

Cancer et fatigue

Anna Simon. Fondation Ophtalmologique Rothschild, Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, Paris.



Summary

Cancer and fatigue

Cancer patients often suffer more in their daily life from disease-related fatigue than from pain, but unlike pain, fatigue is often overlooked. Correct assessment of fatigue should always be performed with the aim of prevention. The causes of fatigue are multifactorial and, excepting a few particular cases, poorly elucidated. Treatment, when possible, should be instituted as early as possible.

Key-words: fatigue, cancer, prevalence, anemia, treatment.

Simon A. Cancer et fatigue. Med Pal 2003; 2: 14-22

Résumé

La fatigue liée au cancer affecte souvent plus la vie quotidienne du patient que la douleur. Elle est trop souvent négligée, contrairement à la douleur. Son évaluation devrait être faite systématiquement à titre préventif. Son étiologie est multifactorielle et, sauf quelques cas particuliers, encore mal élucidée. Le traitement, lorsqu'il est possible, est à entreprendre le plus tôt possible.

Mots clés : fatigue, cancer, prévalence, anémie, traitement.

Adresse pour la correspondance :

Anna Simon, Fondation Ophtalmologique Rothschild, Centre d'évaluation et de traitement de la douleur, 25-29, rue Manin, 75019 Paris.

Introduction

L'attention portée à la fatigue en tant que symptôme de la maladie cancéreuse s'est considérablement accru ces dernières années. Une recherche MEDLINE associant les deux mots-clés « fatigue » et « cancer » ne retrouve que 19 publications pour l'année 1991 contre 95 pour 2001 et pour les mots clés « fatigue » et « palliative care », 1 publication en 1991 et 22 pour l'année 2001. Si les études publiées ces dernières années ne sont souvent que descriptives, elles ont cependant augmenté notre savoir sur l'étendue du problème dans différentes situations : avant, durant et après le traitement. Depuis le milieu des années 90 l'aspect multidimensionnel de la fatigue a été approfondi et de nombreux questionnaires d'évaluation, tenant compte non seulement de l'intensité mais aussi des dimensions comportementales, affectives, sensorielles et cognitives de la fatigue ont été publiés. Une nouvelle étape a été franchie avec la proposition de critères précis qui permettent de porter le diagnostic spécifique de *fatigue liée au cancer* (Cancer-Related Fatigue, CRF ; pour la commodité nous écrivons dans la suite : « fatigue l.a.c. »).

En matière d'étiologie de la fatigue l.a.c., si par exemple les relations entre anémie, taux d'hémoglobine et fatigue ont été clarifiées grâce aux études de ces toutes dernières années, les connaissances sur cette étiologie restent, par bien des aspects, rudimentaires et à l'état d'hypothèses.

Le présent article propose de faire le point sur l'état actuel des connaissances au sujet de ces différentes questions : définition, caractères et diagnostic de la fatigue, épidémiologie, étiologie et traitements.

Aspects de la fatigue

Une assez bonne caractérisation de la fatigue liée au cancer (fatigue l.a.c.) est résumée comme suit par Ream et al [1] : « *La fatigue (liée au cancer) est un symptôme subjectif et désagréable, intégrant l'ensemble des sensations corporelles, allant de la lassitude à l'exténuation qui créent un état général tenace affectant les capacités de fonctionnement normal de l'individu* ». Il est important en effet d'opposer le caractère tenace et désagréable de la fatigue l.a.c. à la fatigue de personnes en bonne santé pour lesquelles il s'agit d'un phénomène normal, rythmique, d'une sensation plutôt agréable, survenant après un effort physique ou mental et se dissipant avec le sommeil. Le caractère tenace de la fatigue l.a.c. se traduit aussi par un besoin inhabituel de repos qui, contrairement à la fatigue normale, reste inefficace, le patient n'étant guère soulagé par le sommeil. Il faut aussi insister sur le caractère global de la fatigue l.a.c. s'opposant à une fatigue musculaire localisée ou à une fatigue mentale ou physique transitoire. Enfin, par tous les caractères qui viennent d'être cités, la fatigue l.a.c. perturbe souvent profondément le fonctionnement normal du patient.

Par ailleurs, les caractéristiques de la fatigue I.a.c. peuvent être classées suivant au moins trois « dimensions » : une dimension physique portant sur l'importance et l'intensité, le rythme dans le temps, la nature et la qualité de la sensation de fatigue ; une dimension affective-émotionnelle réunissant la détresse et les émotions déclenchées par la fatigue ainsi qu'une dimension cognitive/comportementale décrivant les stratégies d'adaptation, d'anticipation ainsi que les souvenirs évoqués (expériences antérieures) par cette fatigue.

Épidémiologie

La fatigue est un symptôme courant dans la population générale exempte de maladie. Elle touche, selon différentes enquêtes, entre 11,4 % et 27 % de la population comme le montre le *tableau I*. Chez le patient atteint de cancer, la fatigue est le symptôme le plus fréquent et le moins soulagé. Ashbury et al [2] ont interrogé 913 patients ayant subi un traitement anticancéreux dans les deux ans précédant l'enquête sur la présence de symptômes. Les patients étaient éligibles quels que soient le type de cancer et le stade de la maladie. La fatigue était, avec l'anxiété, le symptôme le plus fréquemment cité, touchant respectivement 78 % et 77 % des patients (*figure 1*).

