



La fatigue dans la sclérose en plaque : prise en charge

Fatigue in multiple sclerosis : management

التعب في التصلب المتعدد

M. Fourtassi, A. Hajjioui, N. Mankar Bennis, S. Karkouri, N. Hajjaj-Hassouni

الملخص : التعب ليست سوى واحدة من أكثر الأعراض شيوعا في مرض التصلب العصبي المتعدد، ولكن أيضا قضية مشتركة للحد من النشاط والمشاركة، والمعاناة النفسية، وتنقص على المريض حياته. تحليل الدراسات العلمية يدل على أهمية الكشف عن التعب في المرضى الذين يعانون من مرض التصلب المتعدد وعلاجه ويمكن تقديم الاستراتيجيات العلاجية. ينبغي أن تكون إستراتيجية العلاج في وقت مبكر، على أساس تقييم شامل لخصائصه وآثاره (باستخدام جداول أحيانا مثل مقياس شدة التعب والتعديل مقياس تأثير التعب)، والتعرف على العديد من العوامل التي تسهم المحتملة (الاضطرابات النفسية، واضطرابات النوم، والألم والالتهابات وأمراض المصاحبة الأخرى، والأدوية، وعدم التأقلم). التدخلات التأهيلية ضرورية لعلاج التعب. أبعد من الاستراتيجيات التقليدية لحفظ الطاقة وتقنيات التبريد، وقد أثبتت العديد من الدراسات الأثر الإيجابي من التمارين الرياضية. الأدوية هي مفيدة جزئيا، وباستثناء أمانتادين، أكدت التجارب السريرية العشوائية، مزدوجة التعمية عدم فاعليتها.

الكلمات الأساسية : متعددة التعب التصلب، إستراتيجية العلاج ، الطب الفيزيائي والتأهيل.

Résumé : La fatigue est non seulement l'un des symptômes les plus fréquents dans la sclérose en plaque, mais aussi une cause fréquente de limitation des activités et de la participation, de détresse psychologique, et d'altération de la qualité de vie. L'analyse des données de la littérature montre l'importance de la détection de la fatigue chez les patients atteints de sclérose en plaque et de sa prise en charge et permet de proposer des stratégies thérapeutiques.

Sa prise en charge, qui doit être précoce, repose sur une évaluation exhaustive de ses caractéristiques et de ses conséquences (parfois à l'aide d'échelles telles que la Fatigue severity scale et la modified fatigue impact scale), et sur l'identification des nombreux facteurs contributifs potentiels (troubles psychologiques, troubles du sommeil, douleur, infections et autres comorbidités, médicaments, et déconditionnement à l'effort).

Les interventions rééducatives sont essentielles au traitement de la fatigue. Au-delà des traditionnelles stratégies de conservation de l'énergie et techniques de refroidissement, plusieurs études ont montré l'impact positif de l'exercice aérobique. Les traitements médicamenteux sont partiellement bénéfiques, et à l'exception de l'amantadine, leur efficacité n'a pas été confirmée par des essais thérapeutiques randomisés en double insu.

Mots clés : La fatigue, la Sclérose en plaque, la prise en charge, Médecine physique et de réadaptation.

Abstract : Fatigue is not only the most frequently reported symptom in MS, but also a frequent source of activity and participation limitations, psychological distress, and impairment of quality of life.

a review of the literature shows the importance of its detection and management, and allows one to propose therapeutic strategies.

Its management, which must be initiated early, is based on a comprehensive evaluation of its characteristics and consequences (sometimes with the use of scales such as the Fatigue Severity Scale and the Modified Fatigue Impact Scale), and on the identification of many potential contributing factors (psychological disorders, sleep disturbances, pain, infections and other comorbidities, medications, and deconditioning). Rehabilitative interventions are essential to the treatment of fatigue.

Beyond the traditional energy conservation strategies and cooling techniques, several randomized controlled studies have demonstrated the positive impact of aerobic exercise. Medications are partially beneficial, and with the exception of amantadine, their efficacy has not been confirmed by randomized double-blind trials

Key Words : Fatigue in multiple sclerosis.

Tiré à part : M. Fourtassi : Hôpital El Ayachi, Médecine physique et de réadaptation, CHU de Rabat - Salé - Maroc.

Introduction

La sclérose en plaques (SEP) est une affection du système nerveux central, présumée d'origine auto-immune, souvent diagnostiquée chez des adultes jeunes (pour les deux tiers de sexe féminin), et qui cause chez la majorité des patients une accumulation de déficiences physiques et cognitives au cours du temps. La prévalence de la SEP est estimée à deux millions dans le monde [1].

La fatigue est l'un des symptômes les plus fréquemment mentionnés par les patients atteints de SEP. Elle est aussi l'un des symptômes les plus intrigants : sa pathophysiologie n'a pas été décryptée, sa sévérité n'est pas corrélée avec la plupart des indicateurs objectifs de déficiences et d'activité de la maladie, et pourtant son impact sur les performances fonctionnelles et la qualité de vie peut être dévastateur [2].

