

Syndrome de Fatigue Chronique

Professeur Jean-Dominique de Korwin

Université de Lorraine

Département de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique – CHU de Nancy-Hôpitaux de Brabois-BPC –
54511 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex

31 janvier 2016

INTRODUCTION

La fatigue est un symptôme très fréquent dans la population générale (10 à 20% des adultes), qui ne conduit pas toujours à consulter, les facteurs déclenchants de la consultation en médecine générale étant principalement sa persistance ou son association à d'autres plaintes somatiques ou bien la détresse psychologique qui en résulte.

Le syndrome de fatigue chronique (SFC), individualisé il y a plus de 30 ans, est défini par une fatigue invalidante et inexpliquée, évoluant depuis au moins 6 mois. C'est un diagnostic d'élimination d'une autre cause somatique ou psychique de fatigue chronique ou d'asthénie. Le SFC est reconnu par l'Organisation Mondiale de la Santé et figure dans la classification internationale des maladies (code G93.3).

La fréquence du SFC est diversement appréciée, suivant les critères de définition, avec une prévalence comprise entre 0,2 et 2,6% dans les pays anglo-saxons. En France, on ne dispose pas de chiffres précis et il est possible que l'affection soit sous-diagnostiquée. Le rapport femmes/hommes est de 4/1, avec une prédominance chez l'adulte jeune (20-40 ans) mais une atteinte possible à tout âge et une prédisposition génétique. Entre 836 000 à 2,5 millions d'américains en souffriraient avec des degrés d'incapacité parfois sévères générant des coûts de santé élevés.

Le SFC est une affection invalidante pour le patient et déroutante pour le médecin, en raison des difficultés diagnostiques et d'une prise en charge mal codifiée. La physiopathologie complexe et incertaine du SFC, l'apparente aux syndromes somatiques fonctionnels (SSF), en particulier le syndrome fibromyalgique (SFM) et le syndrome de l'intestin irritable (SII).

Sa reconnaissance comme problème majeur de santé publique par les autorités sanitaires américaines et l'absence de consensus sur son diagnostic, ont conduit l'*Institute of Medicine* (IOM) à proposer en 2015 un nouveau cadre diagnostique et une nouvelle dénomination en vue d'une prise en charge codifiée.

CRITERES DIAGNOSTIQUES

On identifie 3 cadres diagnostiques cliniques principaux du SFC : les critères de Fukuda (1994), les critères consensuels d'encéphalomyélite myalgique (EM) (2011), la nouvelle entité de l'IOM (2015) « *Systemic Exercise Intolerance Disease* » (SEID) dont la traduction pourrait être « Maladie ou Syndrome d'Intolérance Systémique à l'Effort » (MISE ou SISE) [1].

Les critères classiques de Fukuda associent des manifestations somatiques (état subfébrile, maux de gorge, ganglions cervicaux ou axillaires sensibles, myalgies, arthralgies migratrices...) à la fatigue chronique, mais sont peu spécifiques.

Les critères de l'EM exigent la présence d'un malaise post effort, mais combinent d'autres manifestations en nombre variable suivant des catégories diagnostiques définies parallèlement aux hypothèses physiopathologiques dérivant des symptômes. Les critères d'EM sont difficiles à utiliser en pratique et n'excluent pas un chevauchement avec d'autres SSF (par exemple SFM ou SII, fréquemment associés à la fatigue) ou avec des maladies inflammatoires ou auto-immunes caractérisées (connectivites, thyroïdites auto-immunes...).

La nouvelle entité SEID/MISE est fondée sur une analyse exhaustive et critique des publications scientifiques. Elle combine seulement 4 critères cliniques dont le « malaise post effort », très fréquent au cours du SFC (tableau 1) [2]. L'application de ces critères est facilitée par la mise à disposition d'outils d'aide au diagnostic pour le médecin. Les patients symptomatiques depuis moins de 6 mois doivent être suivis pour confirmer ou infirmer le diagnostic. Les autres manifestations, présentes dans les classifications précédentes sont possibles, mais non prises en compte. Cette nouvelle conception paraît séduisante par sa démarche rigoureuse et la simplicité des critères retenus, mais débouche sur une nouvelle dénomination contestable. L'identification d'une nouvelle maladie à la place d'un syndrome

démontre la réalité du SFC, mais paraît prématurée, en l'absence de cause identifiée et de validation actuelle dans une cohorte de patients, et aussi en raison du manque de spécificité et de sensibilité de ces critères. Peut-être s'agit-il d'un sous-groupe de SFC plus sévère, à l'instar de l'EM, au sein de la fatigue chronique inexplicquée au sens large.