Dans une autre étude portant sur 419 patients [3] atteints de cancer, également tous stades confondus, trois

Tableau I : Prévalence de la fatigue dans la population générale.

Table I: Prevalence of fatigue in the general population.

	Nombre de personnes interrogées	Personnes éprouvant une fatigue importante
Angleterre (Pawlikowska, 1994)	31 651	18,3 %
Norvège (Loge, 1998)	3 500	11,4 %
États-Unis (Kroenke, 1998)	1 159	24 %
États Unis (Bates, 1993)	995	27 %
Australie (Hickie, 1996)	1 593	25 %

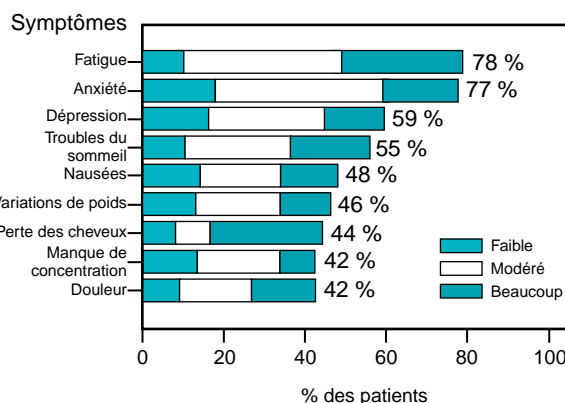


Figure 1. Fréquence des symptômes dans le cancer, Ashbury et al (1998).

Figure 1. Frequency of symptoms in cancer, Ashbury et al. (1998).

patients sur quatre rapportent avoir ressenti de la fatigue durant leur traitement, dont un tiers quotidiennement. 61 % étaient plus gênés dans leur vie quotidienne par la fatigue que par d'autres symptômes de la maladie. Les patients subissant une chimiothérapie, les femmes et les patients plus jeunes étaient plus particulièrement gênés quotidiennement par une fatigue dont ils évaluait l'impact sur leur vie plus important que celui de la douleur. 57 % des patients qui étaient fatigués avaient des difficultés à maintenir une vie relationnelle satisfaisante avec leurs familles et amis. Trois quarts des patients pensaient que la fatigue est un symptôme inévitable de la maladie cancéreuse qui doit être enduré et, pour cette raison, la moitié des patients n'en parlent jamais à leur médecin ou équipe soignante.

Ces études, qui ne traitent que de la prévalence de la fatigue parmi les patients atteints de cancer, risquent cependant de donner une image fautive, car d'une part elles ne tiennent pas compte de la prévalence de la fatigue dans la population générale, d'autre part elles ne se préoccupent pas de savoir si la fatigue constatée est directement ou indirectement causée par le cancer ou son traitement.

Pour éviter la première de ses deux insuffisances, une approche plus correcte est de comparer les niveaux de fatigue d'un groupe de patients avec celui d'un groupe de contrôle de personnes en bonne santé.

King [4] a publié une analyse de 14 études qui utilisaient le questionnaire Qualité de vie de l'European Organization for Research and Treatment of Cancer EORTC-QLQc30, questionnaire utilisé dans un très grand nombre d'études cliniques sur le cancer, et qui contient trois

La fatigue I.a.c. s'oppose à une fatigue musculaire, mentale ou physique transitoire.

items sur la fatigue. Le score moyen de fatigue des patients sous traitement était aux alentours de 50 (pour des scores de 0 à 100, des scores plus importants traduisant un niveau plus important de fatigue). Le score moyen de fatigue mesuré avec le même questionnaire dans la population générale norvégienne (n = 1965) était de 29 [5].

Stone et al [6] ont comparé un groupe de 227 patients atteints de cancer à un groupe de contrôle de 98 sujets en bonne santé. Le diagnostic de « *fatigue sévère* » était porté pour tous les patients dont les scores étaient au-delà du 95^e percentile des scores du groupe de contrôle. Respectivement 15 % et 16 % des patients avec un diagnostic récent de cancer du sein ou de cancer de la prostate, ainsi que 50 % des patients atteints d'un cancer pulmonaire récemment diagnostiqué et 78 % des patients pris en charge dans une Unité de Soins Palliatifs présentaient une « *fatigue sévère* » ainsi définie.

Pour répondre à la seconde des deux critiques ci-dessus, l'approche consiste à ne mesurer dans une popula-

tion donnée que la prévalence de la fatigue l.a.c., à l'exclusion des autres types de fatigue, ce qui suppose d'en faire le diagnostic selon des critères précis, comme ceux que propose D. Cella [7] et qui sont les suivants :

– La présence de six ou plus des symptômes suivants et ceci quotidiennement ou presque durant deux semaines sur le dernier mois. La présence du premier item, une fatigue significative, est obligatoire.

