UNIVERSITE PARIS DESCARTES (PARIS 5)

Faculté de médecine PARIS DESCARTES

Année 2013 N°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

le 28/02/2013

Par

Mlle Camila PROCHALSKA

Née le 9 février 1984 à Saint Cloud

Titre : SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE ET RETENTISSEMENT PROFESSIONNEL

Jury :
Présidente du Jury et directrice de thèse : Madame le Professeur Emmanuelle CORRUBLE
Membres du jury : Monsieur le Professeur Fréderic MORINET
Monsieur le Professeur Alain BOISSONNAS
Monsieur le Professeur François GUILLON
Monsieur le Docteur Djéa SARAVANE

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout d'abord, Madame le Professeur Emmanuelle Corruble, d'avoir accepté d'être ma directrice de thèse, pour sa bienveillance, ses conseils et son aide.

Je remercie également le Dr Florence Gressier, que j'ai eu la chance de connaître lors de mon stage de psychiatrie au Kremlin-Bicêtre.

Je remercie l'ensemble des membres du jury qui me font l'honneur de juger mon travail.

Je remercie Madame Françoise Bécavin, présidente de l'Association française du Syndrome de Fatigue Chronique, ainsi que les membres de l'association qui ont participé à mon enquête, sans qui ce travail n'aurait pu aboutir.

Je remercie sincèrement mes parents Jadwiga Prochalski et Adam Prochalski, pour leur soutien indéfectible et pour avoir supporté mon caractère pendant toutes mes études.

Je remercie du fond du cœur ma grand-mère, Wanda Kowalska, qui a toujours eu confiance en moi.

Enfin, je remercie Jipsy, pour sa capacité d'écoute et de réconfort.

LISTE DES ABREVIATIONS

ASFC : Association française du Syndrome de Fatigue Chronique

ARNm : Acide RiboNucléique messager

ATP : Adénosine TriPhosphate

CDC : United States Center for Disease Control and Prevention

CIM : Classification International des Maladies

CNED : Centre National d'Enseignement à Distance

DSM : Diagnostic and Statistical Manual

EM : Encéphalomyélite Myalgique

INAMI : Institut National d'Assurance Maladie – Invalidité

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

LTH2 : Lymphocytes auxiliaires de type Thymus 2

MLV : Virus de la Leucémie Murine

NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotides

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SFC : Syndrome de Fatigue Chronique

SMR : Standardized Mortality Ratio

SNC : Système Nerveux Central

TAG : Trouble Anxieux Généralisé

TCC : Thérapie Cognitivo-Comportementale

TEG : Thérapie d'Exercices Gradués

XMRV : RétroVirus Xénotropique de la leucémie Murine

SOMMAIRE

I INTRODUCTION 9

II LE SYDROME DE FATIGUE CHRONIQUE : REVUE DE LA LITTERATURE... 11

1. Définition 11
2. Syndrome de Fatigue Chronique et classifications internationales 13
3. Epidémiologie 14
4. Symptomatologie du Syndrome de Fatigue Chronique et symptomatologie anxio-dépressive 15
5. Comorbidités psychiatriques 16
6. Comorbidités somatiques 17
7. Physiopathologie 18

7.1 Génétique 18

7.2 Neuro-imagerie 19

7.3 Neuro-biologie 20

7.4 Infections 20

7.5 Immunité 21

7.6 Fonction du muscle squelettique 23

7.7 Homéostasie circulatoire 23

7.8 Facteurs gynécologiques 23

7.9 Sensibilisation centrale 24

8. Retentissement économique et aspects légaux 25
9. Retentissement professionnel 25
10. Traitements pharmacologiques 26
11. Traitements non pharmacologiques 28
12. Prise en charge médico-sociale 29
13. Association Française du Syndrome de Fatigue Chronique 30
14. Place du médecin du travail 31

15. Pronostic 32

16. Conclusion de la revue de la littérature 33

III ETUDE 34

A. INTRODUCTION 34

B. OBJECTIFS 34

C. MATERIELS ET METHODES 34

D. RESULTATS 35

1. Données socio-démographiques 35
2. Situation professionnelle actuelle 36
3. Sous-groupe des patients ayant une activité professionnelle actuelle 36

3.1 Domaines d'activité 36

3.2 Evaluation des efforts physiques au cours d'une journée de travail typique 37

3.3 Mode de travail 38

3.4 Limitation de la quantité de travail fourni au cours d'une journée de travail typique 38

3.5 Intérêt d'une adaptation du poste de travail 38

3.6 Le SFC entrave-t-il le déroulement de la carrière professionnelle ? 39

3.7 Jours de congés maladie imputable au SFC ces 12 derniers mois 39

3.8 Retentissement sur le fonctionnement du service 40

3.9 Place du médecin du Travail 40

4. Sous-groupe des patients sans activité professionnelle 41

E. DISCUSSION 41

F. CONCLUSION DE L'ETUDE 44

IV CONCLUSION DE LA THESE 45

Références bibliographiques 46

Annexe 1 : Auto-questionnaire de l'enquête 51

Annexe 2 : Article « Chronic Fatigue Syndrome : An update for psychiatrists » 53

LISTE DES FIGURES

Figure n° 1 : Effort physique au cours d'une journée de travail typique..... 37

Figure n° 2 : Perturbation du fonctionnement du service..... 40

LISTE DES ENCADRES

Encadré n°1 : Définition et évaluation clinique du Syndrome de Fatigue Chronique selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS).....12

Encadré n°2 : Spécificités des autres définitions du Syndrome de Fatigue Chronique.....13

I INTRODUCTION

La fatigue est un phénomène physiologique induit par l'activité physique ou intellectuelle. Le symptôme « fatigue » est un symptôme clé en médecine. Il peut être présent dans la plupart des maladies somatiques et des troubles psychiatriques (1). Hippocrate décrivait déjà à son époque, le mal des Scythes, qui passaient la journée à cheval et présentaient un état d'asthénie permanente (2).

