

# Traitement par les exercices physiques pour le syndrome de fatigue chronique ?

## Référence

Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2016, Issue 2. DOI: 10.1002/14651858.CD003200.pub5

## Analyse de

Jean-Marc Feron, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

## Question clinique

Chez les patients adultes atteints du syndrome de fatigue chronique, quels sont l'efficacité et les effets indésirables sévères du traitement par exercices physiques versus autres interventions ?

## Contexte

Le syndrome de fatigue chronique (SFC) est une maladie caractérisée par une fatigue persistante, sévère, invalidante et médicalement inexplicée, accompagnée d'autres symptômes tels que douleurs musculosquelettiques, céphalées, troubles du sommeil, de la concentration et de l'humeur (1). Sa prévalence aux E-U varierait entre 0,24% et 2,55% (2). Les individus atteints de ce syndrome se sentent très souvent mal compris, y compris par les soignants, ce qui aggrave leur stress. Deux modèles théoriques justifient que la thérapie par l'exercice physique soit proposée dans l'arsenal thérapeutique pour le SFC. Le premier, « le modèle déconditionnant », expliquerait le syndrome par des changements physiologiques réversibles liés au déconditionnement et à l'évitement de l'activité physique (3). Le second modèle plaide pour un problème de sensibilisation centrale qui contribue à une réponse excessive du système nerveux central par rapport à une variété d'inputs viscéraux (4). Ce qui est retrouvé de façon la plus constante chez les patients avec SFC est une sensation accrue d'effort durant l'exercice, ce qui étaye ce dernier modèle. Dans les deux cas le reconditionnement par des exercices physiques augmentés en temps et en intensité de façon graduelle a tout son sens. Même si la thérapie par l'exercice est déjà proposée dans certains guides de pratique clinique comme celui de NICE publié en 2007 (5), la dernière synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration datait de 2004, et nécessitait une mise à jour ainsi que d'inclure d'autres études pour tester notamment la sécurité de ce type de thérapie.

## Résumé

### Méthodologie

Synthèse méthodique avec méta-analyse

### Sources consultées

- The Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Controlled Trials Register (CCDANCTR), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) and SPORTDiscus jusqu'à mai 2014
- les études non publiées ou toujours en cours ont été retrouvées via la World Health Organization (WHO) International Clinical Trials Registry Platform (jusqu'à mai 2014)
- les listes de références dans tous les articles trouvés ont été revues et les experts dans le domaine ont été contactés à la recherche d'éventuelles autres études.

### Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion : les auteurs ont inclus toutes les RCTs qui comparaient l'exercice physique (aérobie ou anaérobie, sans restriction quant à la durée des sessions, leur nombre ou

leur fréquence, le fait d'être seul, en groupe ou accompagné d'un coach) à d'autres interventions ; les exemples d'exercice aérobie donnés sont la marche, le jogging, la natation, des exercices de force, la danse, tous très variables en intensité

- critères d'exclusion : les études incluant des patients atteints du syndrome de la guerre du Golfe
- le traitement par les exercices physiques a été comparé : soit au « contrôle passif » (appelé aussi soins usuels) incluant les traitements habituels, la relaxation ; soit aux thérapies psychologiques, incluant les thérapies cognitivo-comportementales (CBT), les thérapies cognitives, les thérapies de soutien ; soit à la thérapie de stimulation adaptative ; soit à un traitement pharmacologique par antidépresseur ; soit en associant le traitement par les exercices physiques à un antidépresseur versus un antidépresseur seul
- au total 8 RCTs ont été incluses dont 2 en 1<sup>ère</sup> ligne de soins ; toutes les études sauf 1 ont évalué la dépression
- le traitement par exercices physiques durait entre 12 et 26 semaines ; 7 études ont proposé divers exercices aérobie ; la dernière étude a proposé des exercices anaérobies ; la plupart des sessions d'exercices étaient réalisées à la maison, entre 3 et 5 fois par semaine, avec une durée de 5 à 15 minutes et différentes méthodes pour augmenter l'intensité des exercices ; les participants étaient invités à s'auto-monitorer.

