

# Le syndrome de fatigue chronique : une pathologie difficile à cerner

Période : avril 2013 à août 2013

Stéphane DELLIAUX | stephane.delliaux@univ-amu.fr

Université Aix-Marseille – Faculté de médecine – Laboratoire de physiologie respiratoire clinique et explorations à l'exercice, Pôle cardiovasculaire et thoracique, Hôpital Nord, Assistance publique – Hôpitaux de Marseille – UMR Ministère de la défense n° 2, Dysoxie et suractivité – Marseille – France

**Mots clés : Charge de travail, Dysautonomie, Exercice, Fatigue, Inflammation, Leptine, Système nerveux central**

La sécurité et la productivité au travail sont conditionnées à un bon état de santé du travailleur. Ainsi, l'état de fatigue occasionnel ou lié à des maladies chroniques impacte la sécurité au travail par altération de nombreuses fonctions physiologiques, en particulier les fonctions intellectuelles supérieures (1-8). Or, le syndrome de fatigue chronique (SFC) (0,2-4 % de la population générale) est caractérisé par la présence d'une fatigue de plus de six mois, sans explication somatique particulière, et ne régressant pas avec le repos. Souvent, un cortège symptomatique complète le tableau clinique comme des douleurs musculaires, des anomalies du sommeil, des malaises post-exercice, des difficultés de concentration ou une altération des fonctions intellectuelles supérieures (9-11). Ainsi, un SFC, en plus des risques strictement médicaux inhérents à la pathologie, représente pour le travailleur et son entourage un risque pour la sécurité au travail, tant individuel que collectif. Cela est d'autant plus vrai que par définition (12), les symptômes de ces patients s'aggravent lors de sur-sollicitations qui peuvent s'exprimer au travail par la charge physique, mentale ou psychosociale imposée. Mieux connaître et reconnaître le SFC semble donc être particulièrement important pour le monde du travail. Mais cela a longtemps été difficile car historiquement et initialement, le SFC était considéré comme une maladie psychiatrique, au mieux psychosomatique. Il semble bien qu'aujourd'hui la tendance soit à la « biologisation » et à la « somatisation » du SFC.

Ainsi, nous avons choisi de présenter d'une part un travail synthétisant les connaissances actuelles en termes de biologie et d'inflammation lors du SFC (Stringer EA) et d'autre part un travail confirmant l'importance de l'atteinte du système nerveux autonome dans la physiopathologie du SFC (Lewis I), lui valant parfois le nom anglo-saxon d'encéphalomyélite myalgique.

## Les fluctuations quotidiennes des cytokines, orchestrées par la leptine, sont associées à l'intensité de la fatigue dans le syndrome de fatigue chronique : preuve des phénomènes inflammatoires

Elizabeth Ann Stringer, Katharine Susanne Baker, Ian R Carroll, Jose G Montoya, Lily Chu, Holden T Maecker and Jarred W Younger. Daily cytokine fluctuations, driven by leptin, are associated with fatigue severity in chronic fatigue syndrome: evidence of inflammatory pathology. *J Transl Med* 2013;11:93. doi: 10.1186/1479-5876-11-93

### Résumé

Les phénomènes inflammatoires chez les sujets souffrant du SFC, bien que largement admis, sont encore discutés. L'hétérogénéité des formes cliniques et la variabilité inter et intra-individuelle parfois même au sein d'une journée des manifestations du SFC rendent peu robuste le design des études cherchant à identifier des biomarqueurs du SFC (habituellement transversales de type cas/témoins avec un unique prélèvement à un instant t). Les auteurs ont testé l'hypothèse de l'existence d'une corrélation entre l'intensité de la fatigue ressentie et le taux plasmatique de leptine.

Les auteurs ont alors réalisé une étude longitudinale de type

cas/témoins (n = 10/10) chez des femmes. La fatigue ressentie (Échelle Visuelle Analogique) et un prélèvement sanguin (mesure de la concentration plasmatique de 51 molécules (cytokines) impliquées dans l'inflammation par kit de dosage Luminex) ont été recueillis tous les jours pendant 25 jours consécutifs chez tous les sujets, réalisant ainsi une véritable série temporelle<sup>2</sup> intra-individuelle des sujets constituant les deux groupes. Pour chacun des deux groupes (cas/témoins), l'analyse des données a été réalisée par corrélations multivariées puis par représentation en diagramme de réseau. Enfin, un modèle *post-hoc* prédictif de l'intensité de fatigue ressentie intégrant exclusivement les données biologiques a été testé. La fatigue ressentie rapportée quotidiennement par les volontaires était corrélée à la concentration plasmatique de leptine<sup>3</sup> du jour chez 6/10 des cas SFC et uniquement chez 1/10 des cas témoins. D'autre part cette leptine était elle-même corrélée à 29 autres cytokines inflammatoires. Enfin, le modèle était prédictif de l'intensité de la fatigue, avec une précision de presque 80 % chez les patients présentant un SFC, mais uniquement de 55 % chez les volontaires sains.

