

Prise en charge pharmacologique et non pharmacologique

Fatigue prolongée ou chronique d'origine indéterminée

Bernard Favrat^a, Idris Guessous^{b,c}, Ariane Gonthier^a, Jacques Cornuz^a

^a Policlinique médicale universitaire, Lausanne

^b Service de médecine de premier recours, Département de médecine communautaire, de premier recours et des urgences, HUG, Genève

^c Division des maladies chroniques, Institut de médecine sociale et préventive, Université de Lausanne

Summary

Prolonged or chronic fatigue of unknown origin

Although prolonged or chronic fatigue is a very common complaint in primary care medicine, a biomedical obvious cause is often not found. In such a case, for women between 18 and 50 years with a ferritin level of less than 50 µg/l in the absence of anaemia, an iron supplementation may be associated with an improvement in fatigue. Appropriate treatment is also important for depression, anxiety or insomnia. In other cases, the approach is essentially non-pharmacological in the form of lifestyle advice, empathy and cognitive behavioural therapy as well as progressive and adapted physical exercises.

Key words: fatigue; depression; anxiety; insomnia

Résumé

Bien que la fatigue prolongée ou chronique soit une plainte très fréquente en médecine de premier recours, une cause biomédicale évidente n'est souvent pas retrouvée. Dans une telle situation, pour les femmes entre 18 et 50 ans avec un taux de ferritine inférieur à 50 µg/l en l'absence d'anémie, un traitement de fer peut être associé à une amélioration de la fatigue. Un traitement adapté est également important en cas de dépression, d'anxiété ou d'insomnie. Dans les autres situations, la prise en charge est essentiellement non pharmacologique sous forme de conseils d'hygiène de vie, d'empathie, de thérapie cognitivo-comportementale ainsi que d'exercices physiques progressifs et adaptés.

Introduction

En médecine générale, une étiologie médicale et/ou psychiatrique n'est retrouvée en général que chez 50 à 60% des patients se présentant en consultation pour un problème de fatigue [1, 2]. Une étude hollandaise a évalué les diagnostics retrouvés chez les patients consultant leur médecin de premier recours pour une fatigue comme plainte principale [2]. La moitié des patients étaient sans causes décelables après un suivi d'une année. Seuls 8,5% des patients avaient une étiologie somatique précise telle qu'une anémie, une maladie endocrinologique, une maladie inflammatoire systémique, un cancer ou encore une insuffisance cardiaque. Les autres causes de fatigue retenues étaient liées à des diagnostics moins précis, tels que des affec-

tions musculo-squelettiques, et des problèmes d'ordre psycho-social (stress, épuisement professionnel, dépression et anxiété).

La prévalence de la fatigue chronique dite idiopathique, définie par une durée de plus de six mois sans cause apparente, a été estimée à environ 8% des consultations en médecine de premier recours [3]. Si un diagnostic psychiatrique (essentiellement dépression ou anxiété) est associé à la fatigue chronique chez la plupart des patients, son rôle (causal ou secondaire) reste débattu [4]. Comment prendre en charge les patients souffrant d'une fatigue prolongée (entre deux et six mois) ou chronique (plus de six mois)? Comme il n'y a pas de réponse définitive tant la complexité du sujet est importante, nous proposons quelques perspectives pratiques sur le sujet.

Existe-t-il un traitement pharmacologique de la fatigue?

Il n'existe actuellement aucun médicament qui guérisse la fatigue en tant que telle [5]. Quelques situations méritent toutefois d'être signalées. Chez les personnes fatiguées souffrant de sclérose en plaques, l'amantadine est parfois prescrite pour ses effets dopaminergiques et antiglutamatergiques; mais une revue Cochrane a montré l'insuffisance de preuves [6]. Le modafinil, utilisé dans la narcolepsie, semble plutôt améliorer la somnolence mais pas la sensation de fatigue globale elle-même [7]. Le méthylphénidate (stimulant amphétaminique) est parfois utilisé en oncologie avec des résultats limités [8] et l'érythropoïétine peut être efficace en cas d'anémie induite par la chimiothérapie [9].

Quant aux vitamines et oligoéléments, leur effet correspond à celui d'un placebo [5], effet qui n'est évidemment pas à négliger dans ce contexte. L'hydrocortisone

ou la fludrocortisone n'apportent rien dans la fatigue chronique [5].

Si aucun médicament n'a donc montré d'efficacité directe sur la fatigue, il reste tout de même deux pistes thérapeutiques à explorer en cas de fatigue chronique inexpliquée.