- Fatigue significative, niveau d'énergie diminué, ou besoin augmenté de repos, qui n'est pas en relation avec un changement récent du niveau d'activité ;
- Plaintes de faiblesse généralisée ou de lourdeur des membres ;
- Diminution des possibilités de concentration ou d'attention ;
- Diminution de l'intérêt et de la motivation pour les activités habituelles ;
- Insomnie ou hypersomnie ;
- Sommeil ni réparateur, ni reposant ;
- Nécessité de lutter pour surmonter la tendance à l'inactivité ;
- Réaction émotionnelle à la sensation de fatigue (tristesse, frustration ou irritabilité) ;
- Difficulté à accomplir des tâches quotidiennes attribuées à la fatigue ;
- Problèmes de mémoire à court terme ;
- Sensation de mal-être durant plusieurs heures après un exercice physique.

– Ces symptômes entraînent une détresse cliniquement significative et une déficience dans les activités professionnelles, sociales et autres.

– Il est établi par l'histoire de la maladie, l'examen clinique ou les paramètres biologiques que les symptômes actuels sont la conséquence du cancer ou de la thérapie anticancéreuse.

– Les symptômes ne sont pas essentiellement la conséquence d'une co-morbidité psychiatrique comme la dépression majeure, d'un désordre somatoforme ou d'un delirium.

L'utilisation de tels critères précis devrait clarifier le diagnostic de la fatigue l.a.c. et faciliter la comparabilité des études.

Cella et al [8] ont publié en 2001 une évaluation de 397 patients cancéreux, traités antérieurement par chimiothérapie seule ou radio – et chimiothérapie combinée. Sur les 37 % de patients qui confirmaient avoir souffert de fatigue pendant au moins deux semaines durant le mois précédant l'étude, 17 % seulement souffraient de fatigue l.a.c. selon les critères diagnostiques énoncés ci-dessus.

Les chiffres de prévalence de la fatigue l.a.c. varient donc considérablement suivant la méthodologie appliquée.

Évaluation de la fatigue

Aucun marqueur biologique « objectif » de la fatigue n'a jusqu'à présent pu être identifié. Seule, la sensation subjective peut être explorée par des questionnaires d'auto-évaluation. Il n'est donc pas étonnant qu'avec l'intérêt accru dans ce symptôme, de nombreux questionnaires spécifiques de la fatigue du patient cancéreux aient été publiés ces dernières années. Le *tableau II* en donne une vue d'ensemble. Le choix d'un questionnaire doit être déterminé par les propriétés psychométriques et le but que l'on se donne : recherche clinique, évaluation de routine, études randomisées etc... En ce qui concerne la longueur, on est tenté pour atteindre une plus grande précision d'augmenter le nombre de questions, mais la longueur du questionnaire devient rapidement, surtout en soins palliatifs, un handicap rédhibitoire pour son utilisation pratique.

Physiopathologie

Comme les aspects de la fatigue qui se présentent suivant plusieurs dimensions, son origine est, elle aussi, multifactorielle avec des composantes très diverses : biochimiques, physiologiques, psychologiques, psychosociales et comportementales (*figure 2*).

Le *tableau III*, modifié d'après Cella [7], donne une vue d'ensemble des facteurs contribuant à la fatigue.

Les chiffres de prévalence de la fatigue l.a.c. varient suivant la méthodologie appliquée.

Tableau II : Questionnaires d'évaluation.

Table II: Evaluation questionnaires.