#### *Population étudiée*

- les patients inclus avaient plus de 18 ans et étaient atteints de SFC, ou si ce syndrome n'était pas explicite, atteints d'une fatigue en tant que symptôme prédominant, provoquant une incapacité depuis au moins 6 mois et médicalement non expliquée par une autre cause de fatigue
- un total de 1518 participants ; majorité des femmes (de 71 à 84%) ; âge moyen selon les études variant de 33 à 44,6 ans ; durée médiane de la maladie variant de 2,3 à 7 ans.

#### **Mesure des résultats**

- critères de jugement primaires : la fatigue (évaluée par la **Fatigue Scale** ou la **Fatigue Severity Scale**) et les effets indésirables sévères (évalués par **Serious Adverse Reactions/SARs**)
- critères de jugement secondaires : la douleur (évaluée par exemple par la **Brief Pain Inventory**), les capacités fonctionnelles (évaluées par **SF-36**), la qualité de vie (évaluée entre autre par la Quality of Life Scale) ; les troubles de l'humeur (dépression et anxiété) (évaluées par exemple par la **Hospital Anxiety and Depression Scale**), la qualité et la durée du sommeil (évaluée par la **Sleep Jenkins Scale** ou la **Pittsburgh Sleep Quality Index** ou par polysomnographie), le changement perçu dans la santé globale (évaluée par la **Global Impression Scale**), l'utilisation des services de santé, les sorties d'étude
- les données ont été analysées en fin de traitement et en fin de suivi
- données exprimées en différences de moyennes (DM) ou différences de moyennes standardisées (DMS) pour la fatigue (sommeil, capacités fonctionnelles, etc.) et RR pour les effets indésirables sévères et le changement perçu de la santé globale
- analyse par le **modèle d'effets aléatoires** si une hétérogénéité statistique entre résultats d'études est montrée.

#### **Résultats**

- critères de jugement primaires :
  - diminution de la fatigue à la fin du traitement :
    - thérapie par exercices physiques vs soins usuels (N = 7 ; n = 971) : DM de -6,06 (avec IC à 95% de -6,95 à -5,17) (niveau de preuve faible)
    - thérapie par exercices physiques vs thérapie cognitivo-comportementale (N = 2 ; n = 298) : pas de différence statistiquement significative

- effets indésirables sérieux :
  - thérapie par exercices physiques vs soins usuels (N = 1 ; n = 379) : RR de 0,99 (avec IC à 95% de 0,14 à 6,97) (niveau de preuve faible à modéré) ; les effets indésirables cités sont : aggravation des douleurs (n = 1) et diminution des capacités fonctionnelles (n = 1)
  - thérapie par exercices physiques vs thérapie cognitivo-comportementale : RR de 0,67 (avec IC à 95% de 0,11 à 3,96)
- critères de jugement secondaires :
  - amélioration du sommeil :
    - thérapie par exercices physiques vs soins usuels (N = 2 ; n = 323) : DM de -1,49 (avec IC à 95% de -2,95 à -0,02)
  - amélioration des capacités fonctionnelles :
    - thérapie par exercices physiques vs soins usuels (N = 5 ; n = 725) : DM de 13,10 (avec IC à 95% de 1,98 à 24,22)
  - sentiment du changement perçu de la santé globale :
    - thérapie par exercices physiques vs soins usuels (N = 4 ; n = 489) : RR de 1,83 (avec IC à 95% de 1,36 à 2,40).
  - peu ou pas de différence pour les autres critères, quelles que soient les techniques utilisées, les échelles d'évaluation ou les scores cliniques.

### Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le traitement par les exercices physiques est en général bénéfique pour les patients atteints du SFC, en particulier en ce qui concerne la fatigue. Rien ne prouve que ce type de thérapie puisse aggraver les critères de jugement évalués. Un effet positif sur le sommeil, les capacités fonctionnelles et le changement perçu de la santé globale a été observé, mais aucune conclusion n'a été possible quant aux critères douleur, qualité de vie, anxiété, dépression, taux de sorties de l'étude et utilisation des services de santé. L'efficacité du traitement par les exercices physiques semble supérieure à celle de la stimulation mais similaire à celle de la thérapie cognitivo-comportementale. Des études randomisées complémentaires à faible risque de biais sont nécessaires pour investiguer le type, la durée et l'intensité des interventions les plus efficaces.

### Financement de l'étude

University of Oxford, Department of Psychiatry, UK et Norwegian Knowledge Centre for Health Services, Norway.

### Conflits d'intérêts des auteurs

Aucun conflit d'intérêts déclaré de la part des 4 auteurs.