### Commentaire

Ce travail est particulièrement intéressant pour plusieurs raisons. Tout d'abord il introduit une approche méthodologique

nouvelle et originale par le recueil de données sous forme de séries temporelles pour chaque sujet limitant ainsi fortement la variabilité inter-individuelle et exploitant la variabilité intra-individuelle, deux limites majeures dans l'approche diagnostique du SFC. Ensuite, il confirme une fois de plus l'implication des phénomènes inflammatoires dans la physiopathologie du SFC, et surtout met à jour un nouvel acteur manifestement prometteur, la leptine. Ainsi, 29 cytokines semblent associées à la fatigue témoignant de la complexité de la physiopathologie de cet état. Par ailleurs, la leptine, hormone régulant le métabolisme et l'énergétique semble jouer un rôle central dans le phénomène de fatigue dans le SFC. Le lien entre leptine et fatigue chronique est par ailleurs déjà connu pour certaines maladies comme l'hépatite C chronique, par exemple. Enfin, il propose un modèle prédictif (non rendu public) de fatigue ressentie à partir de dosages biologiques plasmatiques chez les sujets atteints de SFC. Ceci-dit, ce travail présente aussi des limitations. Tout d'abord, comme la plupart des études sur le SFC, ce travail pêche par son faible nombre de cas, qui de plus, ne sont pas renseignés quant à leur cycle menstruel. De plus, à ce stade de développement, ce modèle paraît d'intérêt limité et d'application complexe. Enfin, il ne se concentre que sur la composante humorale inflammatoire alors qu'il est connu que le SFC est associé aussi et largement à des phénomènes humoraux<sup>4</sup> non inflammatoires (stress oxydant<sup>5</sup> par exemple), mais aussi à des phénomènes endocriniens<sup>6</sup> et neuronaux<sup>7</sup>. L'intégration de ces composantes pourrait fortement augmenter la puissance de l'approche.

### Caractéristiques cliniques d'un nouveau sous-groupe de syndrome de fatigue chronique présentant un syndrome de tachycardie orthostatique posturale

I Lewis, J Pairman, G Spickett, and JL Newton. Clinical characteristics of a novel subgroup of chronic fatigue syndrome patients with postural orthostatic tachycardia syndrome. *J Intern Med* 2013; 273(5):501-10.

#### Résumé

Les anomalies du système nerveux autonome régulant la fonction cardiovasculaire sont fréquentes chez les patients présentant un syndrome de fatigue chronique (SFC). Un syndrome de tachycardie orthostatique posturale (STOP, dysautonomie<sup>8</sup> avec intolérance à l'orthostatisme<sup>9</sup>) est retrouvé chez 29 % des patients CFS, et 50 % des patients présentant des STOP ont une fatigue chronique. Ainsi, on ne sait toujours pas si le SFC et le STOP sont des entités cliniques distinctes ou des variantes cliniques d'une même pathologie.

Les auteurs ont réalisé une étude prospective sur une cohorte consécutive monocentrique de 179 patients présentant un SFC et ont dichotomisé la cohorte en deux groupes, un groupe avec les sujets ayant un SFC et présentant un STOP (STOP+ ; n = 24) et un groupe avec les sujets ayant un SFC mais ne présentant pas de STOP (STOP- ; n = 155). Les auteurs ont alors comparé les caractéristiques cliniques et fonctionnelles neurovégétatives<sup>10</sup>

cardiovasculaires des deux groupes à l'aide de cinq échelles et de mesures de la variabilité tensionnelle et de la fréquence cardiaque.

Les auteurs ont mis en évidence le fait que le groupe STOP+, défini par la présence de symptômes d'hypotension orthostatique avec une accélération > 30 battements/mn après passage de la position couchée à debout, était plus jeune, moins déprimé, moins fatigué, tant physiquement que mentalement, et était moins sujet à la somnolence diurne. De même, ce groupe STOP+ présentait une tachycardie de repos, un temps d'éjection systolique ventriculaire gauche moindre, une chute majorée de la pression artérielle systolique lors du stress orthostatique, et enfin une puissance diminuée dans les très basses, basses, et hautes fréquences du spectre de puissance de l'intervalle RR<sup>11</sup> par comparaison au groupe STOP-.

Enfin, les auteurs proposent un outil prédictif performant (valeur prédictive positive et valeur prédictive négative de 100 %) de la présence de STOP chez les patients présentant un SFC basé uniquement sur l'échelle de somnolence d'Epworth (auto-questionnaire) et sur l'échelle de gradation de la réponse à l'orthostatisme (auto-questionnaire).

