	-	-
Contrôle religieux	532,5 (0,82)	-	-	-
WCC-21				
Centré sur problème	443 (0,24)	426,5 (0,78)	155,5 (0,72)	-
Centré sur émotion	630 (0,27)	480 (0,64)	194,5 (0,44)	-
Recherche de soutien	640 (0,22)	490,5 (0,54)	150 (0,60)	-
QSSC				
Soutien émotionnel	588 (0,65)	-	-	-
Soutien matériel	599,5 (0,56)	-	-	-
Soutien informatif	649 (0,23)	-	-	-
Soutien négatif	552,5 (0,98)	-	-	-

Tableau m : comparaison des classes 1, 2 et 4 à la classe de référence (pas de fatigue), sur les variables psychosociales

	T0 inclusion	T1 2 mois t test (p)	T2 4 mois	T3 6 mois	
Variables					
<p style="color: red; text-align: center;">Classe 2 “fatigue moyenne” n=82 (48,52%) VS Classe 3 “pas de fatigue” n=56 (33,14%)</p>	MFI-10				
	physique	3 474***	2 458***	780,5***	285*
	émotionnelle	3 309,5***	2 433,5***	711***	343***
	cognitive	2 919***	2 376***	679**	298*
	HADS				
	dépression	3 627,5***	2 827***	852***	373***
	anxiété	2 603 (0,09)	2 092,5**	666,5*	237 (0,47)
	CLCS				
	Contrôle interne	1 783*	-	-	185,5 (0,54)
	Attribution c. interne	2 335 (0,63)	-	-	236 (0,48)
Contrôle religieux	2 245 (0,93)	-	-	226,5 (0,63)	
WCC-21					
Centré sur problème	1 982,5 (0,42)	1 228 (0,13)	410,5 (0,89)	189,5 (0,80)	
Centré sur émotion	2 733,5**	1 713,5 (0,16)	542 (0,06)	272,5*	
Recherche de soutien	2 216,5 (0,80)	1 386 (0,57)	373,5 (0,47)	246 (0,21)	

Tableau m : comparaison des classes 1, 2 et 4 à la classe de référence (pas de fatigue), sur les variables psychosociales

Variables	T0	T1	T2	T3
	inclusion	2 mois	4 mois	6 mois
	t test (p)			
QSSC				
Soutien émotionnel	2 295 (0,67)	-	-	229,5 (0,60)
Soutien matériel	2 227 (0,90)	-	-	250,5 (0,28)
Soutien informatif	2 533 (0,13)	-	-	238,5 (0,26)
Soutien négatif	2 393 (0,38)	-	-	292,5*

Tableau n: comparaison des classe 1, 2 et 3 à la classe de référence (pas de lassitude), sur les variables psychosociales

	T0 inclusion	T1 2 mois	T2 4 mois	T3 6 mois	
	t test (p)				
Variables					
Classe 1 "lassitude en augmentation" n=21 (12,43%) VS Classe 4 "pas de lassitude" n=71 (42,01%)	MFI-10				
	physique	929,5*	715***	/	/
	émotionnelle	824,5 (0,22)	649**	/	/
	cognitive	742,5 (0,67)	610*	/	/
	HADS				
	dépression	1 047***	734,5***	/	/
	anxiété	670,5 (0,78)	582,5 (0,06)	/	/
	CLCS				
	contrôle interne	506,5 (0,06)	-	-	/
	attribution c.interne	649,5 (0,62)	-	-	/
	contrôle religieux	670 (0,76)	-	-	/
	WCC-21				
	centré sur problème	650,5 (0,70)	338,5 (0,30)	/	/
	centré sur émotion	794,5 (0,30)	580*	/	/
recherche de soutien	728 (0,71)	388 (0,73)	/	/	

Classe 2 “lassitude moyenne” n=67
(39,64%)
VS
Classe 4 “pas de lassitude” n=71 (42,01%)

QSSC				
soutien émotionnel	678,5 (0,84)	-	-	/
soutien matériel	824 (0,23)	-	-	/
soutien informatif	689 (0,92)	-	-	/
soutien négatif	542 (0,12)	-	-	/
MFI-10				
-Physique	3 344,5***	2 436,5***	941,5**	388*
-émotionnelle	3 166,5***	2 422***	943**	405,5*
-Cognitive	2 997**	2 555***	931**	436,5**
HADS				
Dépression	3 526***	2 713***	1 134,5***	484***
Anxiété	2 987,5**	2 563***	1 108***	456,5***
CLCS				
Contrôle interne	1 947,5 (0,08)	-	-	192*
Attribution c.interne	2 236 (0,64)	-	-	339,5 (0,28)
Contrôle religieux	2 114,5 (0,28)	-	-	285 (0,96)
WCC-21				
Centré sur problème	2 336 (0,80)	1 399 (0,16)	532 (0,59)	257 (0,71)
Centré sur émotion	2 657,5 (0,09)	1 998,5 (0,05)	799**	363,6 (0,06)
Recherche soutien	2 231,5 (0,84)	1 582 (0,70)	519 (0,49)	338 (0,18)