## Discussion

### Considérations sur la méthodologie

Les auteurs de cette synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration ont tenté d'identifier toutes les études cliniques qui répondaient à leurs critères d'inclusion, tant les travaux publiés que non publiés. Deux auteurs ont effectué de façon indépendante la sélection des études, l'évaluation du risque de biais par le **Cochrane Collaboration risk of bias tool** (séquence de la randomisation, secret de l'attribution, aveugle, biais d'attrition et de mention) et l'extraction des données. Toutes les études sélectionnées étaient des RCTs effectuées dans des pays industrialisés et anglophones. Les critères d'inclusion utilisés ont été les critères du CDC (Fukuda 1994) (6) pour 3 études et les critères d'Oxford (Sharpe 1991) (7) pour les 5 autres.

Plusieurs écueils importants, tous liés à l'hétérogénéité des études, limitent fortement l'intérêt de sommer les résultats. Les participants ne pouvaient ignorer le type d'intervention attribuée, ce qui semble bien inévitable dans ce genre d'études. Les évaluations ont été faites par les patients eux-mêmes, ce qui laisse une plus grande part à la subjectivité. Les participants sélectionnés variaient

fortement entre eux quant à leur état général, leur capacité fonctionnelle, une dépression associée (variant entre 18 et 39% selon les études) et la durée des symptômes. Cette hétérogénéité de population peut cependant être acceptée si les critères d'inclusion, de manière inhérente, assez larges pour cette pathologie, sont respectés. Les critères d'inclusion des patients recouvrent bien la problématique sur le terrain. Les critères d'exclusion sont clairs. Plus importante, l'énorme disparité entre les exercices physiques proposés, leur nature, leur fréquence, leur intensité, leur suivi, la manière avec laquelle ils sont augmentés, rendent les résultats sommés et les comparaisons indirectes peu fiables. La définition du traitement par les exercices physiques en devient totalement floue. Les interventions de contrôle pèchent également par manque d'uniformité : une large palette de prises en charge différentes dans les « soins usuels » peut être supposée. Chaque prise en charge étudiée regroupe un ensemble de techniques. Certaines interventions de contrôle ont été regroupées par les auteurs de cette synthèse méthodique (par exemple : les traitements « psychologiques ») selon une certaine logique sémantique, ce qui ne signifie pas que ces thérapies se ressemblent nécessairement. Pour la thérapie dite « de stimulation adaptative » (*adaptive pacing therapy*) les participants ont le loisir de régler le rythme de leurs activités afin de réduire et d'éviter la fatigue et la variabilité devient de facto la règle. Enfin relevons, pour un même critère de jugement, l'utilisation de différentes échelles d'évaluation selon les études.

Assez logiquement au vu de ces considérations, les résultats des études varient de façon importante entre elles, et c'est pourquoi les auteurs ont notamment décidé de réaliser une étude de sensibilité pour tous les critères de jugement en excluant les résultats de l'étude Powell 2001, étude avec des résultats très positifs pour les exercices physiques, ce qui induisait une hétérogénéité très importante dans la méta-analyse (8).

### **Mise en perspective des résultats**

Insistons tout d'abord sur le fait que la reconnaissance du syndrome de fatigue chronique ne fait pas l'unanimité dans la communauté médicale internationale. D'aucuns la classe dans la grande famille des « symptômes non expliqués médicalement » et la revue *Prescrire* parle d'une maladie inventée par les médecins (9). La SSMG a édité en 2005 un GPC « Fatigue » (10) qui ne fait que citer le SFC sans parler ni de sa définition ni de son éventuel traitement.

Dans l'article de référence pour la définition de ce syndrome (6), il est bien admis que fibromyalgie et SFC, bien qu'ayant des points communs et pouvant coexister chez un même patient, sont deux entités distinctes et que son diagnostic ne peut être posé qu'après examen minutieux du patient et exclusion de toute autre cause psychologique ou somatique qui pourrait expliquer les symptômes. Les recommandations de NICE publiées en 2007 (5) énoncent quelques principes, dont le premier est de reconnaître la réalité et l'impact de ce syndrome.