Questionnaires « Qualité de vie » évaluant, entre autres, la fatigue	
Nom	Descriptif de l'échelle
EORTC-QLQ-C30 (Aaronson et al, 1993)	30 items sur la qualité de vie, 5 dimensions : physique, cognitive, psychique, sociale, financière, 3 questions unidimensionnelles évaluant la fatigue « <i>Avez-vous eu besoin de repos ? Vous êtes-vous senti(e) faible ? Etiez-vous fatigué(e) ?</i> » (traduit en français).
Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) – Fatigue (Yellen et al, 1997)	13 items, unidimensionnel, a été développé avec un questionnaire concernant l'anémie (7 items), le tout intégré à un questionnaire multidimensionnel sur la qualité de vie (28 items). Chaque item est coté sur une échelle à 5 points.
Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) (Cella et al, 1997)	Une version plus récente du FACT avec 26 items sur la qualité de vie et 13 items spécifiques sur la fatigue. Chaque item est coté sur une échelle à 5 points (traduit en français).
Questionnaires spécifiques « Fatigue »	
Nom	Descriptif de l'échelle
Rhoten Fatigue Scale (Rhoten 1982)	1 item sous forme d'une échelle numérique de 0 à 10.
Piper Fatigue Scale Piper et al, 1989	76 items sous forme d'échelle numérique évaluant 4 dimensions : dimension temporelle, affective et sensorielle, intensité.
Multi-dimensional Fatigue Inventory (MFI-20) Smets et al, 1995	20 items, 5 dimensions : fatigue globale, fatigue physique, fatigue mentale, réduction de l'activité, réduction de la motivation. Chaque item est coté sur une échelle à 5 points (traduit en français).
Fatigue Assessment Questionnaire (FAQ) (Glaus 1998)	20 items, dimensions physique, affective-émotionnelle et cognitive. Chaque item est coté sur une échelle à 4 points. L'intensité de la fatigue durant la dernière semaine et le dernier mois, ainsi que la détresse causée par la fatigue sont en plus cotées sur des échelles visuelles analogues.
Piper Fatigue Scale révisée (Piper et al, 1998)	22 items, 4 dimensions : comportementale/intensité, affective, sensorielle et cognitive/humeur, chaque item est présenté sous forme d'une échelle numérique de 0 à 10 (traduit en français).
Fatigue Symptom Inventory (FSI) Hann et al, 1998	13 items, 3 dimensions : intensité, durée et retentissement sur le fonctionnement quotidien. Chaque item est présenté sous forme d'échelle numérique de 0 à 10.
Schwarz Cancer Fatigue Scale (Schwarz 1998)	28 items, 4 dimensions : physique, émotionnelle, cognitive et temporelle. Chaque item est coté sur une échelle à 5 points.
Multidimensional Fatigue Symptom Inventory (MFSI) (Stein et al, 1998)	83 items, 5 dimensions : expérience globale, physique, cognitive, affective et comportementale. Chaque item est coté sur une échelle à 5 points.
Brief Fatigue Inventory (Mendoza et al, 1999)	9 items, questionnaire construit sur le modèle du Brief Pain Inventory avec 3 questions sur la sévérité de la fatigue et 6 questions évaluant son retentissement dans la vie quotidienne (activité générale, humeur, capacité de marche, travail, relations avec l'entourage, joie de vivre). Chaque item est présenté sous forme d'échelle numérique de 0 à 10.
Cancer Fatigue Scale (Okuyama et al, 2000)	15 items, 3 dimensions : physique, affective et cognitive. Chaque item est coté sur une échelle à 5 points.
Cancer Related Fatigue Distress (Holley, 2000)	20 items, unidimensionnel. Chaque item est présenté sous forme d'échelle numérique de 0 à 10.

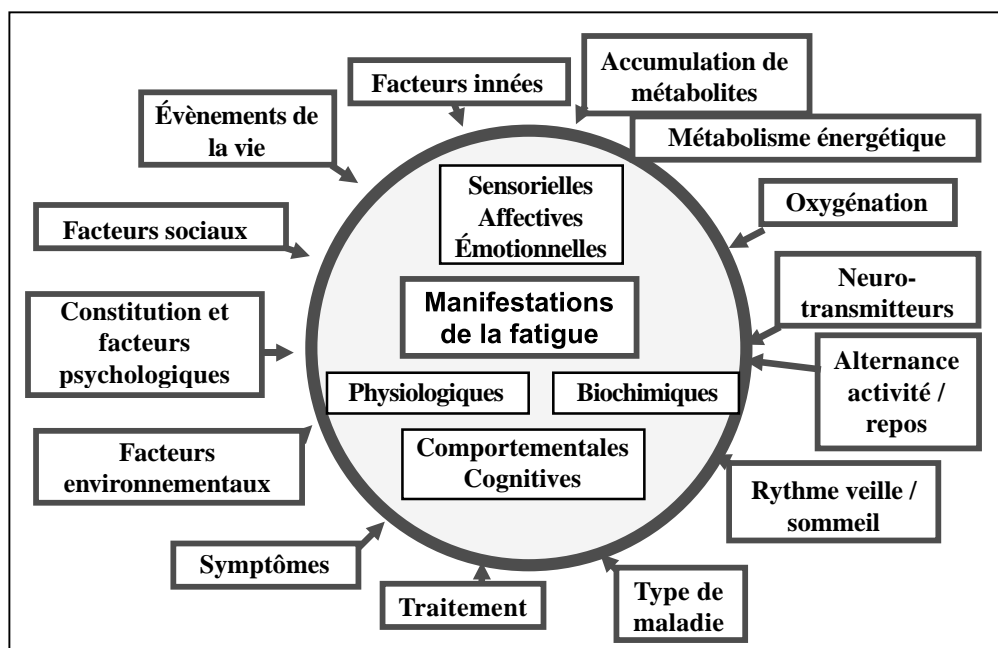


Figure 2. Origine multifactorielle et aspects multidimensionnels de la fatigue (d'après Piper, 1987 [9]).

Figure 2. Multifactorial origin and multidimensional aspects of fatigue (from Piper, 1987) [9].

En résumé, trois grands mécanismes dominent la scène : les perturbations liées aux effets directs du cancer, des perturbations liées aux produits dont la sécrétion est induite par la tumeur et des perturbations en relation avec le traitement curatif ou palliatif.

Au-delà des étiologies générales – tels les effets secondaires des traitements (nausées, vomissements, douleur, trouble du transit, anémie etc...), les causes endocrinien-nes (hypothyroïdie, ménopause provoquée etc...), les perturbations psychologiques (anxiété, dépression, troubles du sommeil etc...) – il faut insister sur les mécanismes plus spécifiques de l'étiologie de la fatigue i.a.c.