#### Commentaire

Ce travail est particulièrement important pour le SFC car il apporte des données en faveur d'un nouveau sous-groupe clinique de cette pathologie. Il représente ainsi un travail qui confirme, sur une grande cohorte de patients, l'existence d'un sous-groupe bien identifiable de patients présentant à la fois un SFC et un STOP et plus généralement une dysautonomie. Il rappelle l'intérêt qu'il y a de reconnaître et caractériser ce sous-groupe; la forme clinique est manifestement sensiblement différente des autres sous-groupes, et donc la conduite à tenir probablement aussi. Par ailleurs, il semble que les manifestations impliquant les fonctions intellectuelles supérieures soient moindres. Ceci dit, la relation de cause à effet entre STOP et fatigue est loin d'être évidente et il n'y a actuellement aucun argument permettant de prédire l'amélioration du symptôme principal qu'est la fatigue en ciblant la fonction cardiovasculaire et neurovégétative d'un point de vue thérapeutique. Néanmoins, le travail présenté apporte des arguments supplémentaires en faveur d'une imputation forte du SFC à un désordre du système nerveux central dont le caractère primitif ou secondaire reste à clarifier.

**CONCLUSION GÉNÉRALE**

La fatigue, en particulier quand elle est chronique, génère de nombreux arrêts de travail et a des conséquences sérieuses sur l'aptitude au travail et donc aussi sur la sécurité personnelle et collective. Le syndrome de fatigue chronique représente une pathologie à l'origine d'un sur-risque dans le monde du travail. Mieux connaître cette pathologie devient nécessaire. La recherche d'une étiologie et d'une physiopathologie claires ne peut contourner actuellement d'une part l'implication des phénomènes inflammatoires, et d'autre part l'implication du système nerveux autonome à destinée cardiovasculaire. Ainsi, cette note met l'accent sur deux travaux, l'un mettant en exergue le rôle d'un nouvel acteur dans la nébuleuse inflammatoire du SFC, la leptine, pouvant potentiellement servir de biomarqueur de l'état de fatigue, et l'autre mettant en exergue un sous-groupe de SFC caractérisé par une prédominance des signes fonctionnels dysautonomiques.

**GENERALE CONCLUSION**

*Fatigue, particularly when chronic has serious consequences on work capacities and also on individual and collective safety. The chronic fatigue syndrome leads to additional risk. New insights are thus needed. Actually, chronic fatigue syndrome etiology and pathophysiology converge on one hand to inflammatory processes and on the other hand to cardiovascular autonomic nervous system involvement. So, we have chosen for this note a first paper highlighting what it seems to be a new protagonist in the inflammatory network of CFS, leptin, a potential biomarker, and a second paper confirming the necessity to identify a new CFS sub-group centered on dysautonomia.*

**Lexique**

- (1) Cytokine : Protéine ou glycoprotéine ayant, entre autres, un rôle dans la communication intercellulaire
- (2) Série temporelle : Suite de valeurs numériques représentant l'évolution d'une variable quantitative au cours du temps
- (3) Leptine : Hormone peptidique impliquée dans la satiété, l'appétit, et le métabolisme
- (4) Humoral : Sous-tendu par l'action locale de sécrétions locales
- (5) Stress oxydant : Agression cellulaire ou tissulaire par des radicaux libres ou substances réactives apparentées, centrés essentiellement sur l'oxygène
- (6) Endocrinien : Sous-tendu par l'action des hormones
- (7) Neural : Sous-tendu par l'action du système nerveux
- (8) Dysautonomie : Dysfonctionnement du système nerveux autonome
- (9) Orthostatisme : Position debout
- (10) Système neurovégétatif : Système nerveux autonome : composante archaïque du système nerveux, particulièrement impliquée dans les fonctions vitales inconscientes, dites végétatives, comme la veille, le sommeil, la circulation, la respiration, la thermogenèse, etc.
- (11) Intervalle RR : Durée séparant deux ondes R, et dont la variabilité est un reflet indirect de l'activité du système nerveux autonome à destinée cardiovasculaire. L'onde R est un phénomène électrique reflétant l'activation des ventricules observable sur l'enregistrement électrocardiographique à chaque contraction cardiaque