Sa prise en charge, qui doit être précoce, repose sur une évaluation exhaustive de ses caractéristiques et de ses conséquences, et sur l'identification des nombreux facteurs contributifs potentiels.

Les interventions rééducatives sont essentielles au traitement de la fatigue. Au-delà des traditionnelles stratégies de conservation de l'énergie et techniques de refroidissement, plusieurs études randomisées ont montré l'impact positif de l'exercice aérobie [3-5].

Les traitements médicamenteux sont partiellement bénéfiques, et à l'exception de l'Amantadine, leur efficacité n'a pas été confirmée par des essais thérapeutiques randomisés en double insu.

Définition

Définition de la fatigue

On distingue deux principaux types de fatigue [6] :

- La fatigue physiologique : définie par une consommation excessive d'énergie :

- soit au cours d'une activité normale mais prolongée ou intense,

- soit dans un contexte pathologique (maladies musculaires, des états carenciels, déséquilibre hormonal, anémie, infection)

- La fatigue au sens psychiatrique

- état subjectif d'épuisement qui altère la motivation et l'activité mentale soutenue.

- apparaît dans des situations particulières telles que le stress chronique, l'anxiété et la dépression.

La fatigue chronique entraîne une modification de la perception du soi et du monde extérieur. Elle affecte l'activité physique, psychique et la capacité de désirer. Elle a un impact sur la vie relationnelle et affective [2]. L'entourage exprime souvent un sentiment d'incompréhension face à ce symptôme.

La fatigue dans la SEP

Il n'y a pas de définition universelle acceptée de la fatigue dans la SEP. La conférence de consensus de l'ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé) rappelle certains de ses caractéristiques sans proposer une définition [7].

Le multiple sclerosis council for clinical practice guidelines et les paralyzed veterans of America, ont publié en 1998 un document de référence pour les cliniciens fondé sur une revue exhaustive de la littérature, et ont retenu la définition suivante : « un manque subjectif d'énergie physique et/ou mentale qui est perçu par l'individu ou l'aidant comme interférant avec les activités usuelles et désirables » [8].

Cette définition résume les principales caractéristiques de la fatigue dans la SEP :

- C'est un symptôme subjectif, au même titre que la douleur. Elle doit être différenciée de la faiblesse musculaire, qui peut être évaluée objectivement.

- La fatigue est le plus souvent décrite par le patient, mais l'entourage peut aussi donner des informations importantes, surtout en présence de troubles cognitifs sévères.

- La fatigue a plusieurs composantes : physique, mais aussi mentale

- la fatigue « pathologique » interfère avec les activités de la vie quotidienne.

Il est important d'ajouter une composante temporelle à cette définition [1] :

- Fatigue aiguë (définie comme l'apparition ou l'aggravation de la fatigue depuis six semaines ou moins) ;

- Fatigue chronique (présente plus de 50 % du temps, pendant plus de six semaines).

Aiguë ou chronique, la fatigue dans la SEP se différencie de la sensation de fatigue « normale » qui peut

être ressentie par tout un chacun, du fait de sa sévérité, de son retentissement sur les performances fonctionnelles et la qualité de vie, de sa durée, et de son aggravation par la chaleur [9-10].

Enfin, il convient de différencier la fatigue primaire, qui ne semble s'expliquer par aucun autre facteur que la maladie elle-même, et la fatigue secondaire à d'autres facteurs surajoutés [1]. Dans la pratique clinique quotidienne, ces deux catégories sont souvent associées.

Physiopathologie

Même si les mécanismes périphériques peuvent contribuer dans la genèse de la fatigue, il semble que les mécanismes centraux soient les plus importants [2].

De nombreux travaux d'imagerie réalisés ces dernières années ont tenté de mieux comprendre la physiopathologie de la fatigue dans la SEP :

- Les travaux de Roelcke ont mis en évidence une réduction du métabolisme du glucose, de façon bilatérale, dans le cortex pré-frontal médial et latéral, dans le cortex pré-moteur et le putamen, et dans l'aire motrice supplémentaire droite chez les patients atteints de SEP et présentant un score de fatigue élevé [11].

- Les études en spectroscopie IRM ont retrouvé une réduction significative du ratio N-acétylaspartate-créatine dans le noyau lenticulaire des patients ayant un score de fatigue élevé [12-13].

En faveur d'une atteinte périphérique, certains auteurs ont montré un allongement du temps de relaxation après une contraction tétanique chez des patients présentant une SEP [14]. Ceci pourrait s'expliquer par une modification des échanges calciques au niveau des fibres musculaires.

Sur le plan immunologique, la fatigue pourrait être due en partie à la libération de cytokines pro-inflammatoires. En effet, une corrélation significative a été retrouvée entre l'élévation du taux de TNF- α et l'intensité de la fatigue chez les patients atteints de SEP [15], résultat corroboré par les résultats de l'étude de Heesen et al. montrant une augmentation des taux de TNF- α et d'interféron γ chez les patients SEP ayant des scores de fatigue élevés [16].

