

# Fatigue en rhumatologie

15.09.2022 – Unisanté

Dr Alexandre Dumusc, service de rhumatologie CHUV

# Plan

Importance de la fatigue en rhumatologie

Fatigue et inflammation

Fatigue et système nerveux central

Fatigue et dysfonction neuro-endocrinienne

Fatigue et système nerveux autonome

Fatigue et sommeil

Modèle conceptuel

Prise en charge thérapeutique



# Mme P.R.

- Polyarthrite rhumatoïde diagnostiquée il y a 18 mois
  - Facteur rhumatoïde +, anti-CCP +, syndrome inflammatoire initial
  - Traitements :
    - Méthotrexate 15 mg/semaine depuis 16 mois
    - anti-TNF depuis 12 mois
  - DAS28 initial : 5.0, DAS28 actuel : 3.1 (activité moyenne)
  - Disparition du syndrome inflammatoire
  - **Rhumatologue**



**Patient**

Fatigue++,  
N'arrive pas à  
reprendre le travail

**Fréquent ?**

## Facteurs liés au rhumatisme

## Facteurs cognitivo-comportementaux

Je n'ai plus d'énergie

Je m'endors au volant

Je suis tellement fatigué que je n'arrive plus à dormir

Je dors tout le temps

Polyarthrite rhumatoïde

Spondylarthrite

Depuis que je suis malade, je n'ai plus de force

Maladies inflammatoires rares

# FATIGUE ?

Je n'arrive plus à me concentrer

Rhumatisme psoriasique

Collagénose (lupus, Sjögren, ...)

Je n'arrive plus à travailler

Je suis tout le temps énervé

Je n'ai plus la force de sortir du lit

Ces douleurs me fatiguent

## Facteurs liés au patient

# La fatigue est très prévalente en rhumatologie

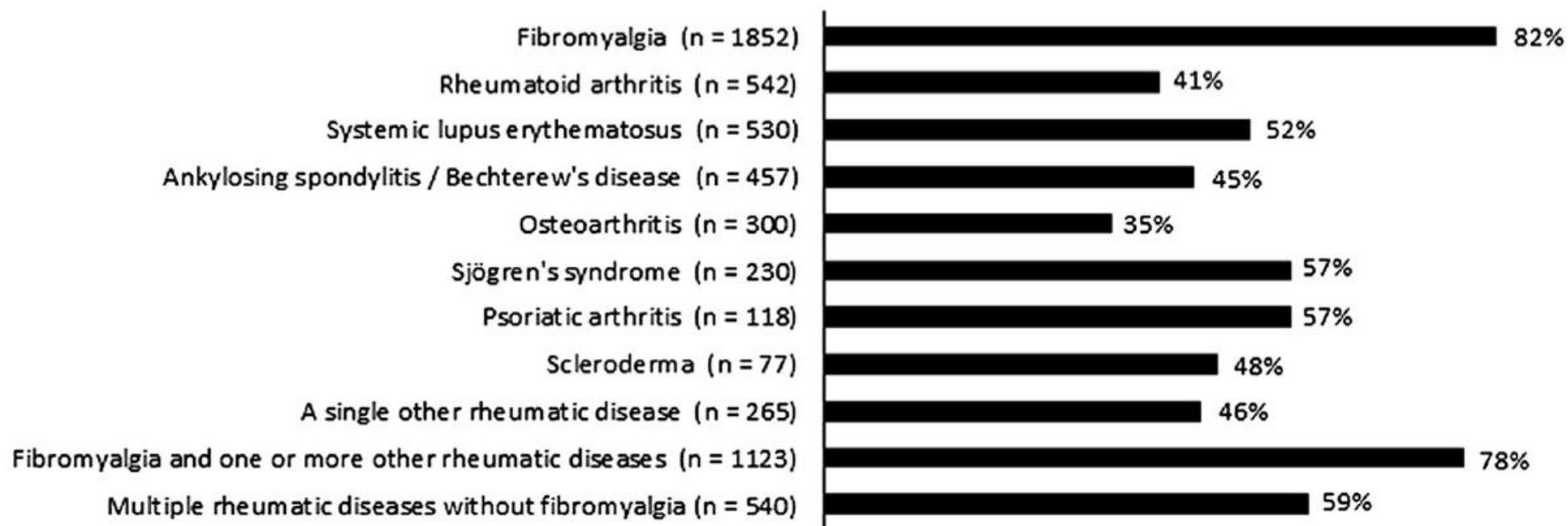


Fig. 1 Prevalence of severe fatigue [RAND(SF)-Vitality score  $\leq 35$ ] in patients with rheumatic diseases. Of the 6120 patients, 6034 had a SF-Vitality score; the number of patients with a missing score ranged per rheumatic disease group from 3 to 16. "A single other rheumatic disease"

included all diagnoses which did not reach the minimum of 75 patients to represent a specific rheumatic population. Patients with multiple rheumatic diseases were divided into a group with fibromyalgia and a group without fibromyalgia as one of the diagnoses

# Fatigue dans la PR selon les patients

- **Perçue** par les patients comme :

- Accablante
- Envahissante
- Incontrôlable
- Non traitable

- **Rémission** selon les patients :

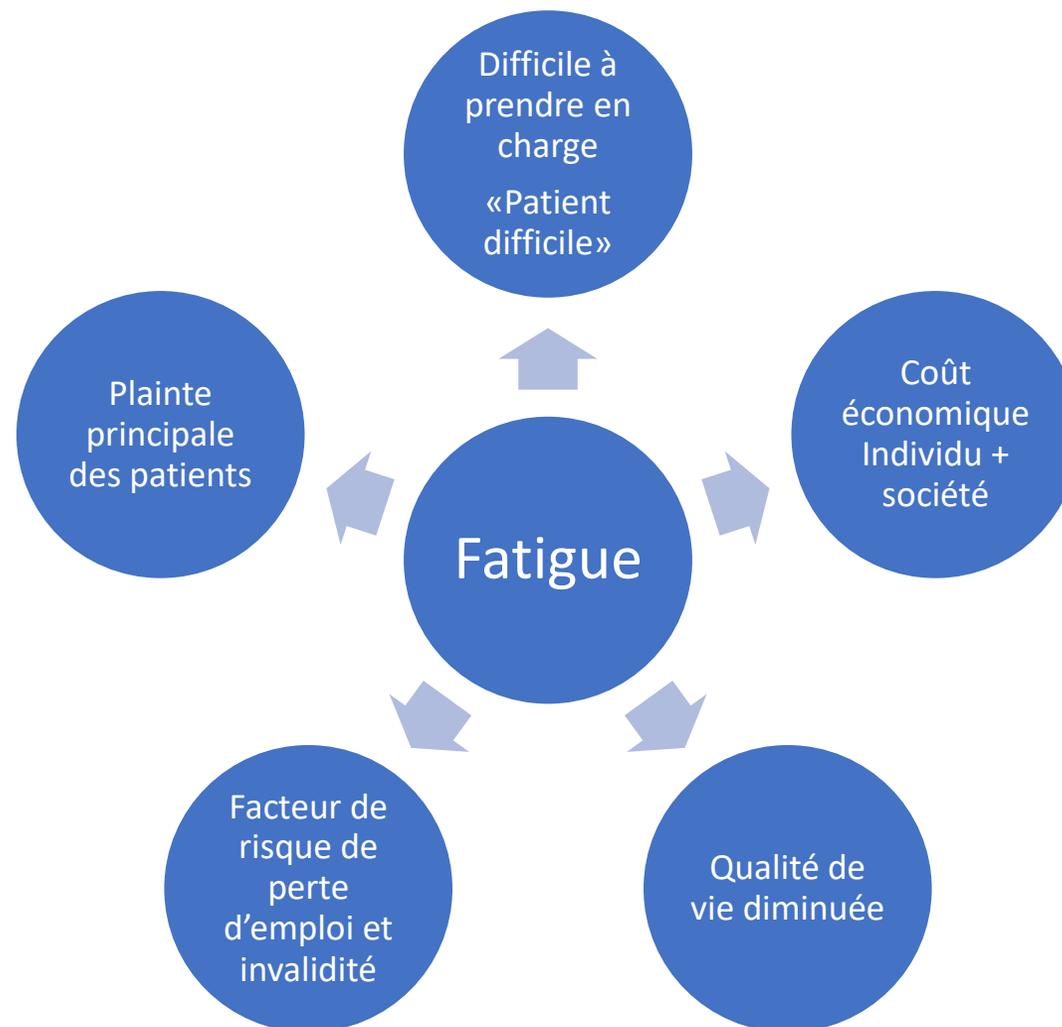
- 1 : douleurs
- 2 : **fatigue**
- 3 : indépendance

- Une « **bonne journée** dans la PR » :

- Jour sans fatigue
- Avoir suffisamment d'énergie
- Aussi fréquemment cité qu'un jour sans douleurs