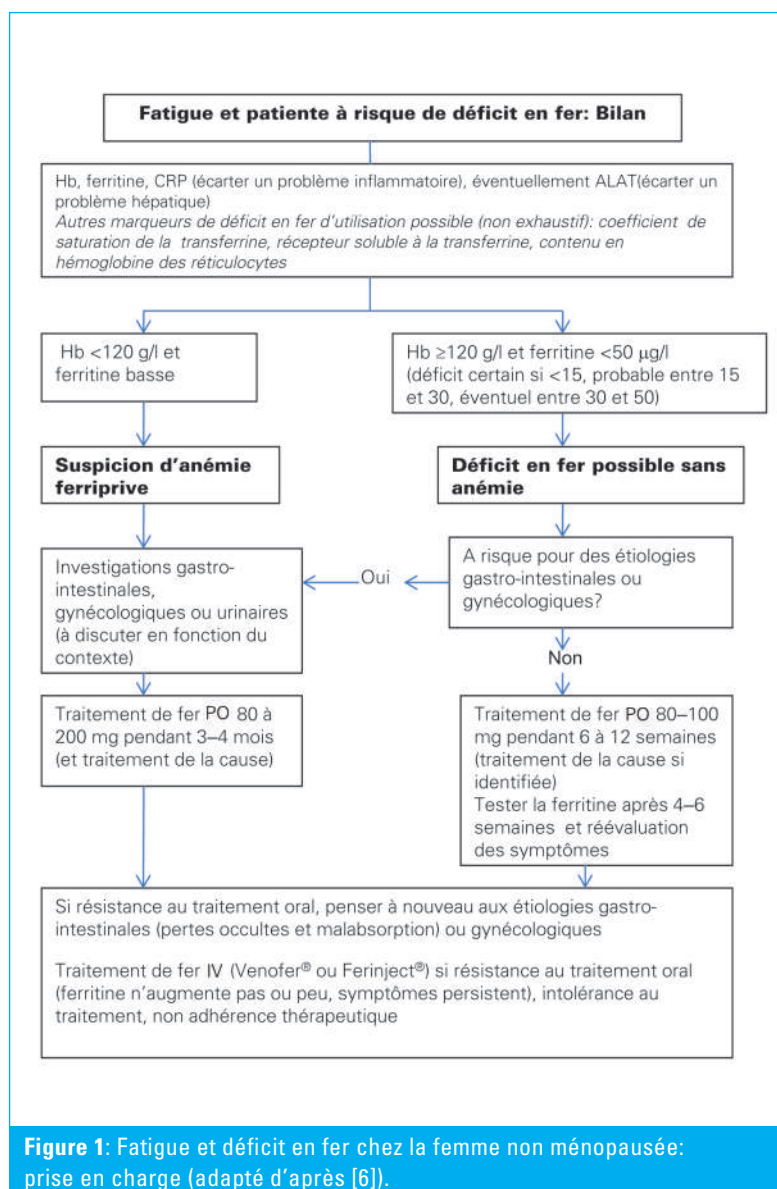
On pense en premier lieu à la piste de la carence en fer isolée. En effet, plusieurs études randomisées et contrôlées effectuées en médecine générale ont montré un bénéfice du traitement de fer sur la fatigue chez la femme entre 18 et 50 ans avec une ferritine <50 µg/l [10]. La **figure 1** synthétise les recommandations actuelle pour une femme entre 18 et 50 ans souffrant de fatigue inexpliquée.

La seconde piste se réfère à la qualité du sommeil du patient. Des troubles du sommeil sont en effet très fréquemment associés à la fatigue chronique, aggravant la symptomatologie; dans cette situation, deux antidépresseurs (mirtazapine, trazodone) ont montré un certain bénéfice. Si la personne fatiguée présente aussi des douleurs diffuses, un antidépresseur de type inhibiteur de la recapture de la sérotonine semble préférable [11]. Toutefois, avec ce dernier type de traitement, il faudra se méfier des symptômes de sevrage à la fin du traitement et diminuer les doses progressivement.

La mélatonine et la lumbinothérapie sont de plus en plus utilisées pour les problèmes de décalage de phase du sommeil. Pour l'instant, le remboursement de la lumbinothérapie par les assurances-maladie se limite à l'indication pour dépression saisonnière, et celui de la mélatonine à l'insomnie de la personne âgée. Les mesures d'hygiène de vie du sommeil sont rappelées dans le **tableau 1** de même que les causes d'insomnie dans le **tableau 2**.