Le cancer lui-même, ainsi que les différents traitements, chimio – et radiothérapie, entraînent une augmentation des taux de cytokines comme le tumor necrosis factor (TNF) et les interleukines IL-1, IL-2 et IL-6. Cette réaction inflammatoire est considérée comme le mécanisme principal menant au syndrome d'anorexie et cachexie. La dérégulation de la production des cytokines contribuerait aussi à l'anémie, à la fièvre, à l'immunodépression et, par l'intermédiaire d'une perturbation des taux de sérotonine dans le système nerveux central, à la dépression du patient cancéreux [10, 11]. On connaît le lien étroit entre fatigue et dépression. Cette dérégulation au niveau de l'axe tryptophan-sérotonine-dopamine pourrait contribuer au développement de la fatigue liée au cancer.

Une autre voie de recherche explore les anomalies du métabolisme musculaire [10, 12] avec la présence d'un

hypercatabolisme lié à une anomalie de synthèse de l'adé-nosine triphosphate (ATP) et entraînant une activité contractile musculaire réduite qui serait à l'origine de cette sensation de faiblesse généralisée bien identifiée par le patient cancéreux.

La fatigue liée au traitement

La fatigue durant et après le traitement est devenue une plainte majeure d'une très grande proportion de patients, peut-être parce que les autres symptômes, comme la douleur, les nausées, sont mieux contrôlés. La fatigue peut avoir des conséquences importantes sur le traitement de la maladie cancéreuse car elle peut être la cause d'abandons de traitement ou de limitation des posologies médicamenteuses.

Chimiothérapie

60 à 96 % des patients se plaignent de fatigue pendant la chimiothérapie [13]. L'évolution de la fatigue dépend des drogues utilisées et des modalités d'administration [14]. Les perfusions continues semblent plus fatigantes que les injections en bolus. La fatigue peut varier largement d'un cycle de chimiothérapie à l'autre et à l'intérieur d'un cycle de chimiothérapie. Elle est souvent maximale peu de temps après l'administration de la chimiothérapie et diminue nettement à distance de l'injection [15]. Cette répartition dans le temps pose la question du « timing » correct

pour les études cliniques [16]. La fatigue doit être vue et étudiée comme un phénomène plutôt cyclique avec des variations profondes à l'intérieur d'un cycle de traitement et non comme un problème permanent et invariable

Interféron- α

L'interféron- α est un immunomodulateur très puissant. Son utilisation comme antiviral (hépatite chronique) et anticancéreux (hémopathies malignes, mélanome, cancer du rein, sarcome de Kaposi etc...) entraîne dans 70 à 100 % une fatigue sévère qui requiert dans 10 à 40 % des cas [17] une diminution des doses ou même l'arrêt du traitement. La fatigue augmente avec la durée du traitement. Son origine n'est pas encore complètement comprise et semble être multifactorielle avec des effets endocriniens multiples. Des perturbations thyroïdiennes, la plupart du temps sous forme d'hypothyroïdie, surviennent chez 8 à 20 % des patients avec le développement d'anticorps anti-thyroïde, anti-péroxydase et anti-thyroglobuline. L'administration aiguë d'interféron- α entraîne une perturbation prolongée de l'axe corticotrope avec augmentation de la cortisolémie et des taux d'ACTH. L'étiologie de la toxicité neuropsychiatrique n'est pas claire mais elle est puissante et peut entraîner un ralentissement cognitif allant jusqu'au coma. 30 à 40 % des patients sous thérapie d'interféron- α développent une dépression majeure, elle-même génératrice de fatigue.

Hormonothérapie

Une étude récente évaluant de façon prospective l'impact de l'hormonothérapie dans le cancer de la prostate [18] (62 patients) montre une augmentation significative de la fatigue qui peut être considérée comme aussi importante que la fatigue des patients traités par radiothérapie radicale.

Radiothérapie

60 à 93 % des patients se plaignent de fatigue en cours de radiothérapie. La prévalence et l'impact de la fatigue augmentent progressivement au fur et à mesure des séances de radiothérapie et diminuent graduellement après son arrêt. Plusieurs études, mais pas toutes, indiquent que les patients se sentent moins fatigués pendant les jours sans irradiation comme le week-end. Il n'y a pas d'association évidente entre l'importance de la fatigue et la dose d'irradiation totale, le fractionnement, la zone irradiée ou la durée du traitement [19]. Une étude sur 250 patients [19] n'a pas non plus trouvé d'association de scores de fatigue plus importante avec les caractéristiques de la personnalité du patient. Il y avait par contre un lien avec la présence de douleur physique, d'incapacité fonctionnelle, la qualité de sommeil et la dépression. Une analyse en

Tableau III : Facteurs contribuant à la fatigue liée au cancer.

Table III: Factors contributing to cancer-related pain.