Le débat n'est pas tranché en raison de l'hétérogénéité et des insuffisances méthodologiques des études publiées, aucune des classifications actuelles n'ayant été correctement testée pour identifier les patients avec SFC en cas d'incertitude diagnostique.

Tableau 1: Nouveaux critères diagnostiques du SEID/SISE proposés par l'IOM en 2015.

Les trois symptômes suivants sont obligatoires :

- 1- **Fatigue depuis au moins 6 mois**, intense, nouvelle ou d'un début défini, ne résultant pas d'un effort excessif continu et non améliorée par le repos, avec réduction substantielle ou altération du niveau des activités personnelles, professionnelles ou sociales auparavant réalisées.
- 2- **Malaise post effort***
- 3- **Sommeil non réparateur***

Et au moins un des deux manifestations suivantes :

- 1- **Altération cognitive***
- OU
- 2- **Intolérance orthostatique**

* La fréquence et la sévérité des symptômes doivent être évaluées. Le diagnostic SEID/SISE doit être revu si le patient ne présente pas ces symptômes au moins la moitié du temps avec une intensité moyenne, substantielle ou sévère.

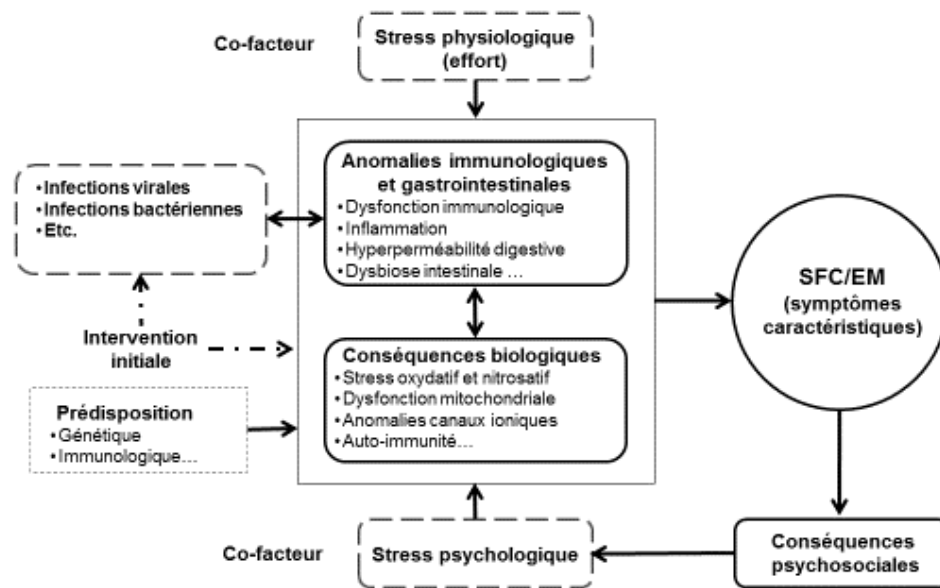
PHYSIOPATHOLOGIE

Malgré les très nombreux travaux réalisés, la physiopathologie du SFC n'est pas élucidée, mais laisse entrevoir une origine multifactorielle avec des facteurs déclenchants (infections...) et d'entretien (psychologiques...) et la persistance d'anomalies inflammatoires (inflammation à bas bruit, activation microgliale et astrocytaire...), immunitaires (diminution des lymphocytes NK, production anormale de cytokines, réactivité à différents allergènes, rôle des œstrogènes...) et musculaires (dysfonction mitochondriale et défaut de performance bioénergétique) à l'origine des dysfonctionnements multiples (endocriniens, neuromusculaires, cardio-vasculaires, digestifs...). La complexité du problème et les résultats parfois contradictoires des travaux de qualité inégale sont à l'origine des conceptions physiopathologiques et diagnostiques différentes.