En dehors des médicaments, que pouvons-nous faire pour les patients souffrant de fatigue chronique idiopathique?

Les personnes souffrant de fatigue prolongée bénéficient d'une activité physique régulière, une activité physique d'intensité faible semblant être la plus utile comme par exemple 30 minutes trois fois par semaine sur un vélo d'exercice durant six semaines [12]. Une étude randomisée et contrôlée a montré l'impact d'un programme d'activité physique très progressif sur plusieurs mois chez les personnes présentant un syndrome de fatigue chronique (**tableau 3**) [13]. Pour les personnes souffrant de fibromyalgie, pratiquer régulièrement des mouvements adaptés aux besoins est également favorable, peu importe d'ailleurs le type de mouvement [14]. La «prescription» de l'activité physique devra donc être personnalisée. C'est la personne elle-même qui doit garder le contrôle des exercices physiques. Il faut également considérer des périodes de repos importantes après l'exercice. Cela implique une augmentation très progressive de l'activité physique



sur des semaines, voire des mois. Dans notre expérience, le coaching par un physiothérapeute familiarisé avec ce type de prise en charge «tout en douceur» est important pour éviter un reconditionnement trop rapide, source d'échec.

Remarquons encore que le sport intensif peut conduire à un syndrome ressemblant au syndrome de fatigue chronique, le «syndrome de surentraînement», qui nécessite aussi repos, activité physique de faible intensité et empathie [15]. Ce syndrome concerne non seulement les sportifs d'élite mais également les amateurs.

Tableau 1: Mesures d'hygiène pour le sommeil [11, 31].

1. Favoriser l'exposition au soleil et effectuer de l'activité physique tout en évitant d'en faire dans les quatre heures avant de dormir
2. Éliminer les sources de bruit et de lumière dans la chambre à coucher
3. Éviter certaines boissons: thé, café, alcool
4. Avoir des horaires réguliers et aller au lit lorsqu'on a sommeil. Favoriser une activité relaxante préalablement (lire dans un fauteuil, bain chaud). Éviter de dormir l'après-midi
5. Manger léger le soir
6. Éviter les somnifères qui favorisent les troubles cognitifs

Tableau 2: Causes d'insomnie secondaire [32].

Effets directs d'une substance (caféine, nicotine, alcool)
Troubles respiratoires (par ex. syndrome d'apnée du sommeil)
Dyssomnies (par ex. syndrome des jambes sans repos)
Troubles psychiatriques (par ex. troubles anxieux, états de stress post-traumatique, attaques de panique, rêves effrayants)
Troubles du rythme circadien (par ex. personnel navigant, jet lag)
Troubles de sommeil associés à une maladie ou à son traitement (par ex. douleur, intoxication, sevrage)
Médicamenteux (par ex. bêtabloquants, théophylline, hormones thyroïdiennes, corticostéroïdes, SSRI, phénytoïne)

Tableau 3: Critères du syndrome de fatigue chronique (selon [33]).

1. Épuisement chronique inexplicé, constaté cliniquement, persistant ou récurrent, et constituant un état nouveau dans la vie du patient (il ne s'agit pas d'une fatigue ressentie tout au long de la vie), qui ne résulte pas d'efforts prolongés, qui n'est pas soulagé par le repos, et qui se traduit par une réduction significative des activités professionnelles, scolaires, sociales ou domestiques	
2. Manifestation combinée de quatre au moins des symptômes suivants, chacun d'eux ayant persisté de manière continue ou récurrente durant au moins six mois consécutifs sans avoir précédé la fatigue	Dégradation sévère de la mémoire à court terme ou de la concentration entraînant une réduction drastique des activités antérieures dans les domaines professionnel, scolaire, social, domestique ou personnel
	Maux de gorge
	Sensibilité des ganglions lymphatiques cervicaux ou axillaires
	Douleurs musculaires
	Douleurs articulaires sans enflure ni rougeur
	Maux de tête d'un type nouveau, diffus ou sévères
	Sommeil non réparateur
Malaise durant plus de 24 heures après effort	

La thérapie cognitivo-comportementale par un spécialiste est également recommandée pour le syndrome de fatigue chronique [16]. Cette thérapie vise à fixer des objectifs réalistes en termes d'activité physique et à comprendre comment la peur de faire une activité physique peut finalement induire un déconditionnement, qui peut augmenter la sensation de fatigue. Chez les adolescents, ce type de traitement délivré, même à distance sur internet, a conduit à une amélioration de la fatigue et des absences scolaires [17].