Le rôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire corticotrope reste controversé [16].

En conclusion, la pathogénie de la fatigue est très mal comprise et fait intervenir plusieurs mécanismes de façon

complexe. Toutefois les études actuelles semblent évoquer en premier lieu l'implication des ganglions de la base, du cortex frontal et des cytokines pro-inflammatoires dans la genèse de cette fatigue.

Evaluation de la fatigue dans la SEP

Diagnostic de la fatigue

Puisqu'il n'existe pas de test diagnostique objectif de la fatigue, son identification repose sur les plaintes subjectives. Comme pour la douleur, les caractéristiques détaillées de la fatigue doivent être précisées.

Le multiple sclerosis council for clinical practice guidelines a proposé un algorithme simple d'évaluation et de traitement de la fatigue qui peut être un point de départ utile [8].

Quelques exemples de questions [1] :

S'agit-il d'une sensation passagère de fatigue après activité physique ou stress psychologique, qui peut rentrer dans la définition d'une « fatigue normale » ?

- S'agit-il d'une fatigue physique ou faiblesse musculaire à l'effort ?

- Depuis combien de temps la fatigue est-elle présente ? Si elle est chronique, s'est-elle aggravée récemment ?

- La fatigue est-elle présente dès le lever ? Augmente-t-elle ou s'améliore-t-elle au long de la journée (cela suggère une asthénie psychologique) ?

- Par quoi la fatigue est-elle aggravée (chaleur, activités, médicaments) ou améliorée ?

- Des traitements ont-ils déjà été prescrits ? Avec quels résultats ?

- Quel est l'impact de la fatigue sur les activités de la vie quotidienne, la vie familiale ?

Il est également fondamental d'explorer les autres symptômes (neurologiques ou non) qui pourraient suggérer une cause secondaire de fatigue, et d'obtenir une liste détaillée de médicaments pris par le patient, qu'ils soient prescrits ou non.

L'examen clinique n'aide pas directement à l'évaluation de la fatigue, mais permet d'évaluer les déficits neurologiques et co-morbidités qui peuvent aggraver la fatigue. Il permet également d'apprécier la progression de la SEP.

Des tests para-cliniques peuvent être pratiqués, dans le même but. Il est suggéré de pratiquer des tests sanguins

de routine (numération formule sanguine, ionogramme, bilan thyroïdien), et des tests urinaires pour éliminer une infection. D'autres tests peuvent être ajoutés en fonction des éléments de l'interrogatoire et de l'examen (par exemple test de sommeil). Une IRM peut être utile pour évaluer l'activité de la SEP.

Evaluation de la sévérité de la fatigue

De nombreux instruments, essentiellement des questionnaires, sont disponibles pour mesurer la sévérité de la fatigue subjective. Les échelles les plus fréquemment utilisées sont la fatigue severity scale et la modified fatigue impact scale.

Fatigue Severity Scale (FSS)

Echelle de mesure de la fatigue développée par Krupp et al. en 1989 [17], permettant d'apprécier le degré de sévérité de la fatigue et « succinctement » son retentissement sur les activités quotidiennes.

Le questionnaire de fatigue est composé d'items à 7 niveaux de réponses (1 = tout à fait d'accord... ; 7 = tout à fait en désaccord).

A été validée sur une population de 25 patients présentant une sclérose en plaques de forme progressive, (EDSS entre 3 et 6,5) et 20 témoins sains. Cependant, aucune précision n'a été donnée sur l'ancienneté de la maladie et les traitements médicamenteux des patients

Le Fatigue Severity Scale est un instrument de mesure qui apparaît d'utilisation simple, rapide, nécessitant peu d'effort de concentration et assez reproductible. Cependant, il est peu sensible et ne permet pas d'objectiver l'effet d'un traitement [18].

Fatigue Impact Scale (FIS)

Echelle développée par Fisk et al. en 1994 [19]. Elle prend en compte les aspects multidimensionnels de la fatigue et permet de mesurer ses conséquences sur les activités de la vie quotidienne. Elle se compose de 40 items classés en 3 dimensions cognitive, physique et sociale.

Elle a été validée sur une population de 284 patients au total dont 105 atteints de SEP, mettant en évidence

une différence statistiquement significative entre les trois groupes de pathologies testés à savoir le syndrome de fatigue chronique, l'hypertension artérielle et la SEP [19].

Une version abrégée du FIS a été réalisée (MFIS, 1998). Il s'agit du Modified Fatigue Impact Scale composé de 21 items répartis en trois dimensions.

La MFIS a été considérée comme l'échelle la plus sensible pour l'étude de la fatigue de la SEP au cours d'une étude effectuée dans quatre pays européens [20]. En français, la FIS et la MFIS disposent d'une traduction validée [21].