*Repping-Wuts et al., Nurs Stud 2008  
van Tuyl et al., Ann Rheum Dis 2017*

# La fatigue est un thème central en rhumatologie



# Etudier la fatigue est difficile

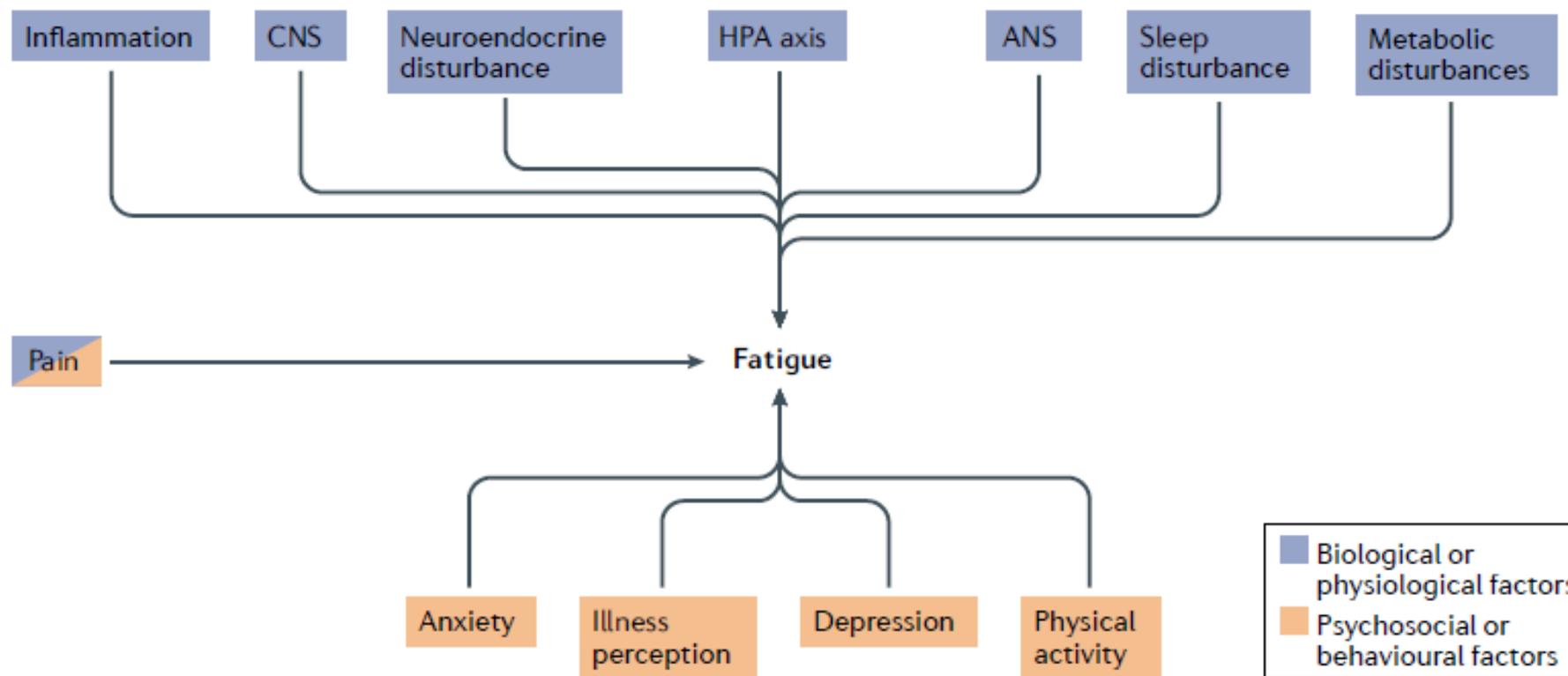
Pas de consensus sur la **définition** de la fatigue

Comment **mesurer** la fatigue de manière fiable ?

Nombreux **facteurs confondants** (dépression, douleur, ...)

Le **niveau de fatigue avant** la maladie est souvent inconnu

# Hypothèses physiopathologiques



# Inflammation et fatigue - PR

Domain	Partial remission of fatigue after disease remission <sup>b</sup>		Complete remission of fatigue after disease remission <sup>b</sup>	
	No partial remission (n = 46)	Partial remission (n = 225)	Non-remission (n = 170)	Remission (n = 101)
<b>Demographics</b>				
Age, mean (IQR), years	56.5 (43.0–64.0)	57.0 (47.0–63.0)	58 (47–63)	53 (44–61)
Female, %	73.9	71.6	68.8	77.2
White, %	100	98.6	100	96.8
Not working due to illness or disability, %	31.1	29.7	31.5	27.3
<b>Clinical status</b>				
RF positive, %	64.0	61.3	58.8	66.3
Erosions, %	63.0	59.1	60.0	59.4
Disease duration, mean (IQR), years	12.0 (5.5–23.5)	12.5 (6.0–19.0)	12 (6–20)	13 (6–20)
Disease activity (DAS28), mean (IQR)	2.20 (1.75–2.46)	2.08 (1.75–2.34)	2.13 (1.76–2.37)	1.99 (1.68–2.32)

37%

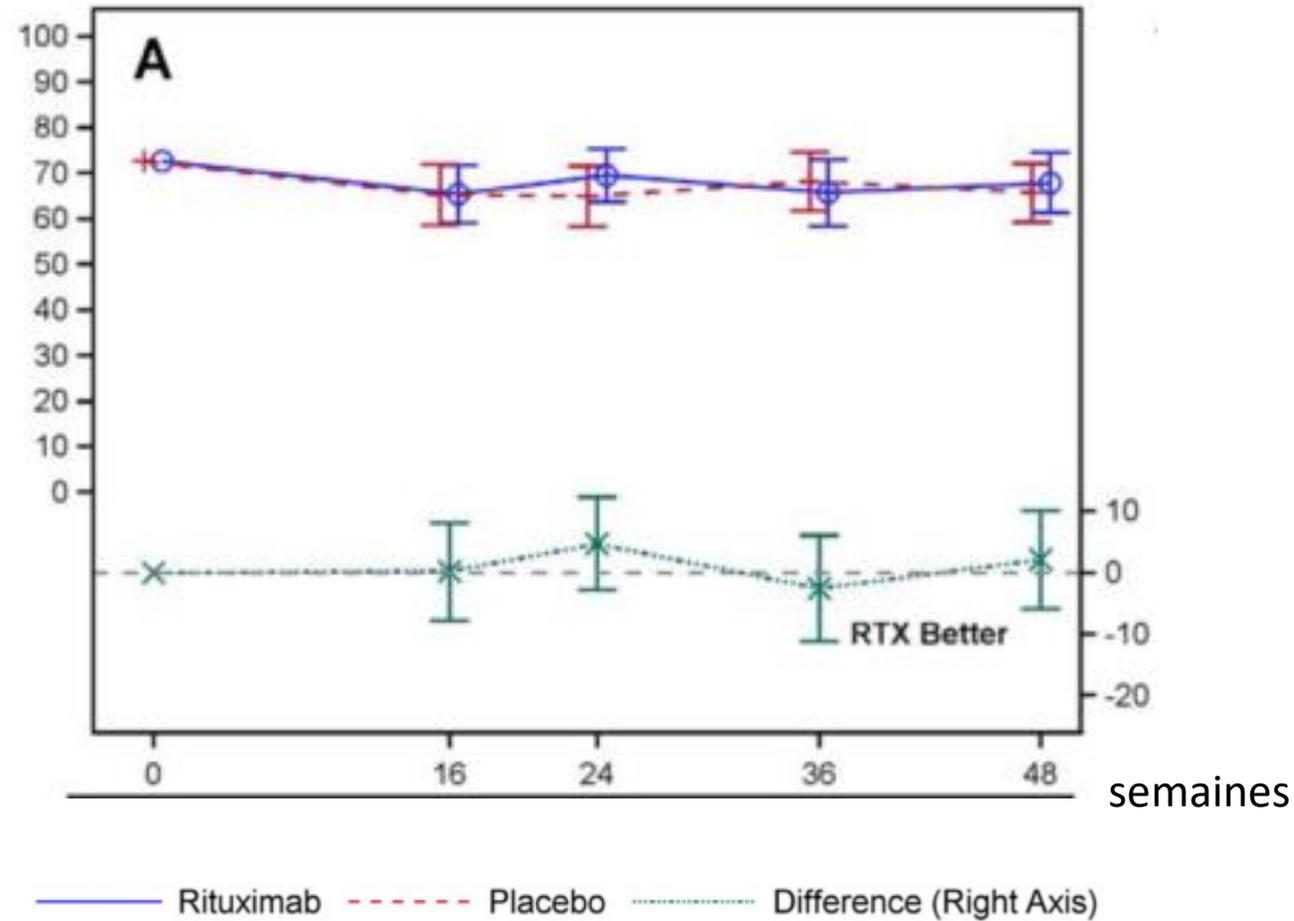
Population: registre UK biologiques, PR en rémission à 6 mois (n=271) sur 2652

De nombreux patients avec PR en rémission sont toujours fatigués...

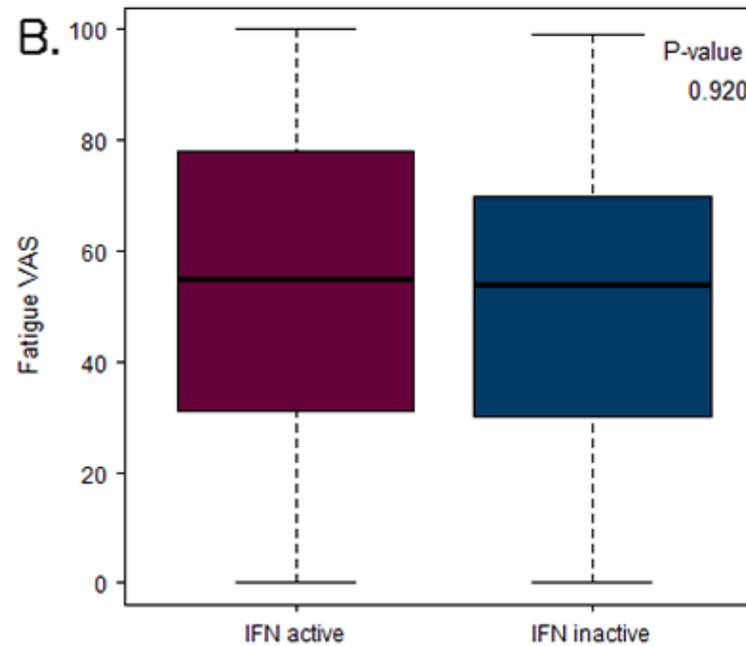
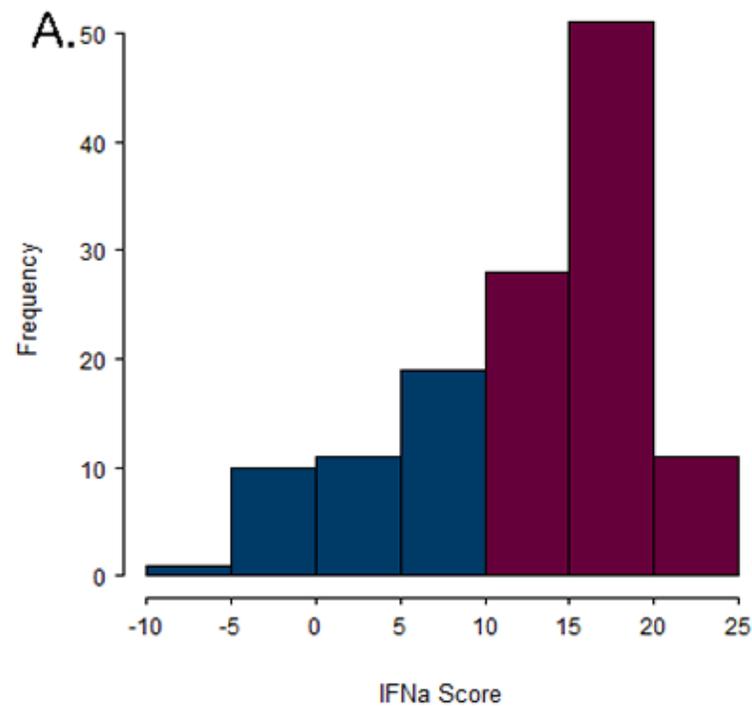
*Druce KL, et al. Rheumatology. 2016*