La fatigue chronique s'inscrit souvent dans un contexte d'autres symptômes, comme des douleurs chroniques de l'appareil locomoteur, un épuisement rapide, un sommeil non réparateur ou un syndrome de l'intestin irritable. Les expressions les plus diverses comme somatisation, trouble somatoforme, troubles fonctionnels, symptômes médicalement inexplicés, ont fleuri pour essayer de décrire ces problématiques. Dans une étude de médecine générale, 60% des personnes souffrant de douleurs chroniques présentaient également une fatigue, et 30% des personnes souffrant de fatigue présentaient des douleurs, l'association des deux étant plus fréquemment associée avec une dépression ou anxiété [18].

Sans vouloir entrer dans le débat sur la nature de ces symptômes médicalement inexplicés («Medically Unexplained Symptoms»), on peut, dans une perspective de médecine générale, se référer aux recommandations globales de prise en charge pour ce type de syndromes, qui ont généralement une intrication de symptômes psychologiques et somatiques [19–21]. Dans ce contexte, l'accent est mis sur la qualité de la relation médecin-malade, avec un accompagnement régulier, soutenant et empathique. L'efficacité de l'empathie dans le contexte des troubles fonctionnels a par exemple été mise en évidence dans une étude randomisée et contrôlée sur l'intestin irritable, qui avait montré une amélioration très importante de la qualité de vie et de la sévérité des symptômes lorsqu'un méde-

cin très empathique intervenait lors d'un traitement d'acupuncture. Cet effet était très nettement supérieur à un traitement d'acupuncture seule donné «sans empathie» ou encore à l'évolution naturelle sans aucun traitement [22].

Ce type de prise en charge implique de:

Explorer les représentations du patient et les conséquences fonctionnelles des symptômes

La fatigue sera considérée ici dans son contexte psycho-social et non uniquement comme un problème biologique dont il faut trouver la cause. Dans cet objectif, on peut utiliser différents outils de communication, comme par exemple «l'anamnèse de 24 heures», qui consiste à passer en revue une journée typique de 24 heures de la vie de la personne et ainsi d'avoir une idée de ses contraintes professionnelles, familiales et sociales. L'information comprendra aussi des renseignements sur la qualité et la quantité de sommeil, l'alimentation, l'exercice physique, les consommations de substances (alcool, tabac, drogues, médicaments, médecine parallèle) et la recherche d'un éventuel stress, l'évaluation de la précarité et des déterminants sociaux. Dans l'idée de mieux comprendre les idées, les craintes et les attentes du patient, on peut utiliser aussi des questions du type: «Que pensez-vous de ce que vous ressentez? Quelles sont vos craintes? Qu'attendez-vous de moi?» Cette approche dite ICE («ideas, concerns, expectations») a également montré une efficacité pour diminuer la prescription de médicaments [23].

Savoir mettre un terme à l'escalade des investigations

La tendance naturelle dans notre prise en charge est de répondre à la demande d'explication du patient, parfois en multipliant les examens dans l'espoir de donner une certaine réassurance. Dans une revue systématique de 14 études [24] pour des symptômes d'allure bénigne donc avec une probabilité pré-test faible, le niveau d'anxiété pour leur santé était finalement similaire et le fait d'effectuer de nouveaux examens ne semblait pas rassurer. Le seul effet favorable consistait en une faible diminution des consultations par la suite. Cette étude ne s'est par contre pas intéressée à la manière dont les examens supplémentaires étaient présentés par le médecin, ce qui joue un grand rôle dans leur efficacité en termes de réassurance [25, 26].

Poser un diagnostic fonctionnel

Définir un diagnostic de syndrome de fatigue chronique ou alors de fibromyalgie par exemple peut être utile pour faire avancer le patient à sortir de la recherche éfrénée d'un diagnostic biologique, légitimer ses plaintes (car d'autres personnes en souffrent), et l'aider à passer à une étape de prise en charge. Même si notre expérience montre l'utilité de pouvoir passer de

la recherche diagnostique à la prise en charge, certains auteurs se sont inquiétés de labéliser ainsi les patients [27]. Le sens clinique et relationnel du médecin est donc ici très important dans la communication. Des phrases qui peuvent se révéler utiles dans notre expérience sont par exemple: «Les personnes qui vont mieux sont celles qui ne recherchent plus une cause précise mais décident de trouver une solution pour vivre avec leurs symptômes.» D'autres phrases utiles sont par exemple: «Après l'examen et les tests que nous avons effectués jusqu'à maintenant vous n'avez clairement pas un cancer ou une autre maladie qui représente une menace vitale pour vous. Par contre vous avez des symptômes qui affectent sérieusement votre qualité de vie. Je vois souvent des patients qui présentent ces symptômes et la médecine n'arrive pas actuellement à en expliquer l'origine. Toutefois je vais vous suivre attentivement et régulièrement car il existe des possibilités de vous aider à supporter ces symptômes.»