Evaluation des facteurs contributifs

Les facteurs contribuant à la fatigue dans la SEP (fatigue secondaire) sont bien connus. L'intérêt de les identifier provient du fait que beaucoup d'entre eux nécessitent par eux-mêmes une prise en charge, et que leur traitement offre une possibilité d'améliorer significativement la fatigue. Le tableau 1 donne une liste non exhaustive de ces facteurs.

Tableau 1 : Exemples de facteurs contribuant à la fatigue dans la SEP

Troubles psychologiques et psychiatriques	Anxiété, Dépression, Stress
Troubles du sommeil	Insomnie, Perturbation de l'architecture du sommeil, Apnée du sommeil, Syndrome des jambes sans repos, Spasmes musculaires nocturnes, Fréquence urinaire nocturne
Douleur	Aiguë ou chronique
Infections	
Co-morbidités	Anémie, Dysthyroïdie, Maladies cardiovasculaires et respiratoires, Affections hépatiques et rénales, Cancer
Médicaments	Interféron, Chimiothérapies, Traitements de la douleur, Anti-spastiques, Psychotropes, Traitements des troubles urinaires
Déconditionnement à l'effort	

Certains de ces facteurs peuvent être évalués par des instruments de mesure validés. A titre d'exemple :

Troubles du sommeil : Echelle de Somnolence d'Epworth [22].

Dépression : ADRS ou HAD.

Mais résultats à interpréter avec précaution du fait des multiples symptômes liés à la SEP et qui peuvent être source de confusion.

Douleur : Echelle visuelle analogique, Questionnaire de douleur.

En résumé, la fatigue mérite souvent qu'on lui dédie une ou plusieurs visites, tant son évaluation est complexe, et tant son impact sur la vie quotidienne des patients est sévère. Même si l'utilisation d'échelles n'est pas toujours jugée faisable en pratique clinique, il est utile de développer un modèle de note standardisé, qui permettra d'éviter les oublis, facilitera la communication entre différents intervenants, et aidera à juger le résultat d'interventions ou l'évolution spontanée du problème [1].

La prise en charge de la fatigue dans la SEP

Nous ne détaillerons pas les stratégies thérapeutiques qui visent les multiples facteurs contributifs cités plus haut. Il est important cependant de rappeler que leur identification et traitement sont des priorités, particulièrement en cas de début ou d'aggravation récente de la fatigue.

Interventions à caractère rééducatif

Par le passé, le repos était la consigne générale donnée aux patients atteints de SEP. Beaucoup de patients redoutent ou abandonnent l'exercice physique du fait d'une aggravation transitoire des symptômes, en particulier de la fatigue. Grâce à des publications plus récentes, les bénéfices de la rééducation et de l'exercice sont mieux connus, et des protocoles ont été mis au point [23-26]. Il est peu de symptômes dans la SEP pour lesquels la rééducation et l'exercice physique ont fait la preuve de leur efficacité, et la fatigue est l'un d'entre eux.

Puisque les résultats des interventions rééducatives reposent sur des modifications de comportement et de style de vie à long terme, la clé du succès est la précocité de la prise

en charge, avant que les patients ne soient «emprisonnés» dans la fatigue et ses conséquences secondaires (à l'image de certains patients douloureux chroniques), et avant que d'autres déficits neurologiques ne représentent des obstacles supplémentaires [1].

Les interventions rééducatives entrent dans deux catégories:

Conserver ou optimiser l'énergie

Cette approche repose sur l'idée selon laquelle les patients atteints de SEP disposent d'un « capital d'énergie » pour la journée, plus réduit que celui des sujets sains. En conséquence, il peut être utile de planifier la journée, afin que les activités jugées prioritaires soient complétées lorsque le niveau d'énergie est maximal, tout en préservant des temps de repos afin d'éviter que les patients ne « s'écroulent » trop tôt en fin de journée [27]. Cela permet de diminuer la frustration qui en résulte (avec un sentiment d'autodépréciation et de perte de contrôle, lui-même source de dépression), mais aussi de réduire le risque de conflits avec l'entourage et/ou l'employeur.

Le remplissage préalable d'un journal d'activités est primordial pour individualiser les recommandations.

Le déroulement de la nuit est aussi important à évaluer que celui de la journée, et le patient doit être éduqué à l'hygiène du sommeil.

Cela est également valable pour la mobilité : si la marche est encouragée, au besoin avec les aides de marche appropriées, l'utilisation d'un fauteuil roulant ou d'un scooter peut être recommandée pour les longues distances, par exemple pour faire les courses.

L'enseignement de techniques de relaxation peut être un complément utile pour la gestion du stress. Une étude contrôlée récemment publiée confirme l'efficacité d'un programme d'éducation des patients aux techniques de conservation de l'énergie [28].

La notion de conservation de l'énergie a ses limites [1]:

Le niveau de fatigue n'est pas toujours étroitement corrélé au niveau d'activité.

Les emplois du temps des patients ne sont pas toujours flexibles :

un employeur ne verra pas d'un bon œil que l'un de ses employés s'autorise une courte sieste en milieu de journée ;

une mère de famille doit souvent être plus active enfin d'après-midi, moment où la fatigue est plus prononcée .