# Inflammation et fatigue – syndr. Sjögren

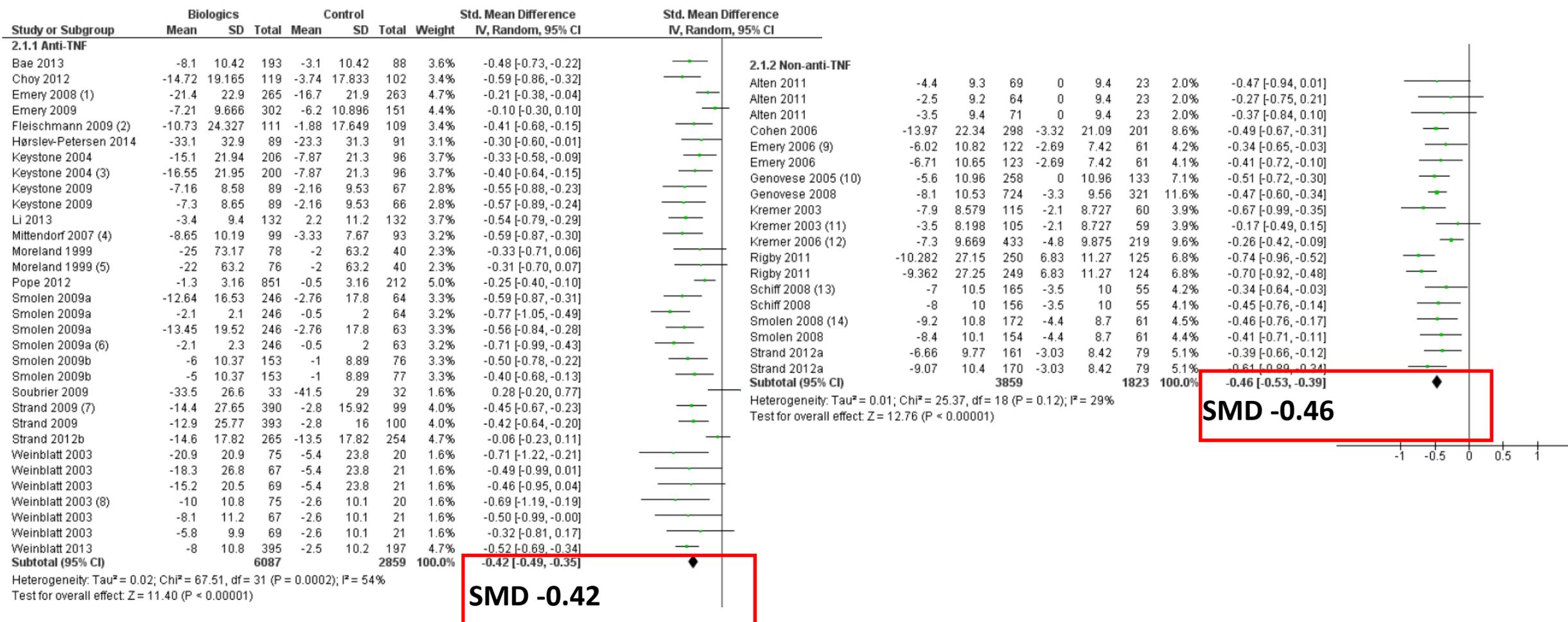
Fatigue (VAS)