Classe 3 “lassitude intense” n=10 (5,92%)
 VS
 Classe 4 “pas de lassitude” n=71 (42,01%)

QSSC					
Soutien émotionnel	2 059 (0,34)	-	-	271 (0,74)	
Soutien matériel	2 142,5 (0,56)	-	-	339,5 (0,29)	
Soutien informatif	2 347,5 (0,75)	-	-	305,5 (0,51)	
Soutien négatif	2 719*	-	-	326 (0,43)	
MFI-10					
-Physique	551,5***	/	/	/	
-Lassitude	542,5***	/	/	/	
-Cognition	516***	/	/	/	
HADS					
Dépression	547,5***	/	/	/	
Anxiété	337,5 (0,73)	/	/	/	
CLCS					
Contrôle interne	174 (0,08)	-	-	/	
Attribution c.interne	288 (0,90)	-	-	/	
Contrôle religieux	227 (0,35)	-	-	/	
WCC-21					
Centré sur problème	176,5 (0,10)	/	/	/	
Centré sur émotion	306,5 (0,61)	/	/	/	
Recherche soutien	179 (0,106)	/	/	/	

QSSC

Soutien émotionnel	234 (0,21)	-	-	/
Soutien matériel	298,5 (0,80)	-	-	/
Soutien informatif	226,5 (0,17)	-	-	/
Soutien négatif	283,5 (0,63)	-	-	/

Résumé

La fatigue associée au cancer est un symptôme subjectif et envahissant, en lien avec la maladie et ses traitements, et qui impacte considérablement la qualité de vie des patients. Cette étude a deux objectifs fondamentaux : (1) identifier différentes trajectoires de fatigue chez des patients suivis en chimiothérapie, et (2) identifier certains déterminants psychosociaux de ces trajectoires de fatigue. Au total, 169 patients ont été évalués sur leur niveau de fatigue dès l'initiation d'un nouveau cycle de chimiothérapie, puis toutes les deux semaines sur une période de 6 mois. Quatre trajectoires de fatigue physique ont été identifiées : 1) une trajectoire de « fatigue intense » (6,51% des patients), 2) une trajectoire de « fatigue moyenne » (48,52%), 3) une trajectoire de « fatigue en augmentation » au cours du temps caractérisée par des patients non fatigués à l'inclusion (11,83%), et enfin 4) une trajectoire de patients résilients qui ne rapportent « pas de fatigue » durant les traitements (33,14%). S'il apparaît que la fatigue physique et la dépression soit fortement associée, les résultats montrent également qu'une mauvaise adaptation (coping centré sur l'émotion) et peu de contrôle sur l'évolution de la maladie contribuent à l'intensité et l'augmentation de la fatigue au cours du temps. L'identification de variables transactionnelles dans l'explication d'un tel symptôme permet d'envisager des prises en charge psychosociales adaptées, tournées vers une médecine plus personnalisée.

Abstract

Cancer-related fatigue is a subjective and pervasive symptom, related to the disease and its treatments, and has a significant impact on patients' quality of life. This study has two fundamental goals: (1) to identify different fatigue trajectories in metastatic colorectal cancer patients undergoing chemotherapy; (2) to identify psychosocial determinants of these fatigue trajectories. A total of 169 patients were assessed for their level of fatigue at the beginning of a new chemotherapy cycle, and were subsequently followed every two weeks. Psychosocial variables such as anxiety, depression, perceived control, coping strategies, and social support were measured from the start. Four trajectories of physical fatigue were identified: 1) a trajectory of "intense fatigue" (6.51%), 2) a trajectory of "average fatigue" (48.52%), 3) an "increasing fatigue" trajectory over time characterized by non-fatigued patients at the inclusion (11.83%); finally, 4) a trajectory of resilient patients who report "no fatigue" during treatment (33.14%). While it appears that physical fatigue and depression are strongly associated, the results also show that poor adaptation (emotionally-focused coping) and little control over the evolution of the disease contribute to the intensity and the increase of fatigue over time.

The identification of transactional variables in the explanation of this symptom makes it possible to envisage adapted psychosocial care, turned towards personalized medicine.