Augmenter le niveau d'énergie perçu

Non seulement l'activité physique n'est pas contre-indiquée dans la SEP, mais un nombre croissant d'études publiées montre que l'exercice physique diminue la sensation de fatigue

En particulier, Petajan et al. ont constaté une augmentation de la capacité aérobie maximale, fortement corrélée avec l'amélioration de la fatigue dans une étude randomisée d'exercice aérobie (trois séances de 40 minutes par semaine pendant 15 semaines) [29].

Une autre étude randomisée, cette fois en milieu hospitalier (cinq séances de 30 minutes par semaine pendant trois à quatre semaines), a montré une amélioration à court terme des paramètres respiratoires, et une tendance non significative à l'amélioration de la fatigue [30].

Di Fabio et al. ont montré une amélioration de la fatigue subjective après un programme de rééducation ambulatoire multidisciplinaire (un jour par semaine pendant un an) [31].

Les mécanismes d'action de l'exercice sur la fatigue n'ont pas été élucidés. Il se peut que cet effet soit dû simplement à un reconditionnement musculaire, cardiovasculaire, et respiratoire (qui constitue déjà un résultat important). L'exercice a aussi un impact bénéfique sur l'humeur, possiblement sur les sécrétions hormonales et le système immunitaire. Un effet sur le SNC en rapport avec des phénomènes de plasticité (observé après accident vasculaire cérébral) n'est pas exclu, mais n'a pas été prouvé dans la SEP.

L'instauration d'une routine d'exercice aérobie se heurte à de nombreux obstacles :

- Manque de motivation (qui n'est pas spécifique à la SEP) ;

- Augmentation transitoire des symptômes neurologiques après une activité physique intense ;

Difficultés de réalisation des exercices du fait de déficits neurologiques.

Le type d'exercices, leur durée, leur fréquence, et leur intensité, doivent être adaptées à chaque situation particulière pour éviter un échec. C'est pourquoi, même en l'absence d'incapacités sévères, l'intervention d'un professionnel de MPR est la plupart du temps nécessaire pour motiver le patient, développer un programme d'exercice individualisé qui soit faisable et non dangereux, initier un entraînement à l'effort, et plus tard évaluer les résultats et modifier le programme d'exercice si besoin.

Autres interventions non médicamenteuses

Techniques de refroidissement « cooling »

Leur utilisation est fondée sur le fait que la majorité des patients constatent une augmentation de leur fatigue lorsque la température ambiante et/ou corporelle (fièvre) augmente.

Le mécanisme d'action du refroidissement n'est pas connu avec précision. Il se peut que la réduction de la température corporelle améliore des blocs de conduction [1]. Certains auteurs ont aussi suggéré la diminution de la production d'oxyde d'azote par les leucocytes comme mécanisme d'action [32].

L'utilisation du refroidissement avant exercice pourrait améliorer les performances et diminuer la sensation de fatigue liée à l'exercice [33]. L'entraînement en piscine présente l'avantage d'une possibilité de refroidissement contrôlé, en outre des autres qualités du milieu aquatique.

Régime alimentaire

En l'absence d'études prouvant l'efficacité de certains nutriments ou régimes sur la fatigue, des recommandations d'hygiène alimentaire sont souvent utiles :

- Régime hypocalorique pour combattre l'obésité, qui augmente les besoins énergétiques liés à la mobilité ;

- Alimentation équilibrée ;

- Consommation adéquate de liquides ;

- Evitement des stimulants comme le café, le thé ou la nicotine, ou autres substances présentes dans certains cocktails de vitamines, qui donnent une sensation temporaire de gain d'énergie mais peuvent interférer avec le sommeil ;

- Evitement de substances potentiellement sédatives (alcool, préparations herbales).

Soutien, éducation, et conseil

Qu'il soit individuel ou en groupe, un programme de soutien peut aider le patient à combattre la fatigue et ses conséquences, et peut améliorer l'adhérence aux interventions. Il peut s'inscrire dans une structure psychothérapeutique si besoin.

Il peut s'agir plus simplement d'un groupe de discussion,

souvent (mais pas toujours) modéré par un professionnel de santé, pour échanger des expériences et des stratégies, proposer ou renforcer des éléments éducatifs communs, rompre l'isolement, et permettre à l'individu de prendre confiance en sa capacité de contrôler le symptôme.

Les moyens pharmacologiques

Les médicaments utilisés pour combattre la fatigue sont peu nombreux. Leur efficacité est très variable d'un individu à l'autre, et ils ne sont pas tous dénués d'effets secondaires.

Avant d'ajouter un nouveau médicament, il faut rappeler l'importance d'obtenir une liste exhaustive de médicaments et autres substances consommées par le patient, et de réduire, supprimer, ou remplacer par un médicament mieux toléré, les substances entraînant une sédation, dans la mesure du possible.

Dans certains cas, il convient de changer les horaires de prise de médicaments pour éviter la sédation pendant la journée.