# Inflammation et fatigue– syndr. Sjögren

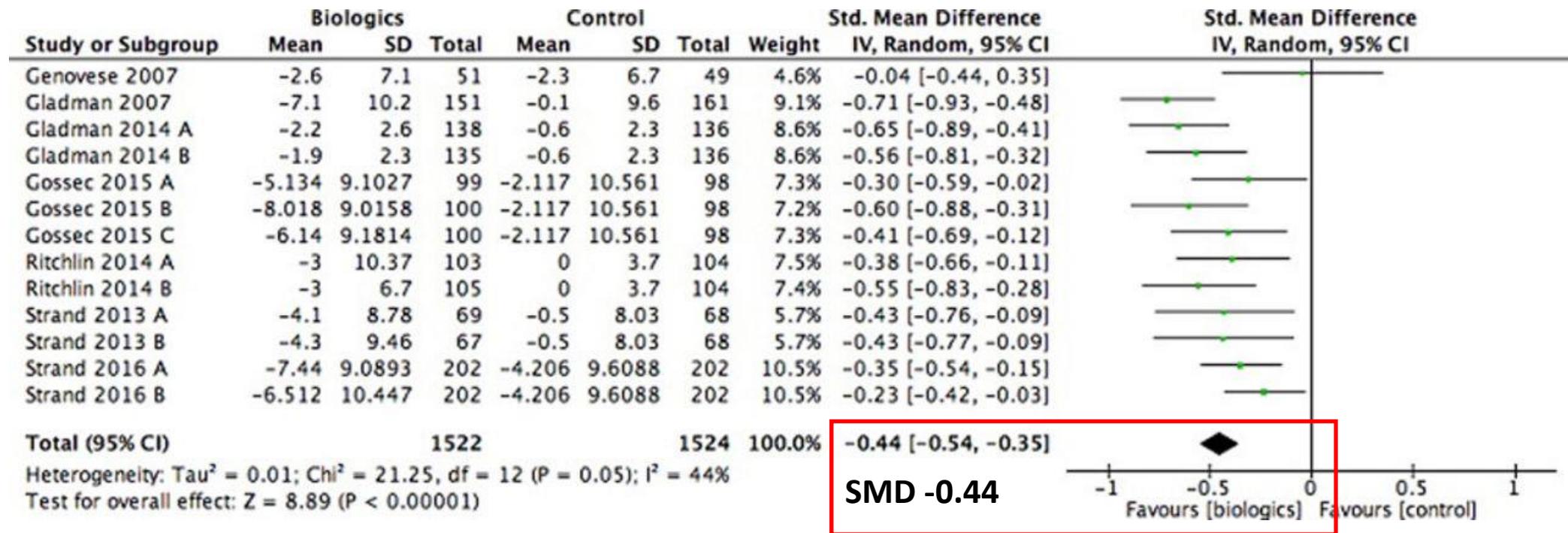


# Inflammation et fatigue – PR

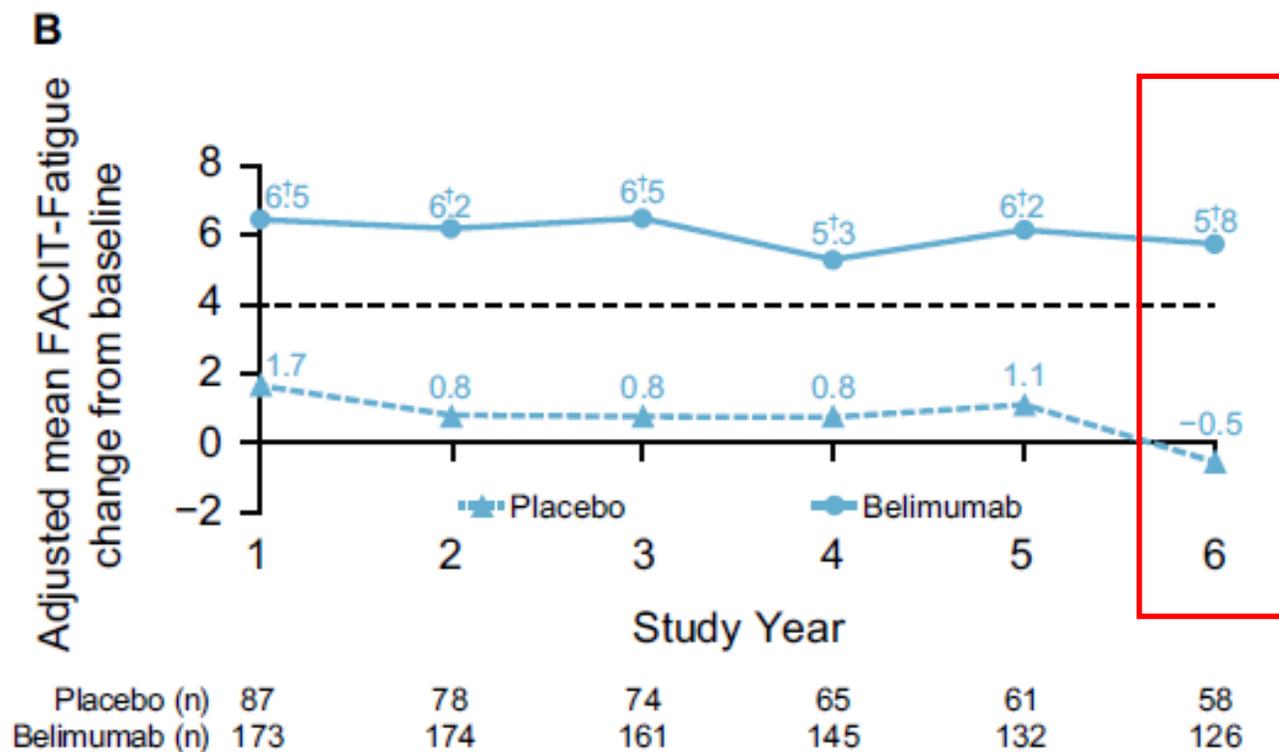


N>9000, minime/légère amélioration de la fatigue sous biothérapie

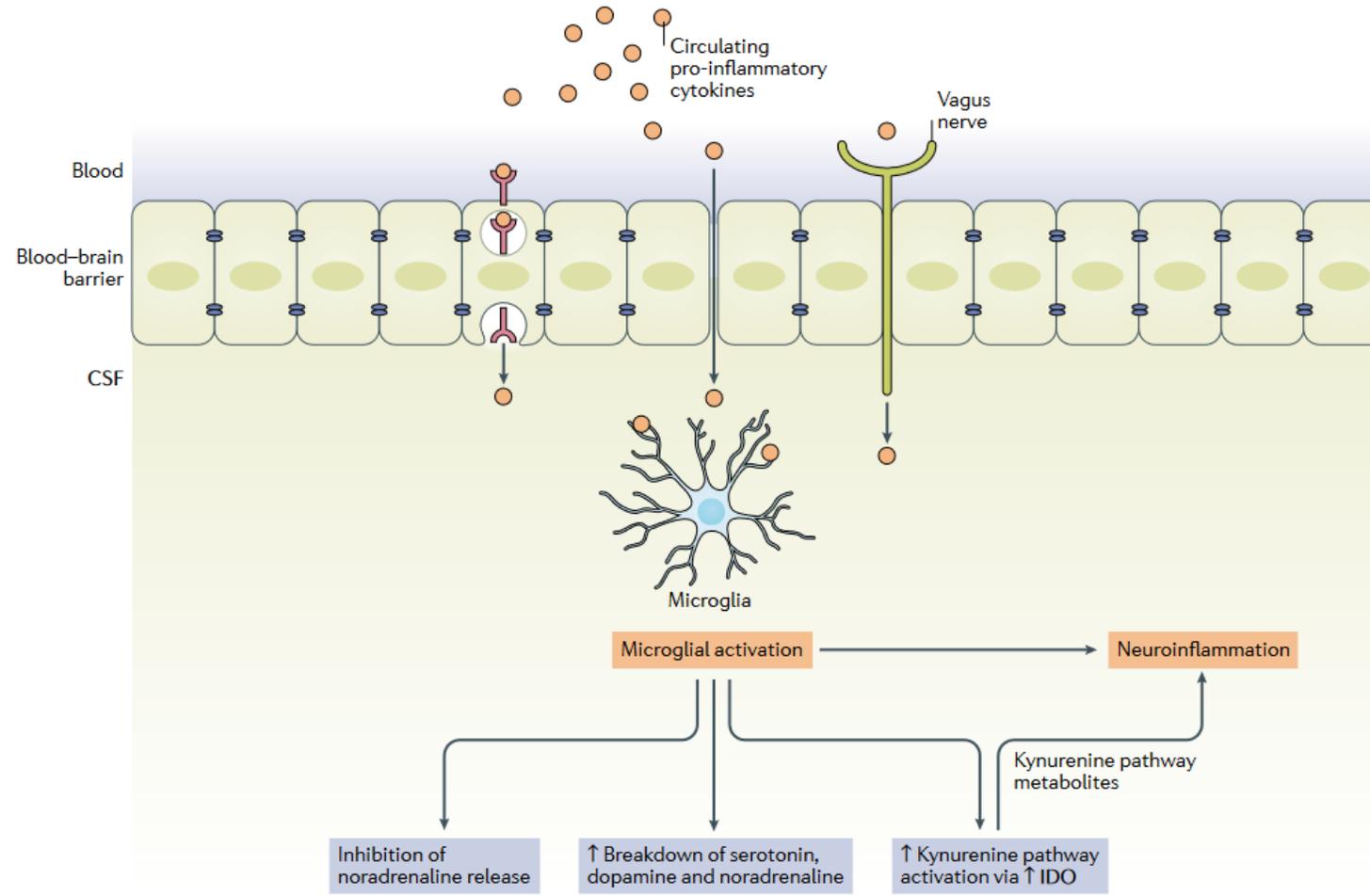
# Inflammation et fatigue – arthrite psoriasique



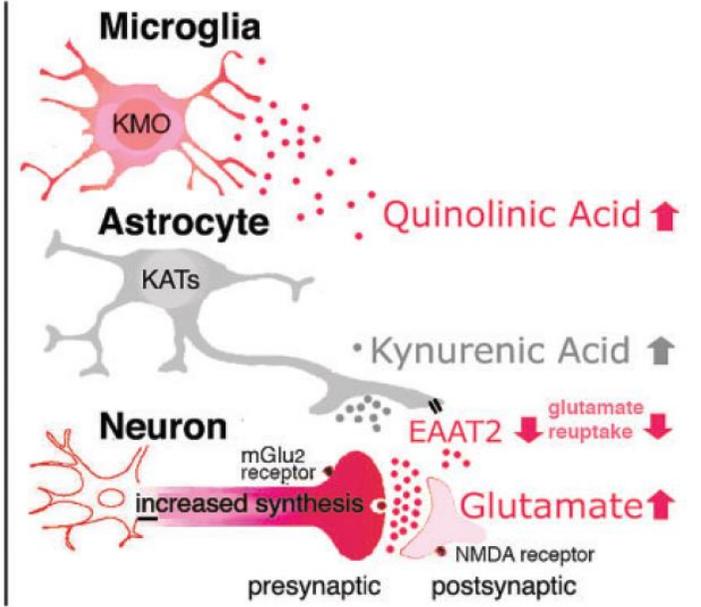
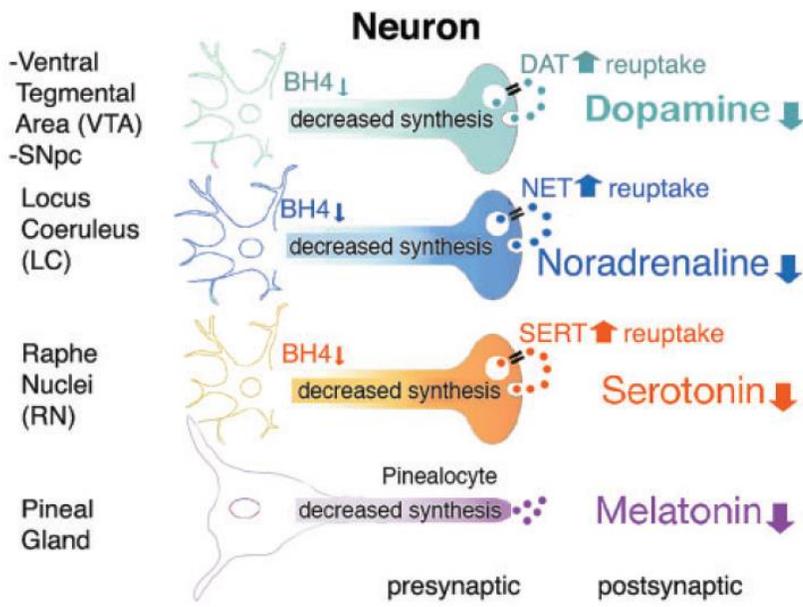
# Inflammation et fatigue- lupus



