



Conférence « Syndrome de Fatigue Chronique (CFS ou ME-CFS), stress oxydatif et fonction musculaire », Pr Y. Jammes, Professeur Emérite, Aix-Marseille Université,
Unité Mixte de Recherche Dysoxie - Suractivité, Aspect Cellulaires, Intégratifs, Thérapeutiques

Samedi 13 mai 2017 - Centre Hospitalier St Joseph St Luc, LYON

Résumé : Recherche de marqueurs physiologiques et biochimiques du Syndrome de Fatigue Chronique (SFC)

Yves Jammes, Professeur Emérite, UMR MD2 Faculté de Médecine et Hôpital Européen Marseille. Yves.jammes@univ-amu.fr

Frédérique Retornaz, Spécialiste Médecine Interne et Gériatrie, Hôpital Européen Marseille. f.retornaz@hopital-europeen.fr

L'hypothèse de travail a été dirigée vers la cible musculaire du SFC, en recherchant les altérations de la réponse musculaire à une stimulation, le stress oxydant musculaire induit par l'exercice physique et la réponse de protéines protectrices vis-à-vis de ce stress oxydant (Hsp ou heat shock proteins).

A ce jour cinq publications dans des revues internationales d'impact factor élevé rapportent ces résultats:

Jammes Y, Steinberg JG, Mambrini F, Bregeon F, Delliaux S. Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise. *J. Intern. Med.*, 2005, 257: 299-310.

Jammes Y, Steinberg JG, Delliaux S, Brégeon F. Chronic fatigue syndrome combines increased exercise-induced oxidative stress and reduced cytokine and Hsp responses. *J Intern Med*, 2009; 266: 196-206.

Jammes Y, Steinberg JG, Delliaux S. **Chronic fatigue syndrome: acute infection and history of physical activity affect resting levels and response to exercise of plasma oxidant/antioxidant status and heat shock proteins.** *J Intern Med.* 2012 Jul;272(1):74-84.

Jammes Y, Steinberg JG, Guieu R, Delliaux S. Chronic fatigue syndrome with history of severe infection combined altered blood oxidant status, and reduced potassium efflux and muscle excitability at exercise. *Open Journal of Internal Medicine* Vol.3 No.3, September 16, 2013 DOI: 10.4236/ojim.2013.33023

Fenouillet E, Vigouroux A, Steinberg JG, Chagvardieff A, Retornaz F, Guieu R, Jammes Y. Association of biomarkers with health-related quality of life and history of stressors in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients. *J Transl Med.* 2016 Aug 31;14:251.

Par comparaison à des sujets sains de même âge et de même sexe, les patients souffrants du SFC présentent :

1 – une réduction marquée de l'excitabilité musculaire mesurée au niveau des muscles de la cuisse au cours d'un exercice de pédalage atteignant une puissance élevée proche du

maximum. Ces anomalies persistent pendant les 10 min de récupération succédant à l'exercice. Leur survenue va de pair avec la fatigue musculaire et l'incapacité de pédalage.

2 – une accentuation significative du stress oxydant induit par l'exercice. Ce stress est présent chez les sujets témoins sains mais chez les patients SFC les marqueurs sanguins de l'atteinte des membranes musculaires (TBARS : composés réactifs à l'acide thiobarbiturique) sont élevés et la réponse correctrice d'un antioxydant plasmatique (Vit C) est insuffisante. L'importance du stress oxydant est proportionnelle aux altérations du potentiel de membrane musculaire. Corrélation logique car le premier est cause du second.

3 – une insuffisance de réponse protectrice des protéines dites de stress (Hsp) vis-à-vis du stress oxydant induit par l'exercice. Au repos, avant l'exercice, le taux plasmatique de ces protéines de stress est significativement plus bas chez les patients SFC, ce qui traduit un désavantage initial vis-à-vis de leur protection contre le stress.

Deux études sur modèle animal nous ont permis de démontrer que la contraction musculaire induit non seulement une réponse protectrice Hsp dans le muscle au travail mais aussi dans les muscles au repos, le foie, le rein et le cerveau :

Jammes Y, Steinberg JG, By Y, Brerro-Saby C, Condo J, Olivier M, Guieu R, Delliaux S. [Fatiguing stimulation of one skeletal muscle triggers heat shock protein activation in several rat organs: the role of muscle innervation.](#) J Exp Biol. 2012 Nov 15;215(Pt 22):4041-8.

Jammes Y, Steinberg JG, Olivier M, Brerro-Saby C, Condo J, Ravaille S, Guieu R, Delliaux S. The mechanisms of the widespread production of phosphorylated HSP25 after fatiguing muscle stimulation. J Exp Biol. 2013 Oct 1;216(Pt 19):3620-6.

La défaillance de production de ces protéines protectrices du stress chez les SFC pourrait aussi concerner le tissu cérébral, expliquant une partie de leurs troubles comportementaux.

Enfin une étude récente met en évidence un autre marqueur du SFC (Fenouillet et al., J Transl Med, 2016). Le CD26 est une molécule présente dans les lymphocytes et le plasma qui joue un rôle majeur dans la dégradation des molécules circulantes pro-inflammatoires (cytokines) et exerce donc un rôle protecteur anti-inflammatoire. Chez les patients SFC ce taux de CD26 est significativement plus bas que chez les sujets sains alors qu'il est plus élevé chez les patients souffrants de fibromyalgie (Guieu R, Guedj E, Giorgi R, [Dousset A](#), Tuzzolino V, By Y, Leveque JM, Peragut JC, Régis J, Ruf J, Fenouillet E, Roussel P. High cell surface CD26-associated activities and low plasma adenosine concentration in fibromyalgia. Ann Rheum Dis. 2012 Aug;71(8):1427-8). Le CD26 pourrait donc peut-être représenter un marqueur spécifique du SFC.

Ces altérations physiologiques (potentiel musculaire) et biochimiques (stress oxydant, Hsp, CD26) sont d'autant plus marquées que les patients SFC rapportent dans leur histoire clinique l'association de plusieurs stress (exercice intense, infections répétées et/ou stress émotionnel).

Beaucoup de choses restent encore à découvrir mais notre opinion est de focaliser l'essentiel de nos recherches sur le muscle lui-même qui reste l'acteur principal du SFC.