L'amantadine

Reste actuellement le traitement le plus couramment utilisé suite aux résultats des études montrant un bénéfice sur la fatigue chez les patients atteints de sclérose en plaques [34].

Les effets secondaires de l'amantadine sont peu fréquents, en général peu sévères, et réversibles après l'arrêt du traitement. Les plus fréquemment cités sont : anxiété, insomnie, cauchemars, livedo reticularis.

Les doses habituelles sont comprises entre 100 et 200 mg par jour. Des doses plus importantes ont été utilisées, mais le bénéfice ajouté en termes d'efficacité est incertain.

Le modafinil

Une nouvelle approche thérapeutique a été tentée avec le modafinil, substance adrénergique d'action centrale, utilisée dans le traitement de la narcolepsie.

La dose initiale dans la SEP est le plus souvent 100 mg en une prise, et peut être augmentée jusqu'à 400 mg par jour.

Bien que deux études inaugurales [35-36] aient montré une efficacité, ce traitement n'apparaît pas comme

significativement bénéfique suite aux résultats de l'essai thérapeutique versus placebo de Stankoff et al. [37].

Les effets secondaires les plus fréquents sont : céphalée, nervosité, irritabilité, anxiété, nausée.

La 3,4-diamonopyridine et la 4-aminopyridine

Il s'agit de bloqueurs des canaux potassiques qui prolongent la durée du potentiel d'action et pourraient potentialiser la transmission synaptique des fibres nerveuses myélinisées [38-41].

On note une amélioration subjective du handicap moteur et de la force musculaire ressentie par le patient, mais les épreuves standardisées mesurant la contraction musculaire n'objectivent pas toujours d'amélioration significative avec ces traitements [38], de même l'EDSS n'apparaît pas souvent modifié [38, 41].

La levocarnitine

Intervient dans le métabolisme énergétique cellulaire et une carence pourrait induire un état de fatigue par diminution de la production d'énergie via l'oxydation des acides gras. Lebrun et al. montrent que la substitution par lévocarnyl des patients ayant un faible taux plasmatique de carnitine diminuerait l'intensité de la fatigue chez les patients SEP traités par immunomodulateurs et immunosuppresseurs [42].

Annexes

Fatigue Severity Scale (FSS)

The Fatigue Severity Scale (FSS) is designed to differentiate fatigue from clinical depression, since both share some of the same symptoms. Essentially, the FSS consists of answering a short questionnaire that requires the subject to rate his or her own level of fatigue. The obvious problem with this measure is its subjectivity.

Here is an example FSS questionnaire containing nine statements that attempt to explore severity of fatigue symptoms. The subject is asked to read each statement and circle a number from 1 to 7, depending on how appropriate they felt the statement applied to them over the preceding week. A low value indicates that the statement is not very appropriate whereas a high value indicates agreement.

FSS Questionnaire							
During the past week, I have found that:	Score						
1. My motivation is lower when I am fatigued.	1	2	3	4	5	6	7
2. Exercise brings on my fatigue	1	2	3	4	5	6	7
3. I am easily fatigued.	1	2	3	4	5	6	7
4. Fatigue interferes with my physical functioning.	1	2	3	4	5	6	7
5. Fatigue causes frequent problems for me.	1	2	3	4	5	6	7
6. My fatigue prevents sustained physical functioning.	1	2	3	4	5	6	7
7. Fatigue interferes with carrying out certain duties and responsibilities.	1	2	3	4	5	6	7
8. Fatigue is among my three most disabling symptoms.	1	2	3	4	5	6	7
9. Fatigue interferes with my work, family, or social life.	1	2	3	4	5	6	7

Conclusion

La fatigue, sensation subjective, est une plainte universelle difficile à caractériser et donc à évaluer. Les travaux effectués sur la fatigue dans le domaine de la SEP se sont multipliés et ont permis de considérer la fatigue comme un symptôme de cette affection et un facteur important en termes de limitation d'activités et d'altération de la qualité de vie.

Même si la pathophysiologie de ce symptôme n'est pas élucidée, il est important de le détecter, de l'évaluer, et de débiter une prise en charge adaptée précocement dans l'évolution de la maladie. L'identification de facteurs contributifs, la combinaison des modalités thérapeutiques, et un suivi régulier, permettent dans bien des cas d'obtenir une amélioration, et de limiter les conséquences délétères. La Médecine physique et de réadaptation tient une place importante dans le traitement de la fatigue.

Please circle one number for each statement and do not skip any statements.

Fatigue Impact Scale (FIS)

Patient Number :

Date :

Below is a list of statements that describe how fatigue may cause problems in people's lives. Please, read each statement carefully. Circle the number that indicates best how much of a problem fatigue has been for you these past four (4) weeks, including today.

Please circle one number for each statement and do not skip any statements.