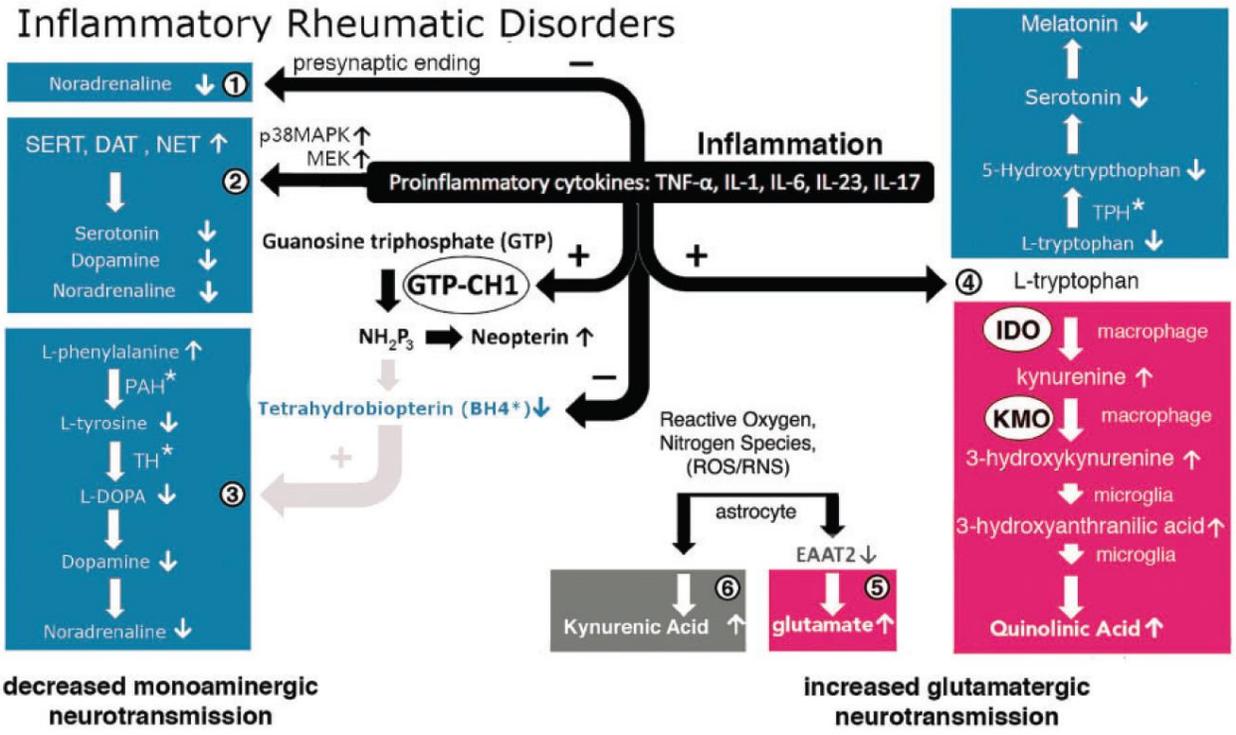
# Système nerveux central et fatigue



# Systeme nerveux central et fatigue

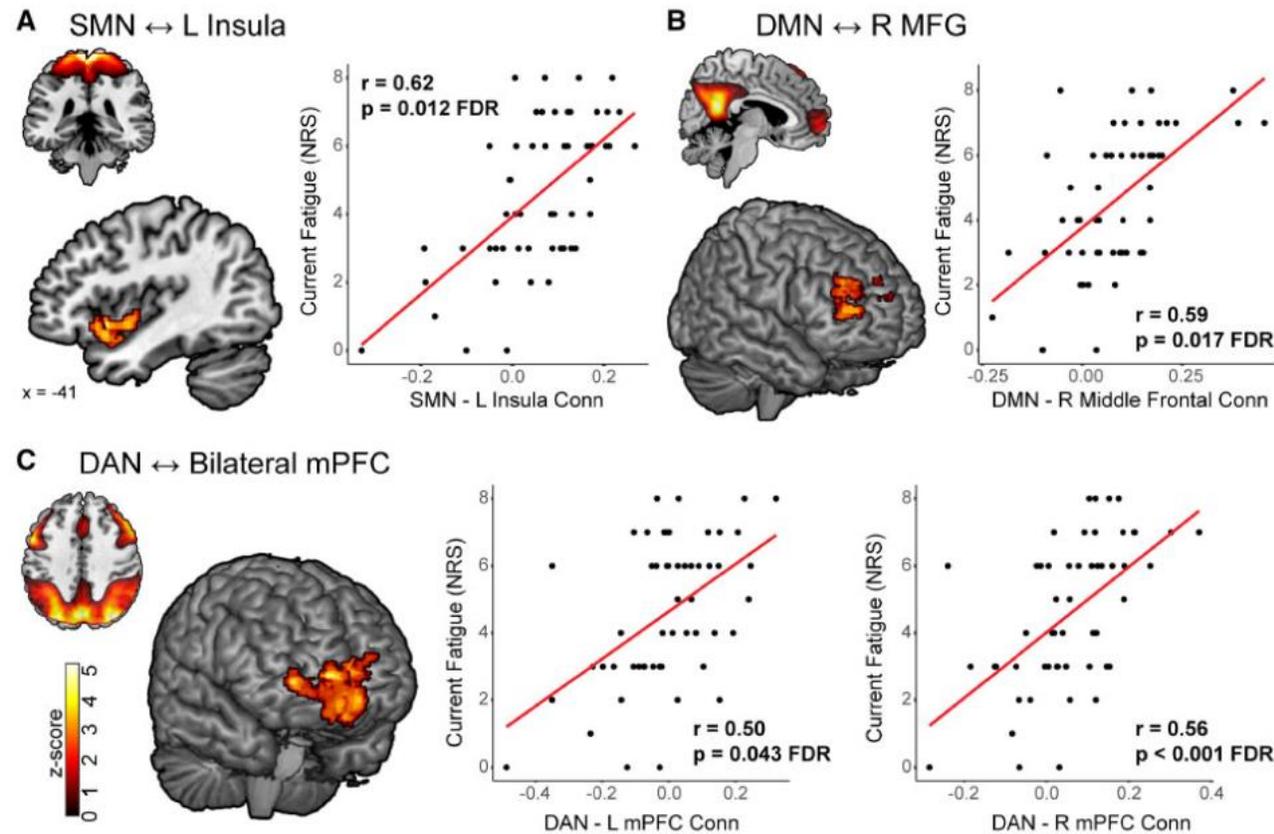


## Inflammatory Rheumatic Disorders



# Systeme nerveux central et fatigue

Fig. 1 Functional brain network to region connections relate significantly to current levels of fatigue