Les critères diagnostiques du SFC/EM combinent diverses anomalies définissant une image clinique compatible avec une maladie à part entière et une physiopathologie unique. L'entité SFC pourrait être considérée, à l'inverse, comme regroupant un spectre de maladies neuro-inflammatoires (sclérose en plaques, maladie de Parkinson ...) et auto-immunes, dans lesquelles des processus physiopathologiques différents seraient à l'origine de la fatigue aussi bien dans des maladies précises qu'au cours du SFC. Dans une conception organiciste, le modèle physiopathologique du SFC renforcerait la composante biologique du modèle biopsychosocial classique, utilisé dans la douleur chronique. Ainsi, interviendraient, à la suite de l'agression initiale ayant déclenché la fatigue (infections virales, stress...), un terrain dysimmunitaire, des désordres gastro-intestinaux (hyperperméabilité intestinale et interactions avec le microbiote) et des processus immunologiques et inflammatoires qui seraient entretenus en association avec des facteurs psycho-comportementaux (traits de personnalité, repos prolongé, fluctuations brutales du niveau d'activité). Les stress physiologiques (effort) et psychologiques agiraient comme cofacteurs pour produire les manifestations caractéristiques du SFC (faiblesse musculaire, malaise post effort, troubles

neurocognitifs...) et d'autres symptômes d'accompagnement (douleurs, troubles digestifs...), dont les conséquences psychosociales entretiendraient le stress psychologique (figure 1).

Figure 1 : Modèle physiopathologique, bio-psycho-social, du syndrome de fatigue chronique (SFC)/encéphalomyélite myalgique(EM). D'après Maes & Twisk [3].



DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

La fatigue physiologique correspond à une sensation normale, aussi bien physique que psychologique, permettant un contrôle de la fonction vitale. Elle associe une baisse des performances (musculaires sensorielles ou cognitives), à une impression désagréable (inconfort physique) incitant à cesser l'effort. Elle est réversible après le repos.

La fatigue pathologique (souvent appelée asthénie), survient sans effort (asthénie physique ou psychique) ou pour des efforts modérés avec modification par rapport à un état antérieur. Elle devient chronique, quand cette sensation anormale se prolonge, entraînant un handicap avec un retentissement social et professionnel.

Il convient de **distinguer l'asthénie de la fatigabilité**, qui se traduit par l'apparition anormalement précoce de la sensation de fatigue au cours de l'effort. Si elle s'exprime dans le domaine musculaire en l'absence de sensation de fatigue au repos, elle doit faire rechercher une affection neuromusculaire (myasthénie, neuropathies diverses, cytopathies mitochondriales...).

La démarche diagnostique d'une fatigue chronique, a pour but de la caractériser en identifiant la plainte et la demande du patient et d'en déterminer la ou les causes et facteurs favorisants. **L'interrogatoire et l'examen clinique sont essentiels** (tableau 2). Les signes d'alarme doivent être recherchés : douleur thoracique et dyspnée (cardiopathies et broncho-pneumopathies), anomalies neurologiques/cognitives (neuropathies centrales ou périphériques, maladie de Parkinson, sclérose en plaques, démences), douleur et inflammation articulaire (rhumatismes inflammatoires, maladies auto-immunes systémiques), amaigrissement et/ou adénopathies et/ou hépatomégalie et/ou splénomégalie (cancers, hémopathies malignes).

Tableau 2 : Inventaire clinique de la plainte « fatigue » chronique.