Maladies préexistantes (fibromyalgie, syndrome de fatigue chronique)

Effets directs du cancer (« tumor burden »)

Pathologies directement consécutives du cancer ou à son traitement

- Anémie
- Déshydratation
- Cachexie
- Infection
- Troubles métaboliques : hypercalcémie, hypokaliémie
- Production de cytokines
- Métabolisme musculaire altéré (synthèse de protéines diminuée, accumulation de métabolites)
- Hypothyroïdie

Traitements

- Chirurgie
- Chimiothérapie
- Radiothérapie
- Immunomodulateurs
- Opioïdes

Symptômes physiques causés par le cancer ou son traitement

- Douleur
- Nausées/Vomissements
- Altération du cycle veille/sommeil

Symptômes émotionnels causés par le cancer ou son traitement

- Stress
- Anxiété
- Dépression

Immobilité et déconditionnement physique

régression multifactorielle a montré que l'intensité de la fatigue avant le traitement était le meilleur prédicteur du niveau de fatigue pendant et après le traitement. Les scores de fatigue retrouvent le niveau avant traitement entre 2 semaines et 3 mois après l'arrêt de la radiothérapie. Les scores de fatigue de ces 250 patients étudiés de façon prospective ne sont, 9 mois après la radiothérapie, pas plus élevés que ceux d'un échantillon de la population générale [20].

Fatigue post-traitement

Les différentes études évaluant l'évolution de la fatigue dans les semaines suivant une radiothérapie montrent que le niveau de fatigue diminue lentement après le traitement pour revenir à un niveau équivalent à celui de la population générale entre 3 et 9 mois après l'arrêt du traitement.

Bower et al [21] ont analysé la fatigue chez des patientes traitées pour un cancer du sein (n = 1957) entre 1 à 5 ans auparavant, en rémission complète. La majorité des patientes étaient traitées par radio – et chimiothérapie. Cette série a été appariée suivant l'âge à des femmes d'un groupe de contrôle, sans maladie. Le niveau global de fatigue était le même pour les deux groupes. Mais dans le sous-groupe de patientes traitées qui avait une fatigue plus importante et persistante 1 à 5 ans suivant le traitement, ce sous-groupe représentant un tiers des malades, la fatigue était associée à des niveaux plus hauts de douleur, de

dépression, de troubles du sommeil et de la ménopause. La dépression, suivie par la douleur, était le facteur prédictif le plus significatif de la fatigue. Le traitement reçu était faiblement corrélé à l'état de fatigue ; les patientes ayant reçu une combinaison de radio et chimiothérapie ou de la

chimiothérapie seule avaient une probabilité légèrement plus forte de se trouver dans le sous-groupe de patientes fatiguées que celles qui étaient traitées par chirurgie ou radiothérapie seule.

Broeckel et al [22] ont comparé 61 patientes avec un cancer du sein en rémission complète, traitées par chimiothérapie adjuvante entre 3 à 36 mois auparavant (moyenne de 471 jours) à un groupe de contrôle de 59 femmes sans antécédents de cancer du sein. Le niveau de fatigue des femmes traitées était environ 1,5 fois plus élevé que ceux du groupe de contrôle et était significativement associé à des troubles du sommeil, des troubles de la ménopause, des troubles de l'humeur et l'anxiété. Ces résultats peuvent être rapprochés de ceux d'une étude [23] portant sur 557 patients évalués 12 ± 6 années après le traitement d'une maladie de Hodgkin. Les anciens patients avaient un niveau de fatigue environ 20 % plus élevé que le groupe de contrôle (n = 2 214). Aucune association avec les modalités du traitement n'était démontrée.

Fatigue et anémie

L'anémie est une complication très fréquente du cancer. Plus de 50 % des patients cancéreux vont être anémiques à un moment donné de leur maladie et ceci indépendamment du traitement reçu. Environ 20 % des patients traités par

chimiothérapie nécessitent des transfusions de globules rouges. Tachycardie, hypotension orthostatique et dyspnée sont les symptômes lorsque l'anémie survient rapidement. Les symptômes sont beaucoup plus insidieux si l'anémie s'installe progressivement. L'anémie sévère avec des taux d'hémoglobine < 8 g/dl est connue pour entraîner un cortège de symptômes comme la fatigue, une intolérance à l'exercice physique, une dyspnée, une anorexie, des perturbations du sommeil, des difficultés de concentration et une diminution du bien-être global. L'anémie modérée (Hb entre 10-12 g/dl) entraîne rarement des symptômes spécifiques et n'est le plus souvent diagnostiquée que par le biais d'une prise de sang. Il était admis jusqu'à une époque très récente que l'anémie modérée avait un impact très limité sur le bien-être du patient. Les études récentes dans le cadre de l'utilisation de l'érythropoïétine ont par contre démontré un lien direct entre taux d'hémoglobine et niveau d'énergie, activité et qualité de vie du patient. L'amélioration de la qualité de vie augmente linéairement avec le taux d'hémoglobine et ceci tout particulièrement pour des taux situés entre 8 et 12 g/dl [24] (n = 2 342). La corrélation entre l'amélioration de la qualité de vie et l'augmentation du taux d'hémoglobine est indépendante de l'évolution tumorale. L'amélioration de la qualité de vie est liée à une diminution de la fatigue, ce qui amène des auteurs à recommander le traitement par érythropoïétine ou transfusion globulaire des patients présentant un taux d'hémoglobine < 11 g/dl, sous chimiothérapie et se plaignant de fatigue [25].