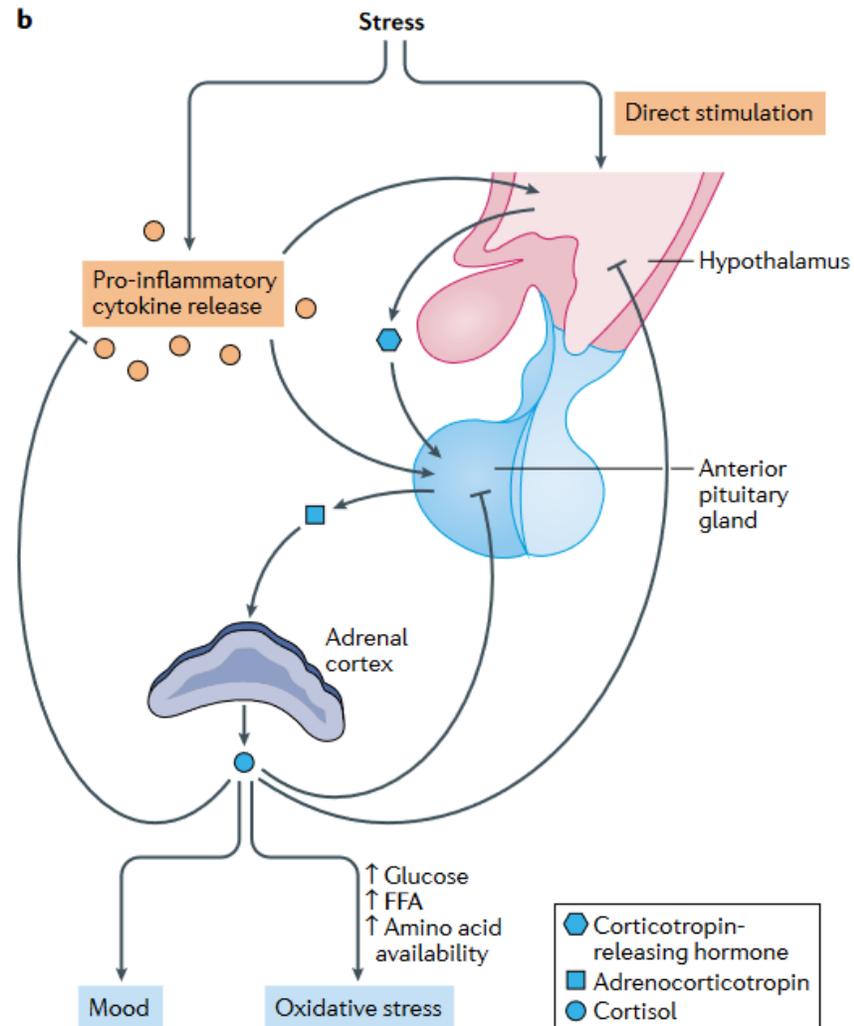


N=54

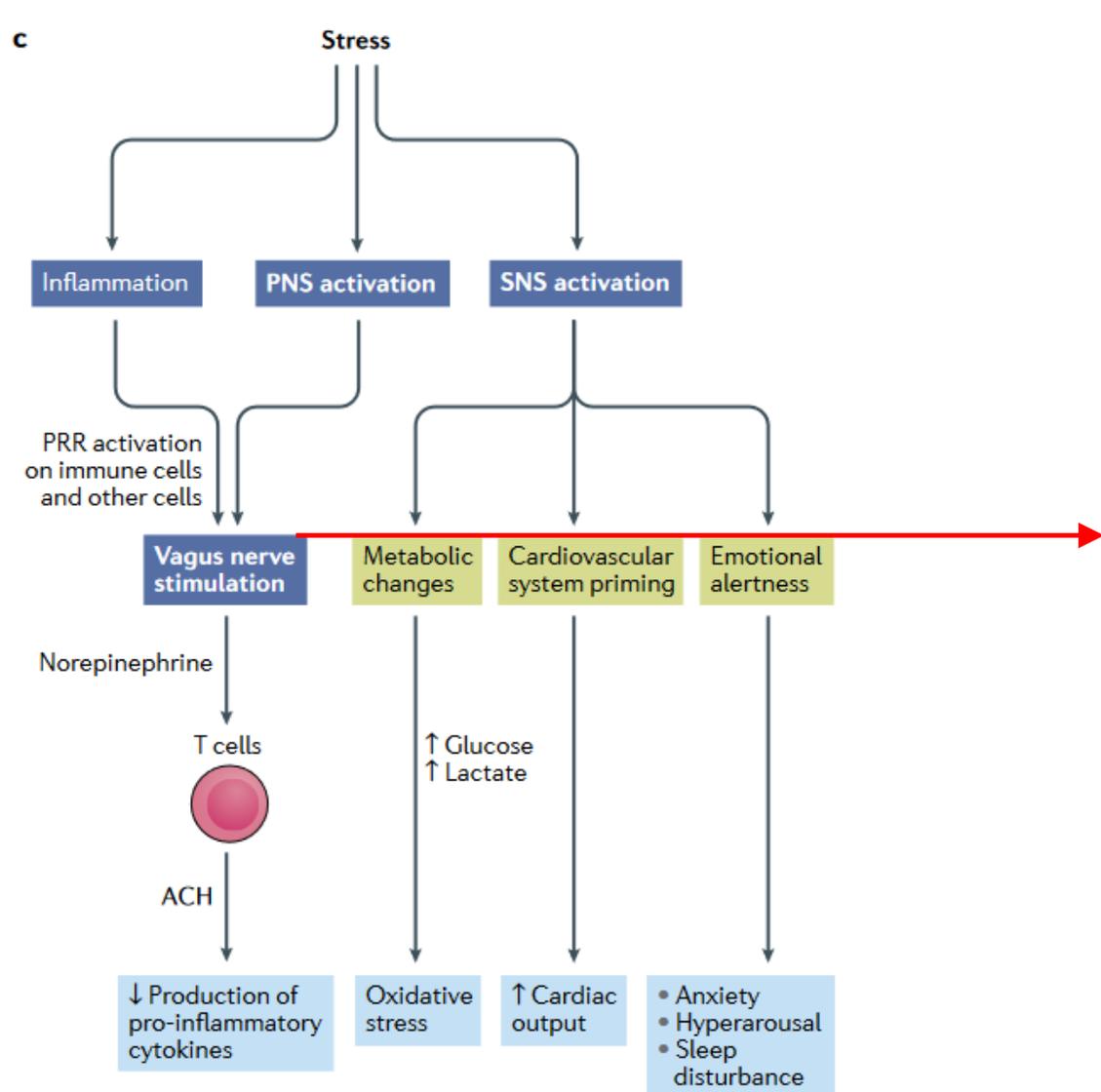
Population: PR avec fatigue

Increased brain connectivity between the SMN and left insula (A), DMN and right middle frontal gyrus (B) and DAN and bilateral medial prefrontal cortex (C) is associated with current levels of fatigue in patients with RA. Scatter plots show positive correlations for interindividual differences in brain connectivity (Fisher-transformed  $r$ -values; x-axis) and the current fatigue ratings (y-axis). All brain illustrations are presented at  $P = 0.005$  false discovery rate threshold. SMN: sensorimotor; DAN: dorsal attention network.

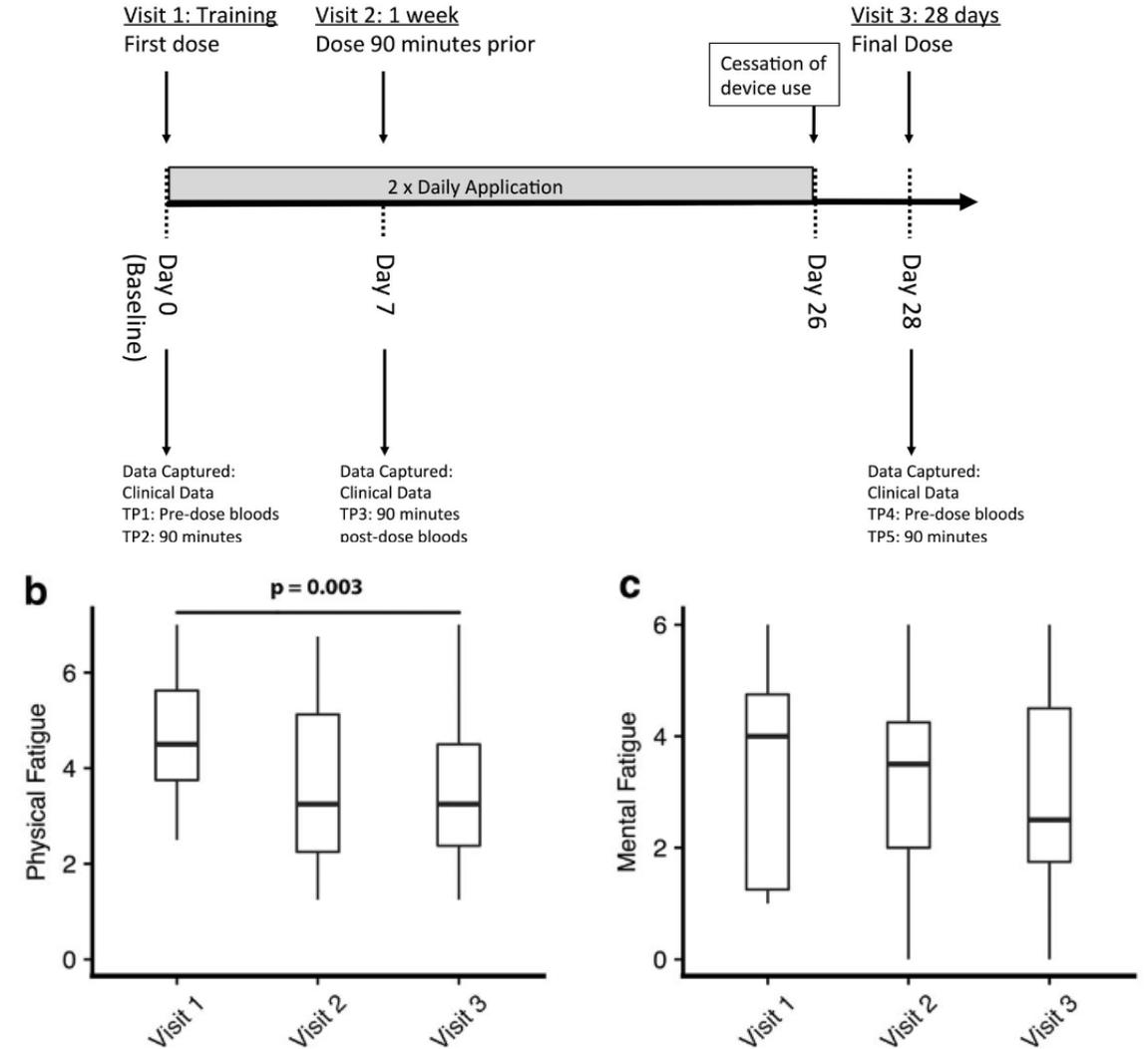
# Dysfonctions neuroendocriniennes et fatigue