Interrogatoire	Caractéristiques
• Plainte	Décriptage Attentes du patient
• Conditions de vie	Situation socioprofessionnelle Activités physiques Traitements, médicaments Addictions Vie affective et familiale
• Antécédents	Personnels et familiaux
• Fatigue	Expression physique, intellectuelle, sexuelle

	Intensité/retentissement Durée, rythme nyctéméral Effet du repos Facteurs déclenchants, aggravants ou améliorants Fatigabilité musculaire
• Etat général	Anorexie, amaigrissement Prise de poids Fièvre, sueurs
• Symptômes Fonctionnels/d'alarme	Cardiaques, respiratoires, neurologiques, musculaires, rhumatologiques, digestifs...
• Sommeil	Endormissement, réveils, ronflements, apnées, siestes... Vigilance (sommolence diurne, questionnaire d'Epworth)
• Psychisme	Détresse psychique, souffrances, anxiété, dépression (questionnaire HAD...), autres troubles psychiatriques
• Fonctions supérieures	Troubles cognitifs (mémoire, concentration, raisonnement...)
• Troubles fonctionnels	Critères diagnostiques syndromes somatiques fonctionnels
Examen physique	Caractéristiques
• Appareils • Systèmes • Organes	Anomalies physiques d'orientation, en particulier : -neurologiques et musculaires -hypotension artérielle (orthostatique...) -arthrites -organomégalies : hépatomégalie, splénomégalie... -adénopathies -tumeurs, masse abdominale -souffles vasculaires -nodules thyroïdiens... -lésions peau, phanères, muqueuses

L'asthénie peut être d'origine somatique, psychologique ou fonctionnelle (tableau 3). Une intrication des différentes causes n'est pas rare. L'enquête doit prendre en compte d'emblée les différentes éventualités, qui seront explorées parallèlement tout au long de la démarche. Les examens complémentaires et les avis spécialisés, somatiques et psychiatriques, sont orientés par les anomalies cliniques et les hypothèses diagnostiques. En l'absence de cause précise retrouvée, il importe de suivre l'évolution et de renouveler l'examen clinique approfondi.

Tableau 3 : Catégories étiologiques de l'asthénie.

Physiologique <ul style="list-style-type: none"> • Dette de sommeil • Surmenage • Malnutrition 	Organique ou somatique <ul style="list-style-type: none"> • Maladies
Toxique <ul style="list-style-type: none"> • Médicaments • Toxiques 	Psychique <ul style="list-style-type: none"> • Anxiété • Trouble panique • Trouble obsessionnel compulsif • Dépression • Psychoses • Troubles somatoformes
Addictions/sevrages <ul style="list-style-type: none"> • Alcool • Tabac • Caféine • Stupéfiants • Internet, jeux 	Fonctionnelle <ul style="list-style-type: none"> • Burn-out • Fibromyalgie • Syndrome de fatigue chronique

En cas de fatigue isolée, sans orientation particulière, une **batterie d'explorations systématiques (biologie et imagerie)** est généralement mise en œuvre (tableau 4).

Tableau 4 : Examens complémentaires face à une asthénie apparemment isolée.

Examens biologiques (première intention)
Hémogramme (anémie ou hémopathie)
Protéine C réactive, vitesse de sédimentation (inflammation, hypergammaglobulinémie)
Glycémie à jeun (diabète, particulièrement en cas d'amaigrissement chez un sujet jeune)
Créatininémie et bandelette urinaire (néphropathie)
Ionogramme sanguin (hypokaliémie ou hyponatrémie)
TSH (hypothyroïdie, hyperthyroïdie)
Transaminases et Gamma-GT (hépatopathies)
Ferritinémie et saturation de la transferrine (déficit ou surcharge en fer)
Test de grossesse (si approprié)
Examens biologiques (seconde intention)
Calcémie (hypoparathyroïdie ou hyperparathyroïdie)
Electrophorèse des protides sériques (hypoalbuminémie [dénutrition, malabsorption] ; hypergammaglobulinémie monoclonale [myélome, lymphome] ou polyclonale [cirrhose, maladies auto-immunes])
Cortisolémie (insuffisance surrénalienne ou corticotrope)
T4 libre (insuffisance thyroïdienne)
Créatine-kinases (CPK, myopathie ou myosite)
Sérologies hépatites B et C et VIH (viroses chroniques)
Anticorps anti-nucléaires (connectivites), anti-transglutaminase (maladie cœliaque)
Examens d'imagerie (seconde intention)
Radiographie thoracique (tuberculose, pneumopathie interstitielle, tumeurs)
Tomodensitométrie abdominale (hépatomégalie, splénomégalie, adénopathies profondes, tumeurs rénale, pancréatique, panniculite mésentérique, fibrose rétro péritonéale, aortite...)