Fatigue et soins palliatifs

Stone et al [26] ont évalué la prévalence de la fatigue chez 95 patients atteints d'un cancer à un stade avancé et hospitalisés dans une unité de soins palliatifs. 75 % des patients présentaient une « *fatigue sévère* », définie déjà plus haut, c'est-à-dire comme un score de fatigue au-delà du 95^e percentile d'un groupe de contrôle de 98 personnes en bonne santé. Aucune association n'était trouvée entre sévérité de la fatigue et type de cancer, présence et localisation des métastases, état nutritionnel, dose d'opiacés ou de corticoïdes. La présence d'autres symptômes comme la douleur, l'insomnie, la constipation et plus particulièrement la dyspnée était par contre corrélée à l'état de fatigue.

Prise en charge de la fatigue

La prise en compte de la fatigue en tant que symptôme multifactoriel et multidimensionnel est la clé d'une prise en charge efficace. Il faut identifier les causes réversibles de fatigue et les traiter. Des examens de laboratoire simples peuvent être utiles pour détecter des troubles métaboliques, endocriniens, infectieux ou une anémie. Il

La fatigue peut avoir des conséquences importantes sur le traitement de la maladie cancéreuse.

convient de penser au diagnostic de dépression, dont la fréquence est sous-estimée chez le patient cancéreux ; un essai thérapeutique avec des antidépresseurs peut éventuellement être initié en cas de doute.

L'exercice physique mesuré et régulier a, comme l'ont montré des études contrôlées récentes, un effet très bénéfique sur la fatigue l.a.c. Ce bénéfice n'est pas limité à une fonction cardiaque et musculaire améliorée ; l'amélioration de la performance physique diminue en même temps la détresse psychologique [27], en renforçant la confiance en soi, en transmettant un sentiment de meilleur contrôle, le tout débouchant sur une diminution de l'anxiété. Les patients ne sont actuellement pas suffisamment informés sur les bénéfices d'un exercice physique régulier et les dangers d'un repos excessif, entraînant un déconditionnement musculaire avec son lot de fatigue supplémentaire.

L'information du patient concernant la fatigue et le conseil averti sur le traitement de ce symptôme si pénible par des professionnels de santé est certainement une voie d'avenir pour une meilleure prise en compte de la fatigue l.a.c. Les patients souffrant de fatigue l.a.c. devraient être systématiquement détectés par des évaluations de dépistage à tous les stades de la maladie cancéreuse, afin de bénéficier d'une surveillance continue et d'un prompt traitement.

Le traitement précoce d'une anémie à partir d'un taux d'hémoglobine < 11 g/dl semble se justifier compte tenu des études récentes sur l'érythropoïétine. La posologie la plus courante est de 10 000 UI 3 fois par semaine. Les taux de réponse se situent entre 40 et 85 % [28].

Il n'y a pas de traitement pharmacologique spécifique de la fatigue. Des médicaments psychostimulants augmentent la vigilance et/ou la motivation. Il n'y a pas d'étude contrôlée ayant évalué ces médicaments dans cette indication. Des rapports anecdotiques indiquent une certaine utilité du méthylphénidate, de la dextroamphétamine et du modafinil.

Des glucocorticoïdes sont relativement souvent prescrits pour leurs effets non spécifiques sur l'appétit, l'humeur et le niveau d'énergie. Il n'y pas eu d'étude sérieuse quant à leur réelle utilité dans le traitement de la fatigue l.a.c. Des petites doses semblent apporter une amélioration mais pour une durée limitée, car l'effet semble s'épuiser. L'existence d'effets secondaires potentiellement dangereux doit être mise dans la balance face aux bénéfices attendus.

Conclusion

La fatigue l.a.c. est un symptôme significatif pour beaucoup de patients atteints de cancer et affecte leur vie quotidienne plus que la douleur ou les nausées et vomissements. La sévérité de la fatigue diminue largement la qualité de vie des patients. L'évaluation de la fatigue est

basée sur des questionnaires d'auto-évaluation dont un certain nombre a été développé ces dernières années. Des versions françaises existent pour une partie d'entre eux. Le dépistage systématique de la fatigue en tant que symptôme reconnu à tous les stades de la maladie devrait devenir une pratique courante.

La physiopathologie de la fatigue n'est pas complètement élucidée. Parmi les causes étiologiques on trouve des effets directement liés à la tumeur (« tumour burden »), des pathologies dues au cancer et/ou à son traitement (anémie, cachexie, infection e2003tc...), des répercussions des autres symptômes du cancer (douleur, nausées, vomissements, sommeil etc...) et des troubles psychologiques déclenchés par la maladie grave et son traitement (anxiété, dépression etc...). Les causes corrigibles doivent être traitées sans délai. Plusieurs études ont démontré une efficacité de l'exercice physique régulier dans la diminution de la sensation de fatigue. Une prise en charge multidisciplinaire, combinant des approches éducatives, psycho- et kinésithérapeutiques avec des approches pharmacothérapeutiques, semble être la voie la plus prometteuse.