Circle one number on each line	No Problem	Small Problem	Moderate Problem	Big Problem	Extreme Problem
1. Because of my fatigue... I feel less alert	0	1	2	3	4
2. Because of my fatigue... I feel that I am more isolated from social contact.	0	1	2	3	4
3. Because of my fatigue... I have to reduce my workload or responsibilities.	0	1	2	3	4
4. Because of my fatigue... I am more moody.	0	1	2	3	4
5. Because of my fatigue... I have difficulty paying attention for a long period of time.	0	1	2	3	4
6. Because of my fatigue... I feel like I cannot think clearly.	0	1	2	3	4
7. Because of my fatigue... I work less effectively.	0	1	2	3	4
8. Because of my fatigue... I have to rely more on others to help me or do things for me.	0	1	2	3	4
9. Because of my fatigue... I have difficulty planning activities ahead of time because my fatigue may interfere with them.	0	1	2	3	4
10. Because of my fatigue... I am more clumsy and uncoordinated	0	1	2	3	4
12. Because of my fatigue... I am more irritable and more easily angered.	0	1	2	3	4
13. Because of my fatigue... I have to be careful about pacing my physical activities.	0	1	2	3	4
14. Because of my fatigue... I am less motivated to do anything that requires physical effort.	0	1	2	3	4
15. Because of my fatigue... I am less motivated to engage in social activities.	0	1	2	3	4
16. Because of my fatigue... My ability to travel outside my home is limited.	0	1	2	3	4
17. Because of my fatigue... I have trouble maintaining physical effort for long periods.	0	1	2	3	4
18. Because of my fatigue... I find it difficult to make decisions.	0	1	2	3	4
19. Because of my fatigue... I have few social contacts outside of my own home	0	1	2	3	4
20. Because of my fatigue... Normal day-to-day events are stressful for me.	0	1	2	3	4
21. Because of my fatigue... I am less motivated to do anything that requires thinking.	0	1	2	3	4
22. Because of my fatigue... I avoid situations that are stressful for me.	0	1	2	3	4
23. Because of my fatigue... My muscles feel much weaker than they should.	0	1	2	3	4
24. Because of my fatigue... My physical discomfort is increased.	0	1	2	3	4
25. Because of my fatigue... I have difficulty dealing with anything new.	0	1	2	3	4
26. Because of my fatigue... I am less able to finish tasks that require thinking.	0	1	2	3	4
27. Because of my fatigue... I feel unable to meet the demands that people place on me.	0	1	2	3	4
28. Because of my fatigue... I feel less able to provide financial support for myself and my family.	0	1	2	3	4
29. Because of my fatigue... I engage in less sexual activity.	0	1	2	3	4
30. Because of my fatigue... I find it difficult to organize my thoughts when I am doing things at home or at work.	0	1	2	3	4
31. Because of my fatigue... I am less able to complete tasks that require physical effort.	0	1	2	3	4
32. Because of my fatigue... I worry about how I look to other people	0	1	2	3	4
33. Because of my fatigue... I am less able to deal with emotional issues.	0	1	2	3	4
34. Because of my fatigue... I feel slowed down in my thinking.	0	1	2	3	4
35. Because of my fatigue... I find it hard to concentrate.	0	1	2	3	4
36. Because of my fatigue... I have difficulty participating fully in family activities	0	1	2	3	4
37. Because of my fatigue... I have to limit my physical activities.	0	1	2	3	4
38. Because of my fatigue... I require more frequent or longer periods of rest	0	1	2	3	4
39. Because of my fatigue... I am not able to provide as much emotional support to my family as I should.	0	1	2	3	4
40. Because of my fatigue... Minor difficulties seem like major difficulties.	0	1	2	3	4