# Systeme nerveux autonome et fatigue



Davies K, et al. Nat Rev Rheumatol. 2021



Tarn J, et al. Neuromodulation 2019

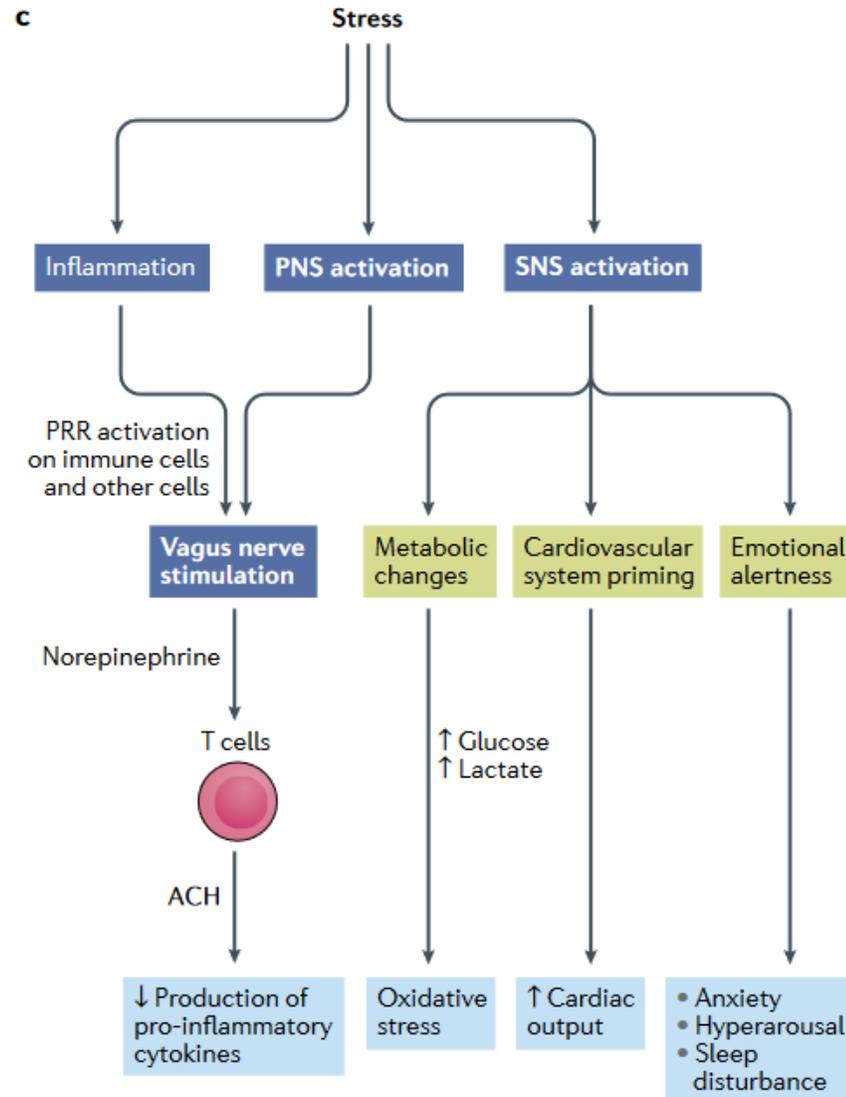
# Troubles du sommeil et fatigue

**Table 2.** Mean Scores of the RA Patients and Controls for the PSQI Domains (Mean  $\pm$  SD)

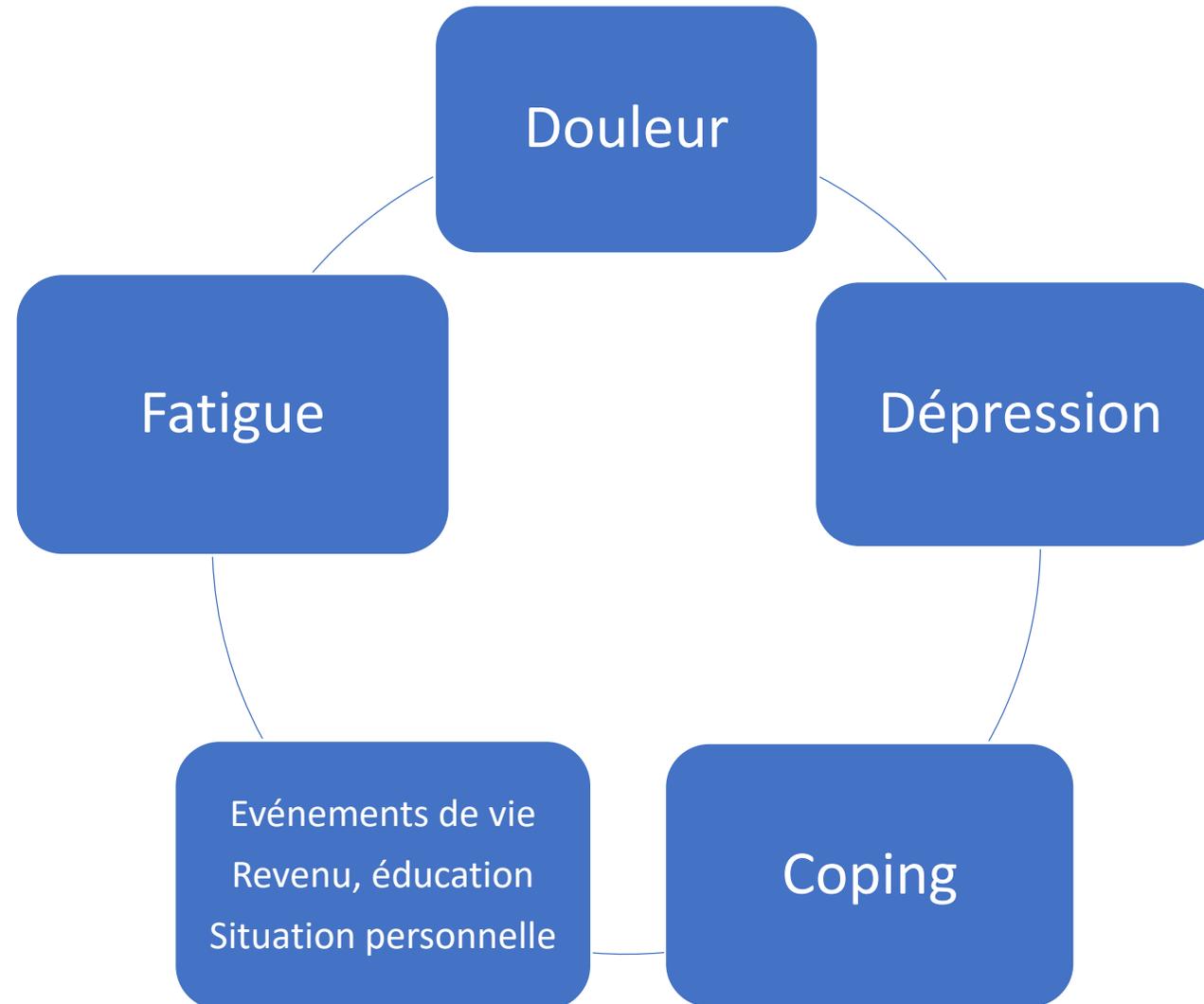
	<b>RA Patients (n:94)</b>	<b>Controls (n:52)</b>	<b>P</b>
Subjective sleep quality	1.61 $\pm$ 0.86	0.81 $\pm$ 0.56	< 0.001
Sleep latency	1.36 $\pm$ 0.96	0.77 $\pm$ 0.73	< 0.001
Sleep duration	1.14 $\pm$ 0.87	1.00 $\pm$ 0.65	0.274
Habitual sleep efficiency	0.73 $\pm$ 0.99	0.21 $\pm$ 0.63	< 0.001
Sleep disturbances	1.24 $\pm$ 0.81	1.00 $\pm$ 0.56	0.040
Use of sleeping medication	0.10 $\pm$ 0.38	0.11 $\pm$ 0.42	0.925
Daytime dysfunction	0.80 $\pm$ 0.78	0.73 $\pm$ 0.69	0.560
PSQI total	7.03 $\pm$ 3.97	4.60 $\pm$ 2.64	< 0.001

SD: standard deviation; PSQI: Pittsburgh sleep quality index; RA: rheumatoid arthritis; n: number of cases.

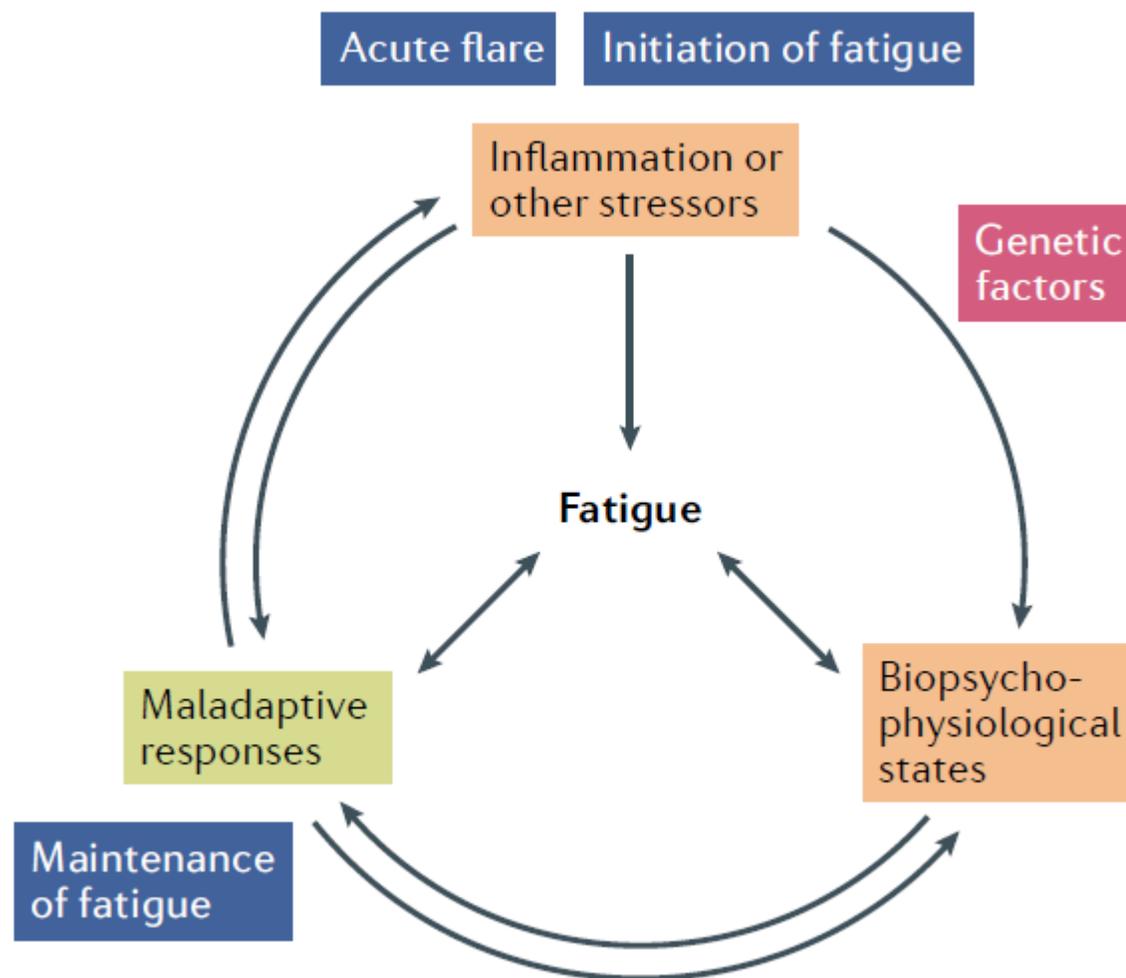
# Métabolisme, activité physique



# Déterminants psycho-sociaux



# Modèle conceptuel



# PR et TCC

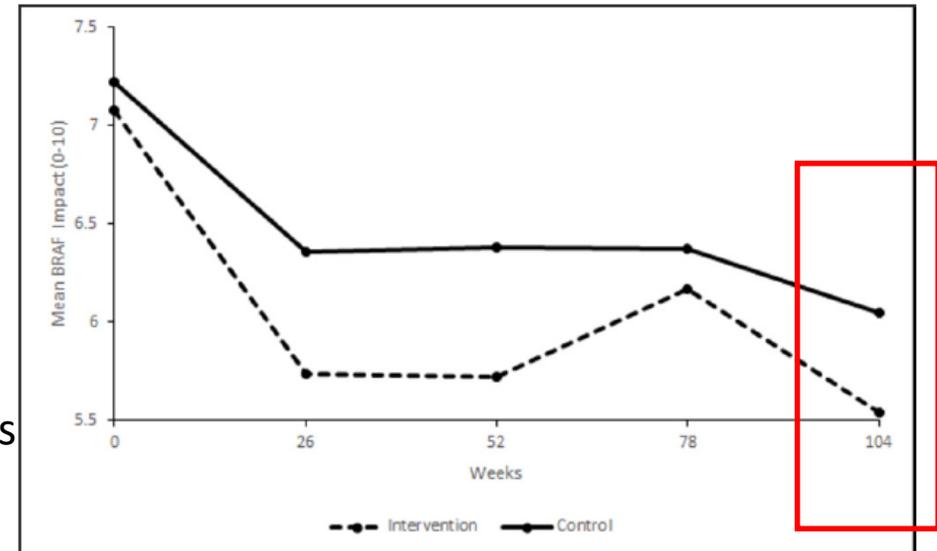
N=308

Population: adultes avec **PR** et fatigue

Intervention: 7 séances de **TCC**

Design: RCT multicentrique

Résultat: **amélioration** de la **fatigue**, persistance pendant 2 ans



**Figure 2** BRAF-NRS Impact scores (0–10) over weeks 0–104 by trial arm. BRAF-NRS, Bristol RA Fatigue Numerical Rating Scale.