L'anémie est une complication très fréquente du cancer.

Références

1. Ream E, Richardson A. Fatigue : a concept analysis. *Int J Nurs Stud* 1996 ; 33 : 519-29.
2. Ashbury FD, Findlay H, Reynolds B, McKerracher K. A Canadian survey of cancer patients' experiences: are their needs being met? *J Pain Symptom Manage* 1998 ; 16 : 298-306.
3. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D et al. Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. *The Fatigue Coalition. Semin Hematol* 1997 ; 34 : 4-12.
4. King MT. The interpretation of scores from the EORTC quality of life questionnaire QLQ-C30. *Qual Life Res* 1996 ; 5 : 555-67.
5. Hjerstad MJ, Fayers PM, Bjordal K, Kaasa S. Health-related quality of life in the general Norwegian population assessed by the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire: the QLQ = C30 (+ 3). *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1188-96.
6. Stone P, Richards M, A'Hern R, Hardy J. A study to investigate the prevalence, severity and correlates of fatigue among patients with cancer in comparison with a control group of volunteers without cancer. *Ann Oncol* 2000 ; 11 : 561-7.
7. Cella D, Peterman A, Passik S, Jacobsen P, Breitbart W. Progress toward guidelines for the management of fatigue. *Oncology (Huntingt)* 1998 ; 12 : 369-77.
8. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol* 2001 ; 19 : 3385-91.

9. Piper BF, Lindsey AM, Dodd MJ. Fatigue mechanisms in cancer patients: developing nursing theory. *Oncol Nurs Forum* 1987 ; 14 : 17-23.
10. Morrow GR, Andrews PL, Hickok JT, Roscoe JA, Matteson S. Fatigue associated with cancer and its treatment. *Support Care Cancer* 2002 ; 10 : 389-98.
11. Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue. *Cancer* 2001 ; 92 : 1684-88.
12. Baracos VE. Management of muscle wasting in cancer-associated cachexia: understanding gained from experimental studies. *Cancer* 2001 ; 92 : 1669-77.
13. Irvine D, Vincent L, Graydon JE, Bubela N, Thompson L. The prevalence and correlates of fatigue in patients receiving treatment with chemotherapy and radiotherapy. A comparison with the fatigue experienced by healthy individuals. *Cancer Nurs* 1994 ; 17 : 367-78.
14. Richardson A, Ream E, Wilson-Barnett J. Fatigue in patients receiving chemotherapy: patterns of change [published erratum appears in *Cancer Nurs* 1998 Jun ; 21 (3) : 195]. *Cancer Nurs* 1998 ; 21 : 17-30.
15. Jacobsen PB, Hann DM, Azzarello LM et al. Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates. *J Pain Symptom Manage* 1999 ; 18 : 233-42.
16. Berger AM. Patterns of fatigue and activity and rest during adjuvant breast cancer chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1998 ; 25 : 51-62.
17. Malik UR, Makower DF, Wadler S. Interferon-mediated fatigue. *Cancer* 2001 ; 92 : 1664-8.
18. Stone P, Hardy J, Huddart R, A'Hern R, Richards M. Fatigue in patients with prostate cancer receiving hormone therapy. *Eur J Cancer* 2000 ; 36 : 1134-41.
19. Smets EM, Visser MR, Willems-Groot AF et al. Fatigue and radiotherapy: (A) experience in patients undergoing treatment. *Br J Cancer* 1998 ; 78 : 899-906.
20. Smets EM, Visser MR, Willems-Groot AF et al. Fatigue and radiotherapy: (B) experience in patients 9 months following treatment. *Br J Cancer* 1998 ; 78 : 907-12.
21. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA et al. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 743-53.
22. Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J, Balducci L, Lyman GH. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1689-96.
23. Loge JH, Abrahamsen AF, Ekeberg O, Kaasa S. Hodgkin's disease survivors more fatigued than the general population. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 253-61.
24. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D et al. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with non-myeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 1218-34.
25. Glaspy J. Anemia and fatigue in cancer patients. *Cancer* 2001 ; 92 : 1719-24.
26. Stone P, Hardy J, Broadley K et al. Fatigue in advanced cancer : a prospective controlled cross-sectional study. *Br J Cancer* 1999 ; 79 : 1479-86.
27. Dimeo FC, Stieglitz RD, Novelli-Fischer U, Fetscher S, Keul J. Effects of physical activity on the fatigue and psychologic status of cancer patients during chemotherapy. *Cancer* 1999 ; 85 : 2273-7.
28. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, Filosto S. Anaemia in cancer : pathophysiology and treatment. *Cancer Treat Rev* 2000 ; 26 : 303-11.