Plus de 9 fatigues chroniques sur 10 ont une cause évidente, souvent suspectée dès l'étape clinique, dont le traitement résout la fatigue. Les étiologies les plus fréquentes sont les troubles psychiatriques et les événements de vie, les addictions (alcool, toxicomanies...), les troubles du sommeil, les endocrinopathies (dysthyroïdies et diabète), les infections, les carences, les cancers. L'existence d'une obésité augmente les chances de trouver une cause médicale ou psychiatrique.

TRAITEMENT

La prise en charge des patients atteints de SFC est difficile, en raison des moyens thérapeutiques limités et de l'évolution longue sur plusieurs années. Elle doit s'appuyer sur une évaluation précise du handicap physique et psychologique et du retentissement familial, social et professionnel.

La rééducation fonctionnelle, sous forme **d'exercices physiques gradués**, que le patient peut réaliser régulièrement après un minimum d'informations et de suivi, ont fait la preuve de leur efficacité, démontrée par la méta-analyse des essais thérapeutiques. Ils doivent être adaptés au niveau de performance individuelle. En revanche le repos et le confinement sont délétères.

Une adaptation comportementale et la détermination d'objectifs d'activités selon les besoins et les capacités sont bénéfiques, au mieux dans le cadre d'une **thérapie cognitivo-comportementale**. Le suivi psychologique et la prise en charge des comorbidités psychiatriques (dépression...) éventuelles sont définis au cas par cas. Un entourage socio-familial aidant est un atout.

Les capacités s'exercice professionnel doivent être évaluées régulièrement en lien avec le médecin du travail.

Les facteurs aggravants possibles seront dépistés et traités : infections intercurrentes, troubles du sommeil, troubles de l'humeur, douleurs, troubles digestifs, carences démontrées... L'éradication microbienne, en cas de portage chronique (muqueuses) avec réactivité microbienne souvent inaperçus, peut avoir une certaine efficacité, notamment sur les manifestations digestives associées (SII).

Aucun traitement médicamenteux systématique n'a fait la preuve de son efficacité : immunothérapies, vitamines (sauf carence démontrée), hormones thyroïdiennes, sexuelles

ou corticoïdes, antiviraux, suppléments alimentaires, médecines parallèles, antalgiques morphiniques, anti-inflammatoires.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Le pronostic du SFC est réservé. Si une amélioration survient dans plus de la moitié des cas, l'évolution peut être longue, de quelques mois à des années, avec un risque de rechutes et une possible évolution chronique. Le pronostic serait meilleur chez les enfants et les adolescents.

Les facteurs psychologiques et les troubles psychiatriques favorisent le passage à la chronicité.

Cependant, **il n'y a pas d'augmentation de la mortalité** (exception possible: le suicide).

CONCLUSIONS

Le message principal est que le SFC est un désordre complexe et grave, justifiant une démarche positive et active des professionnels de santé. Il est trop tôt pour affirmer que le nouveau concept SEID/SISE, qui s'apparente plus à une nouvelle définition du syndrome plus opérationnelle qu'à une maladie, va améliorer l'attitude des soignants, l'adhésion des patients et leur prise en charge. La reconnaissance des patients atteints de SFC et leur prise en charge doivent être développées. Cela passe par l'intensification de la recherche et la collaboration entre les professionnels de santé et les patients (associations...), avec de nouveaux moyens pour identifier les facteurs contributifs, mieux caractériser l'affection (sous-groupes de patients...) et son épidémiologie, identifier des biomarqueurs éventuels, adapter les mesures thérapeutiques et former les acteurs de santé.

REFERENCES

1. Haney E, Smith MEB, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Diagnostic Methods for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med* 2015;162:834-40.
 2. IOM (Institute of Medicine). *Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Redefining an illness*. Washington, DC: The National Academies Press; 2015. <http://www.iom.edu/mecfs>.
 3. Maes M, Twisk FN. Chronic fatigue syndrome: Harvey and Wessely's (bio)psychosocial model versus a bio(psychosocial) model based on inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways. *BMC Med* 2010;15:35.
-