**Publications de référence**

- (1) **Caruso CC, Hitchcock EM, Dick RB, et al.** Overtime and extended work shifts: recent findings on illnesses, injuries, and health behaviors. DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-143.
- (2) **Arnedt JT, Owens J, Crouch M, et al.** Neurobehavioral performance of residents after heavy night call vs after alcohol ingestion. *JAMA* 2005;294 :1025-33.
- (3) **Dawson D, Zee P.** Work hours and reducing fatigue-related risk: good research vs good policy. *JAMA* 2005;294 :1104-6.
- (4) **Ayas NT, Barger LK, Cade BE, et al.** Extended work duration and the risk of self-reported percutaneous injuries in interns. *JAMA* 2006;296 :1055-62.
- (5) **Lockley SW, Cronin JW, Evans EE, et al.** for the Harvard Work Hours, Health and Safety Group. Effect of reducing interns' weekly work hours on sleep and attentional failures. *N Engl J Med* 2004;351 :1829-37.
- (6) **Landrigan CP, Rothschild JM, Cronin JW, et al.** Effect of reducing interns' work hours on serious medical errors in intensive care units. *N Engl J Med* 2004;351 :1838-48.
- (7) **Barger LK, Ayas NT, Cade BE, et al.** Impact of extended duration shifts on medical errors, adverse events, and attentional failures. *PLoS Med* 2006;3 :e487.
- (8) **New Zealand: Occupational Safety and Health Service.** Fatigue. *Health and Safety Executive Human Factors Briefing Note No. 10 - Fatigue* 1998.
- (9) **National Collaborating Centre for Primary Care (UK).** Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (or Encephalopathy): Diagnosis and Management of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (or Encephalopathy) in Adults and Children. *London: Royal College of General Practitioners (UK);* 2007.
- (10) **Fukuda K, Straus SE, Hickie I, et al.** 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.
- (11) **Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al.** Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *J Intern Med* 2011;270(4):327-38. Review.

(12) **PubMed database research: MeSH terms.** Fatigue: The state of weariness following a period of exertion, mental or physical, characterized by a decreased capacity for work and reduced efficiency to respond to stimuli. Tree Number(s): C23.888.369

*majorent la symptomatologie, y compris cognitive. Un nouveau modèle, centré sur le muscle et son innervation, est alors proposé.*

**Mostafalou S, Abdollahi M.** Pesticides and human chronic diseases: evidences, mechanisms, and perspectives. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013;**268**(2):157-77.

*Rappel sur l'implication des pesticides dans les maladies chroniques dont le syndrome de fatigue chronique.*

## Revue de la littérature

**Lerman SE, Eskin E, Flower DJ, et al.** American College of Occupational and Environmental Medicine, Presidential Task Force on Fatigue Risk Management. Fatigue risk management in the workplace. *J Occup Environ Med* 2012;**54** (2):231-58.

**Ranjith G.** Epidemiology of chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)* 2005;**55**(1):13-9.

**Klimas NG, Broderick G, Fletcher MA.** Biomarkers for chronic fatigue. *Brain Behav Immun* 2012; **26** (8):1202-10.

**Gerrity TR, Bates J, Bell DS, et al.** Chronic fatigue syndrome: what role does the autonomic nervous system play in the pathophysiology of this complex illness? *Neuroimmunomodulation* 2002-2003;**10**(3):134-41.

## Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent :

n'avoir aucun conflit d'intérêts ;

avoir un ou plusieurs conflits d'intérêts.

## Autres publications identifiées

**Jason LA, Brown A, Evans M, et al.** Contrasting Chronic Fatigue Syndrome versus Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Fatigue* 2013;**1**(3):168-83.

*La recherche de patients ayant un syndrome de fatigue chronique dans le cadre de la fatigue chronique au travail passe en premier lieu par un diagnostic positif. Cette étude montre bien les problèmes liés aux critères retenus pour cette pathologie, tout aussi consensuels soient-ils, pouvant aboutir à des faux négatifs.*

**Snell CR, Stevens SR, Davenport TE, et al.** Discriminative Validity of Metabolic and Workload Measurements to Identify Individuals With Chronic Fatigue Syndrome. *Phys Ther* 2013;**93**(11):1484-92

*Une alternative à la réalisation de séries temporelles telle que proposée dans la publication 1, assez lourde à mettre en œuvre, en particulier en clinique, est de sensibiliser les patients par une épreuve d'effort maximal avant des explorations fonctionnelles. Cette approche est beaucoup plus réaliste en routine.*

**Gotts ZM, Deary V, Newton J, et al.** Are there sleep-specific phenotypes in patients with chronic fatigue syndrome? A cross-sectional polysomnography analysis. *BMJ Open* 2013;**3** (6) e002999.

*La caractérisation des troubles du sommeil observés chez les patients atteints du syndrome de fatigue chronique permet d'observer quatre phénotypes d'anomalies du sommeil.*

**Rowe PC, Fontaine KR, Violland RL.** Neuromuscular strain as a contributor to cognitive and other symptoms in chronic fatigue syndrome: hypothesis and conceptual model. *Front Physiol* 2013;**4**(115) doi:10.3389/fphys.2013.00115

*Des contraintes neuromusculaires imposées aux patients présentant un syndrome de fatigue chronique reproduisent et*