Prévoir des rendez-vous réguliers plutôt que des consultations en urgence [19]

Lors de ces rendez-vous, essayer de ne pas seulement voir les symptômes mais d'explorer d'autres sources de stress dans la vie des personnes et leurs répercussions. Une fois qu'un bilan complet a été effectué, il vaut mieux éviter de répéter les examens. Par contre, il est utile de réexaminer le patient et d'être attentif à tout changement. L'examen physique représente, à chaque consultation, un lien fort qui a comme l'empathie une valeur thérapeutique en montrant votre intérêt pour cette personne [28].

Rester empathique sur le long terme

Même si la fatigue est une expérience purement subjective et souvent difficile à appréhender pour l'entourage et les soignants, la souffrance ressentie par ces patients est réelle. Comme la frustration des médecins dans ce genre de situation est fréquente [29], il devient important d'en avoir conscience, et de nous méfier de nos contre-attitudes. La participation à des groupes d'intervention peut permettre de partager avec des pairs notre sentiment d'impuissance, de travailler sur nos contre-attitudes, et de nous prémunir des risques de d'épuisement professionnel [30].

On en reste donc avec une attitude claire et empathique: reconnaissance des symptômes de notre patient, soutien et régularité dans le suivi, qui permettra également d'identifier la survenue d'autres symptômes. Il s'agit d'admettre qu'il n'y a pas toujours d'explication médicale et qu'il est inutile de rechercher désespérément un diagnostic somatique précis car cela empêche d'avancer et d'apprendre à gérer ses symptômes.

Globalement, le traitement de la fatigue idiopathique de longue durée est le même que celui du syndrome de fatigue chronique: une activité physique adaptée et

progressive, une thérapie cognitivo-comportementale, un traitement approprié des comorbidités comme la dépression et l'insomnie, et un suivi empathique et soutenant par le médecin-traitant.

Conclusion

Bien que la fatigue prolongée ou chronique soit un symptôme commun en médecine générale, une cause biomédicale n'est souvent pas identifiée et dans ces situations l'évaluation et la prise en charge constituent un défi non négligeable.

Implications pratiques

- > Bien que la fatigue soit un symptôme fréquent en médecine de premier recours, une cause biomédicale n'est souvent pas identifiée. Toutefois un déficit en fer doit être écarté particulièrement chez la femme non ménopausée.
- > Dans le contexte d'une fatigue prolongée inexplicquée augmentant avec l'activité physique et non améliorée par le repos, la gestion des symptômes et des comorbidités médicales telles que la dépression et l'insomnie deviendra l'objectif principal.
- > L'empathie, une approche centrée sur le patient et la thérapie cognitivo-comportementale ont montré un bénéfice dans ce type de situations.

Financement / Conflits d'intérêts

BF a été soutenu financièrement pour des études cliniques par Vifor Pharma et Pierre Fabre Médicament. Les autres auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Correspondance:

Pr Bernard Favrat
Policlinique médicale universitaire
Rue du Bugnon 44
CH-1011 Lausanne
bernard.favrat[at]chuv.ch