**Table 2** Primary outcome of fatigue impact at 26 weeks

	Control			RAFT			Adjusted* mean difference (95% CI)	P value
	n (%)†	Week 0 Mean (SD)	Week 26 Mean (SD)	n (%)†	Week 0 Mean (SD)	Week 26 Mean (SD)		
BRAF-NRS effect	152 (96.2)	7.23 (1.6)	6.36 (2.42)	156 (89.1)	7.10 (1.7)	5.74 (2.41)	-0.59 (-1.11 to -0.06)	0.03

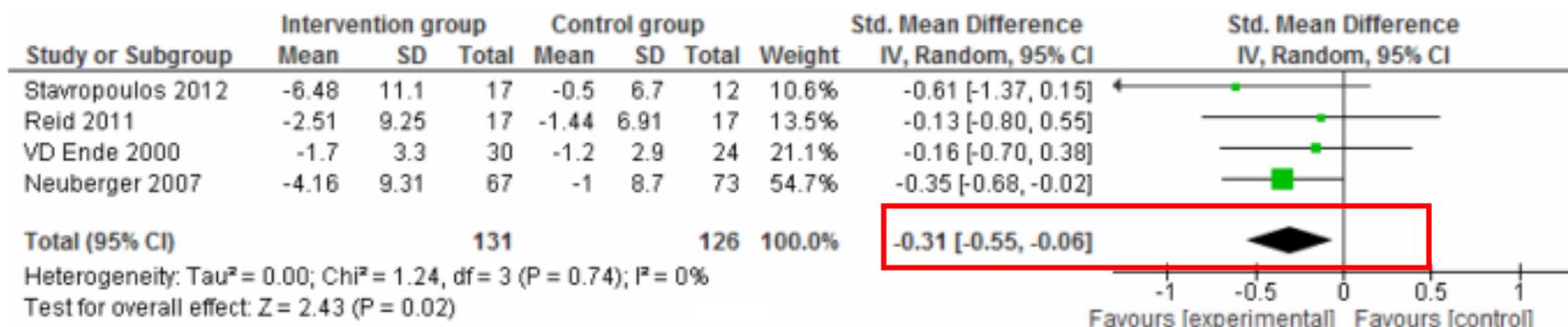
\*Linear regression adjusted for baseline BRAF-NRS impact and centre.

†Percentage of total randomised (Control 158, RAFT 175).

BRAF-NRS, Bristol RA Fatigue Numerical Rating Scale.

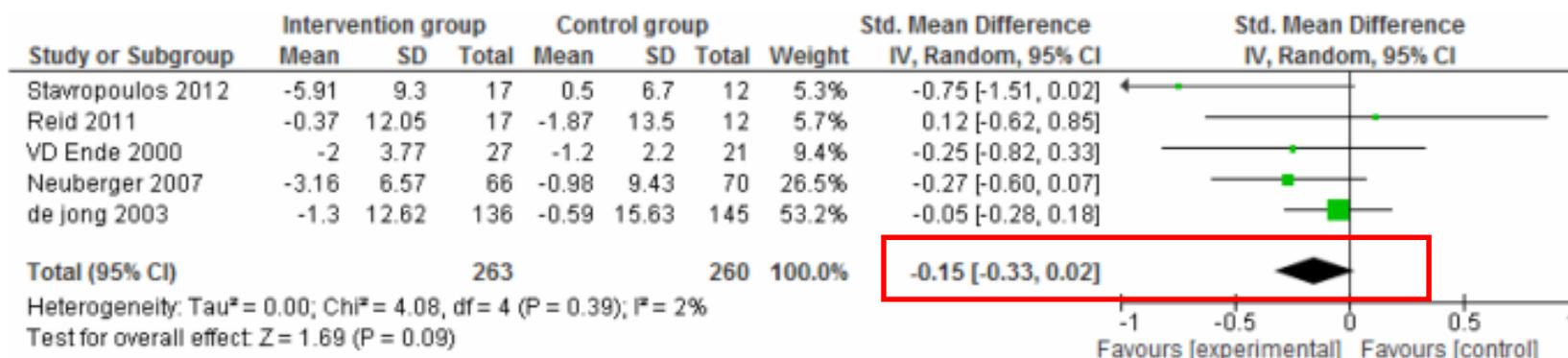
# PR et exercices aérobiques

Court terme  
0 → 8-12 sem



A

Long terme  
0 → 24 sem



B

# Rhumatismes inflammatoire – TCC ou exercices

N=367

Population: rhumatisme inflammatoire, UK

Intervention: TCC ou programme d'exercice par téléphone pendant 6 mois

Design: RCT multicentrique open label

Résultat: **amélioration** de la **fatigue** (2 interventions) à une année

	PEP	CBA	Usual care	PEP versus usual care, adjusted mean difference (CI*)	p value	CBA versus usual care, adjusted mean difference (CI*)	p value
<b>Chalder Fatigue Scale</b>							
Baseline	21.4 (5.6); 122	20.4 (5.8); 120	20.7 (5.2); 120	..	..	..	..
10 weeks	16.5 (7.5); 91	17.2 (6.4); 95	17.9 (6.2); 94	-1.70 (-3.72 to 0.32)	0.059	-0.68 (-2.66 to 1.29)	0.44
28 weeks	14.9 (8.2); 79	15.7 (6.7); 88	18.4 (5.7); 82	-3.89 (-6.03 to -1.75)	<0.0001	-2.73 (-4.79 to -0.68)	0.029
56 weeks	16.5 (7.3); 88	16.7 (6.0); 103	19.2 (5.9); 100	<b>-3.03 (-5.05 to -1.02)</b>	<b>0.0007</b>	<b>-2.36 (-4.28 to -0.44)</b>	<b>0.0058</b>
<b>Fatigue Severity Scale</b>							
Baseline	5.5 (1.1); 121	5.4 (1.0); 117	5.5 (0.9); 119	..	..	..	..
10 weeks	5.0 (1.2); 91	5.1 (1.1); 93	5.3 (1.1); 95	-0.26 (-0.57 to 0.04)	0.055	-0.11 (-0.41 to 0.20)	0.44
28 weeks	4.7 (1.4); 78	5.0 (1.1); 88	5.3 (1.1); 83	-0.54 (-0.87 to -0.22)	0.0002	-0.24 (-0.55 to 0.08)	0.090
56 weeks	4.7 (1.5); 85	4.8 (1.3); 100	5.4 (1.1); 99	<b>-0.64 (-0.95 to -0.33)</b>	<b>&lt;0.0001</b>	<b>-0.58 (-0.87 to -0.28)</b>	<b>&lt;0.0001</b>

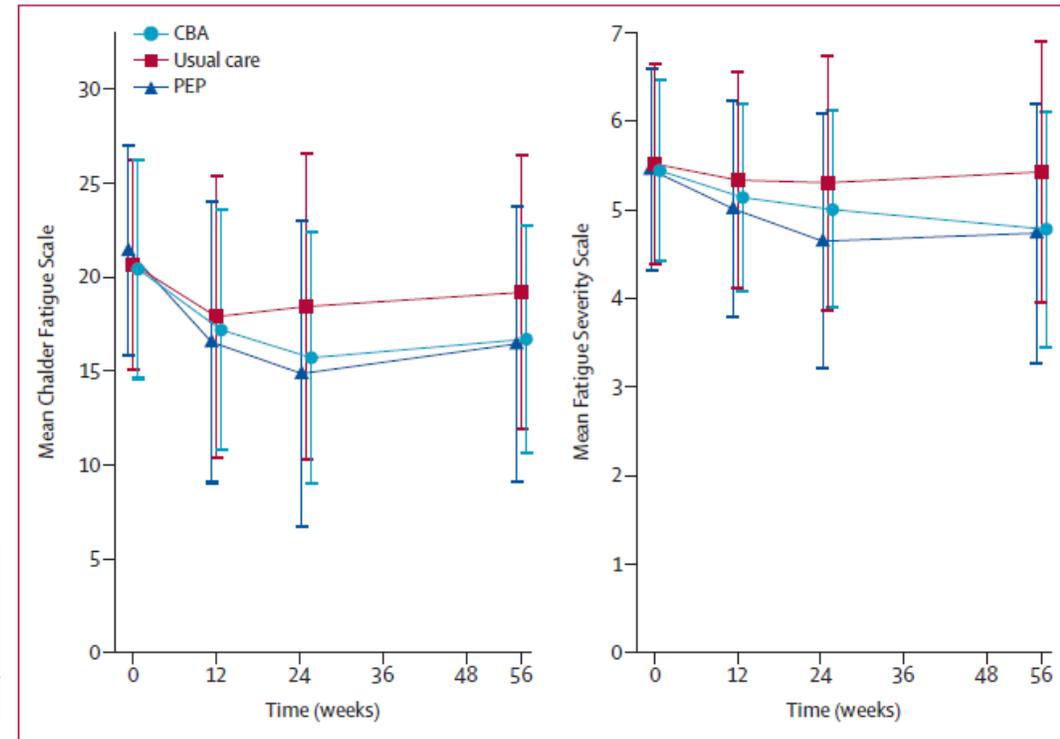
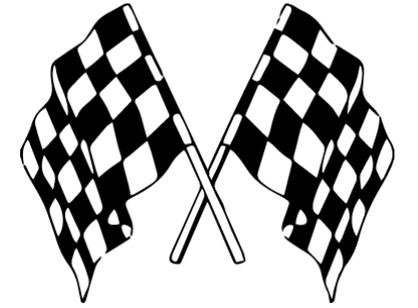


Figure 2: Primary outcomes across follow-up points  
Error bars show SD. PEP=personalised exercise programmes. CBA=cognitive behavioural approaches.

# Conclusion



- La fatigue est très **prévalente** en rhumatologie
- Elle peut **persister** malgré un bon contrôle de la maladie inflammatoire sous-jacente
- Une approche holistique est nécessaire en raison de ses multiples facettes
- Les thérapies non médicamenteuses comprenant la **TCC** et les **exercices** physiques ont montré une amélioration persistante de la fatigue dans les rhumatismes inflammatoire