Les résultats de la synthèse méthodique analysée ici montrent, avec de nombreuses limites méthodologiques essentiellement liées aux études originales, que la thérapie par les exercices physiques pourrait avoir une efficacité supérieure aux soins usuels dans le SFC en ce qui concerne la fatigue, le sommeil, les capacités fonctionnelles et le changement perçu dans la santé globale, et ne comporte pas plus d'effet indésirable sérieux que les soins usuels. Comparée à la thérapie cognitivo-comportementale, la thérapie par les exercices physiques montre une efficacité similaire. Une autre synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration publiée en 2008 (11) avait montré une efficacité supérieure de la thérapie cognitivo-comportementale par rapport aux soins usuels pour les patients atteints du SFC.

On pourrait d'ailleurs tout à fait envisager ces deux approches comme étant complémentaires et non concurrentes. C'est d'ailleurs l'approche choisie en Belgique par l'INAMI qui reconnaît l'efficacité du traitement par des exercices progressifs et de la thérapie cognitivo-comportementale pour les patients chez qui le diagnostic de SFC a été établi dans un centre de diagnostic multidisciplinaire pour le SFC (12).

## Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique de la Cochrane Collaboration montre que, chez les patients adultes atteints du syndrome de fatigue chronique, l'efficacité de la thérapie par l'exercice est supérieure aux soins usuels et similaire à la thérapie cognitivo-comportementale en termes de fatigue, de capacités fonctionnelles, du changement perçu de la santé globale sans effets indésirables sévères plus sérieux que les soins usuels. Cependant, si la méthodologie de cette méta-analyse est rigoureuse, les études incluses sont quasi toutes (très) faibles d'un point de vue méthodologique, si bien que les conclusions ne peuvent qu'au mieux se voir attribuer un niveau de preuve faible. Des études bien conduites pourraient donc remettre en cause ces conclusions.

## Pour la pratique

Selon le GPC de NICE publié en 2007 (5), chez les patients atteints du SFC ou présentant une fatigue prolongée et inexpliquée, le premier principe est de reconnaître la réalité et l'impact de ce syndrome. Les stratégies de traitement peuvent inclure des conseils pour gérer le sommeil, une thérapie de conseil ou cognitivo-comportementale ainsi que l'introduction progressive d'exercices. Le GPC d'EBMPracticeNet (13) va tout à fait dans le même sens ainsi que l'INAMI (12). Le traitement par les exercices physiques, démarré de façon progressive et adapté au niveau de chaque personne, fait partie de l'accompagnement et du reconditionnement des patients atteints du syndrome de fatigue chronique et est tout à fait complémentaire à la thérapie cognitivo-comportementale. Il est très difficile, sur base des données factuelles, d'établir un programme d'activités standardisé en termes de nature, durée, fréquence et intensité des séances.

## Références

1. Prins JB, van der Meer JW, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* 2006;367:346-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68073-2
2. Reeves WC, Jones JF, Maloney E, et al. Prevalence of chronic fatigue syndrome in metropolitan, urban, and rural Georgia. *Popul Health Metr* 2007;5:5. DOI: 10.1186/1478-7954-5-5
3. 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;377:823-36. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60096-2
4. Nijs J, Meeus M, Van Oosterwijk J, et al. In the mind or the brain? Scientific evidence for central sensitisation in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest* 2012;42:203-11. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2011.02575.x
5. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management. NICE guidelines [CG53]. Published date: August 2007.
6. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Annals Intern Med* 1994;121:953-9. DOI: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009
7. Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE, et al. A report-chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991;84:118-21.
8. Powell P, Bentall RP, Nye FJ, Edwards RH. Randomised controlled trial of patient education to encourage graded exercise in chronic fatigue syndrome. *BMJ* 2001;322:387-90. DOI: 10.1136/bmj.322.7283.387
9. Prescrire Rédaction. La fin du « syndrome de fatigue chronique ». *Rev Prescrire* 1993;13:103.
10. Magnette C, Gerard B. La plainte fatigue en médecine générale. *Recommandations de Bonne Pratique*. SSMG 2005.
11. Price JR, Mitchell E, Tidy E, Hunot V. Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD001027.pub2
12. Centres de diagnostic multidisciplinaires pour le SFC. INAMI. URL : <http://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/maladies/fatigue/Pages/centres-diagnostic-multidisciplinaires-SFC.aspx#.V7G8RiiLS70>, dernière mise à jour le 11 mai 2015 (site consulté le 21/10/2016).
13. Fatigue. Duodecim Medical Publications. Dernière mise à jour: 21/12/2012.