Références

- 1 Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. The probability of specific diagnoses for patients presenting with common symptoms to Dutch family physicians. *J Fam Pract.* 2002;51(1):31-6.
- 2 Nijrolder I, van der Windt D, de Vries H, van der Horst H. Diagnoses during follow-up of patients presenting with fatigue in primary care. *CMAJ.* 2009;181(10):683-7.
- 3 Bates DW, Schmitt VV, Buchwald D, et al. Prevalence of fatigue and chronic fatigue syndrome in a primary care practice. *Arch Intern Med.* 1993;153(24):2759-65.
- 4 Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff AD, Meier NJ, Powell JB. Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics, and outcome. *JAMA.* 1988;260(7):929-34.
- 5 Le Jeune C, Ghasarossian C. Les traitements médicamenteux de la fatigue. *Médecine.* 2011;160-2.
- 6 Pucci E, Branas P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;1:CD002818.
- 7 Kumar R. Approved and investigational uses of modafinil: an evidence-based review. *Drugs.* 2008;68(13):1803-39.
- 8 Gong S, Sheng P, Jin H, et al. Effect of methylphenidate in patients with cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *PLoS one.* 2014;9(1):e84391.
- 9 Bower JE. Cancer-related fatigue-mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(10):597-609.
- 10 Favrat B, Waldvogel Abramowski S, Vaucher P, Cornuz J, Tissot JD. [Iron deficiency without anemia: where are we in 2012?]. *Rev Med Suisse.* 2012;8(364):2277-8, 80-1.
- 11 Wright J, O'Connor KM. Fatigue. *Med Clin North Am.* 2014;98(3):597-608.
- 12 Puetz TV, Flowers SS, O'Connor PJ. A randomized controlled trial of the effect of aerobic exercise training on feelings of energy and fatigue in sedentary young adults with persistent fatigue. *Psychother Psychosom.* 2008;77(3):167-74.
- 13 White PD, Goldsmith KA, Johnson AL, et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet.* 2011;377(9768):823-36.
- 14 Aeschlimann AG BS, Cedraschi C, Curatolo M, Egloff N, Keel PJ, Thomas P. Syndrome fibromyalgique: nouvelles connaissances relatives au diagnostic et au traitement. Partie 2. *Forum Med Suisse.* 2013;13:541-3.
- 15 Gremion G, Kuntzer T. [Fatigue and reduction in motor performance in sportspeople or overtraining syndrome]. *Rev Med Suisse.* 2014;10(428):962, 4-5.
- 16 Yancey JR, Thomas SM. Chronic fatigue syndrome: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2012;86(8):741-6.
- 17 Nijhof SL, Bleijenberg G, Uiterwaal CS, Kimpen JL, van de Putte EM. Effectiveness of internet-based cognitive behavioural treatment for adolescents with chronic fatigue syndrome (FITNET): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9824):1412-8.
- 18 Creavin ST, Dunn KM, Mallen CD, Nijrolder I, van der Windt DA. Co-occurrence and associations of pain and fatigue in a community sample of Dutch adults. *Eur J Pain.* 2010;14(3):327-34.
- 19 Isaac ML, Paauw DS. Medically unexplained symptoms. *Med Clin North Am.* 2014;98(3):663-72.
- 20 Servan-Schreiber D, Tabas G, Kolb R. Somatizing patients: part II. Practical management. *Am Fam Physician.* 2000;61(5):1423-8, 31-2.
- 21 Epstein RM, Quill TE, McWhinney IR. Somatization reconsidered: incorporating the patient's experience of illness. *Arch Int Med.* 1999;159(3):215-22.
- 22 Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, et al. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ.* 2008;336(7651):999-1003.
- 23 Matthys J, Elwyn G, Van Nuland M, et al. Patients' ideas, concerns, and expectations (ICE) in general practice: impact on prescribing. *Br J Gen Pract.* 2009;59(558):29-36.
- 24 Rolfe A, Burton C. Reassurance after diagnostic testing with a low pretest probability of serious disease: systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(6):407-16.
- 25 Petrie KJ, Muller JT, Schirmbeck F, et al. Effect of providing information about normal test results on patients' reassurance: randomised controlled trial. *BMJ.* 2007;334(7589):352.
- 26 Arnold J, Goodacre S, Bath P, Price J. Information sheets for patients with acute chest pain: randomised controlled trial. *BML.* 2009;338:b541.
- 27 Finestone AJ. A doctor's dilemma. Is a diagnosis disabling or enabling? *Arch Intern Med.* 1997;157(5):491-2.
- 28 Verghese A, Horwitz RL. In praise of the physical examination. *BMJ.* 2009;339:b5448.
- 29 Walker EA, Katon WJ, Keegan D, Gardner G, Sullivan M. Predictors of physician frustration in the care of patients with rheumatological complaints. *Gen Hosp Psychiatry.* 1997;19(5):315-23.
- 30 West CP, Dyrbye LN, Rabatin JT, et al. Intervention to promote physician well-being, job satisfaction, and professionalism: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(4):527-33.
- 31 Amateis C, Bula C. [Insomnia in the elderly]. *Rev Med Suisse.* 2007;3(132):2537-8, 40-1.
- 32 Guessous I, Favrat B, Cornuz J, Verdon F. [Fatigue: review and systematic approach to potential causes]. *Rev Med Suisse.* 2006;2(89):2725-31.
- 33 Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. Ann Intern Med.* 1994;121(12):953-9.