Références

1. Béthoux F. Fatigue et sclérose en plaques. *Ann Readapt Med Phys* 2006 ; 49 : 265-271.
2. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Guillemin F. Reconsidering fatigue at the onset of multiple sclerosis. *Rev Neurol*. 2009; 165: S135-S144.
3. Fisher NM, Lenox J, Granger CV, Brownscheidle C, Jacobs L. Effects of an anti-fatiguing exercise program on fatigue and physiological function in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2000; 54: A338.
4. Newman MA, Dawes H, van den Berg M, Wade DT, Burridge J, Izadi H. Can aerobic treadmill training reduce the effort of walking and fatigue in people with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult Scler* 2007; 13: 113.
5. Fragoso YD, Santana DL, Pinto RC. The positive effects of a physical activity program for multiple sclerosis patients with fatigue. *NeuroRehabilitation* 2008; 23: 153-157.
6. Montreuil M., Lyon-Caen O. La fatigue au cours de la sclérose en plaques : analyse de ses relations avec les facteurs psychologiques. *Pratiques Psychologiques* 1995; 4: 11-17.
7. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé-Fédération française de neurologie. Conférence de consensus sur la sclérose en plaques : texte des recommandations. 2001 (22p).
8. MS Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence Based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis. *Paralyzed Veterans of America*; 1998 (33p).
9. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:435-437.
10. Petrilli S, Durufle A, Nicolas B, Robineau S, Kerdoncuff V, Le Tallec H, et al. Influence des variations de la température sur la symptomatologie clinique dans la sclérose en plaques: étude épidémiologique. *Ann Readapt Med Phys* 2004;47(5):204-208.
11. Roelcke U, Kappos L, Lechner-Scott J, Brunschweiler H, Huber S, Ammann W. et al. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: A 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 1997;48:1566-1571.
12. Tartaglia MC, Narayanan S, Francis SJ, Santos AC, Lapierre Y, et al. The relationship between diffuse axonal damage and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61:201-207.
13. Téllez N, Alonso J, Río J, Tintoré M, Nos C, Montalban X, Rovira A. The basal ganglia: a substrate for fatigue in multiple sclerosis. *Neuroradiology* 2008;50:17-23.
14. Lenman AJR, Tulley FM, Vrbova G, Dimitrijevic MR, Towle JA. Muscle fatigue in some neurological disorders. *Muscle Nerve* 1989;12:938-942.
15. Flachenecker P, Bihler I, Weber F, Gottschalk M, Toyka KV, Rieckmann P. Cytokine mRNA expression in patients with multiple sclerosis and fatigue. *Mult Scler* 2004;10:165-169.
16. Heesen C, Nawrath L, Reich C, Bauer N, Schulz KH, Gold SM. Fatigue in multiple sclerosis: an example of cytokine mediated sickness behaviour? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:34-39.
17. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol* 1989;46:1121-1123.
18. Krupp LB, Pollina DA. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Curr Opin Neurology* 1996;9:456-460.
19. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Schlech WF. Measuring the Functional Impact of Fatigue: Initial Validation of the Fatigue Impact Scale. *Clin Infect Dis* 1994;18:S79-83.
20. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler* 2005;11(1):76-80
21. Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Guillemin F. Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007;13:1026-32.

22. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14 : 540–545.
23. Freeman J, Langdon D, Hobart J, Thompson A. The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1997;42: 236–244.
24. Freeman J, Langdon D, Hobart J, Thompson A. Inpatient rehabilitation in multiple sclerosis: Do the benefits carry over in the community? *Neurology* 1999;52:50–56.
25. Ponitchera-Mulcare J. Exercise and multiple sclerosis. *Med Sci Sports Exerc* 1993 ; 25: 451–465.
26. Solari A, Filippini G, Gasco P, Colla L, Salmaggi A, et al. Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. *Neurology* 1999; 52: 57–62.
27. Rosenblum D., Saffir M. Therapeutic and symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 1998;9:587–601.
28. Mathiowetz VG, Finlayson L, Chen Y, Luo P. Randomized controlled trial of an energy conservation course for persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11(5):592–601.
29. Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39:432–441.
30. Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8(2) : 161–168.
31. Di Fabio R, Soderberg J, Choi T, Hansen C, Schapiro R. Extended outpatient rehabilitation: its influence on symptom frequency, fatigue, and functional status for persons with progressive multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1998 ; 79:141–146
32. Beenakker EAC, Oparina TI, Hartgring A, Teelken A, Arutjunyan AV, De Keyser J. Cooling garment treatment in MS: clinical improvement and decrease in leukocyte NO production. *Neurology* 2001 ; 57 : 892–894.
33. White AT, Wilson TE, Davis SL, Petajan JH. Effects of precooling on physical performance in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2000;6:176–180.
34. Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, Miller A, Cross AH, Jandorf L, Halper J, Johnson B, Morgante L, Grimson R. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology* 1995;45:1956–1961.
35. Rammohan KW, Rosenberg JH, Pollak CP, Lynn J, Blumenfeld A, Nagaraja HN. Modafinil-Efficacy and Safety for the Treatment of Fatigue in Patients with Multiple Sclerosis. *Neurology* 2000;54:A24.
36. Terzoudi M, Gavrielidou P, Heilakos G, Visuiki K, Karageorgiou CE. Fatigue in multiple sclerosis: Evaluation and a New Approach. *Neurology* 2000;54:A61–62
37. Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, Edan G, Debouverie M, Rumbach L, et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Neurology* 2005;64(7):1139–1143.
38. Schwid SR, McDermott MP, Tierney DS, Mason DH, Goodman AD. Quantitative assessment of sustained release 4-aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 1997;48:817–821.
39. Polman CH, Bertelsmann FW, Van Loenen AC, Koetsier JC. 4-Aminopyridine in the treatment of patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1994;51:292–296.
40. Bever CT. The current status of studies of aminopyridines in patients with multiple sclerosis. *Ann. Neurol* 1994; 36 : S118–121.
41. Bever CT, Anderson PA, Leslie J, Panitch HS, Dhib-Jalbut S, Khan OA, et al. Treatment with oral 3,4-diaminopyridine improves leg strength in multiple sclerosis patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Neurology* 1996;47:1457–1462.
42. Lebrun C, Alchaar H, Candito M, Bourg V, Chatel M. Levocarnitine administration in multiple sclerosis patients with immunosuppressive therapy-induced fatigue. *Mult Scler* 2006 ; 12 : 321–324.