Le symptôme « fatigue » est une caractéristique essentielle en psychiatrie. De Galien à Esquirol, cette plainte a été ensuite assimilée à la mélancolie, avant que le neurologue G. Beard et le psychiatre E. Van Deusen ne décrivent la neurasthénie (1).

Le processus ayant permis d'aboutir à la description du Syndrome de Fatigue Chronique (SFC) a été bien long. En effet, les premiers cas d'épidémies de pseudo-SFC ont été décrits aux 19ème et 20ème siècles (3). Dans les années 1950, l'Encéphalomyélite Myalgique (EM) est décrite suite à une épidémie de symptômes neurologiques similaires parmi le personnel médical et paramédical du « Royal Free Hospital » de Londres (3). Parallèlement, le « Yuppies Syndrome » (« yup » pour « Young Urban Professional », car il affecte de jeunes citadins dynamiques), version Anglo-Saxonne de l'EM (4), apparaît sur la côte Est des Etats-Unis (2, 4). Par la suite, l'EM change d'intitulé et prend le nom de « Syndrome de Fatigue Chronique post-infectieux » : de nombreux profils sérologiques de patients évoquent alors une infection au virus d' Epstein Barr. Finalement, le nom retenu sera le « Syndrome de Fatigue Chronique » en 1988. Le SFC est alors décrit comme étant un état caractérisé par une fatigue récurrente et persistant plus de 6 mois, associée à d'autres symptômes et induisant une détérioration significative de la vie sociale, professionnelle et par conséquent, de la qualité de vie globale. L'existence du SFC est aujourd'hui toujours controversée. De nos jours, de nombreux cliniciens et chercheurs utilisent une nomenclature, des critères diagnostiques différents, ont des hypothèses étiologiques multiples et proposent des traitements très

diversifiés. Il existe une controverse concernant cette entité diagnostique. Le terme « SFC » est lui-même remis en cause par de nombreux patients et experts, jugeant celui-ci stigmatisant et préférant celui d' « Encéphalomyélite Myalgique » (5). En effet, les patients sont réticents au terme « Syndrome de Fatigue Chronique », la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé, associant le SFC à la neurasthénie, trouble d'origine psychiatrique. Certains auteurs assimilent également le SFC à un trouble psychiatrique, du fait des similarités, notamment cliniques, entre ce syndrome et le spectre anxio-dépressif.

Le terme « Syndrome de Fatigue Chronique » est donc aujourd'hui davantage utilisé par les chercheurs et les cliniciens, alors que le terme « Encéphalomyélite Myalgique », suggérant une origine organique, est utilisé majoritairement par les patients (1, 3).

Après avoir décrit les caractéristiques de ce syndrome dans une revue de la littérature, nous nous intéresserons de plus près au retentissement professionnel du SFC à travers une enquête réalisée auprès de patients.

II SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE :

REVUE DE LA LITTERATURE

1. Définition

En 1994, le « United States Center for Disease Control and Prevention » (CDC) pose une définition claire du SFC, suite à un consensus (1, 3, 6, 7). Il s'agit de la définition la plus utilisée, tant en recherche qu'en pratique clinique (1). Elle est composée de critères majeurs, mineurs et de critères d'exclusion (Encadré n°1).

D'après les critères majeurs, la fatigue doit être persistante, de durée supérieure ou égale à 6 mois pour les adultes et de 3 mois pour les enfants/adolescents. La fatigue ne s'explique pas par une cause somatique ou psychiatrique sous-jacente, elle a un début bien défini dans le temps, elle ne doit pas être apparue suite à une activité physique et n'est pas améliorée par le repos. De plus, les patients doivent avoir au moins quatre des critères mineurs suivant : des troubles de la mémoire et/ou de la concentration, des douleurs pharyngées, des ganglions cervicaux et/ou axillaires douloureux, des myalgies, des polyarthralgies, des céphalées d'apparition récente, un sommeil non réparateur ou l'existence d' un malaise suite à l'accomplissement d'exercices physiques. Le SFC est exclu si la personne présente des troubles organiques ou psychiatriques, ainsi qu'une obésité sévère avérée.

Encadré n° 1: Définition et évaluation clinique du Syndrome de Fatigue Chronique selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé)

Critères majeurs	Fatigue persistante de durée supérieure ou égale à 6 mois pour les adultes et 3 mois pour les enfants/adolescents. La fatigue est nouvelle ou a un début bien défini dans le temps. La fatigue n'est pas apparue suite à une activité physique. La fatigue n'est pas améliorée par le repos. Fatigue dont résulte une baisse sensible du précédent niveau d'activité professionnelle, scolaire, sociale ou personnelle.
Critères mineurs	Les patients doivent avoir au moins 4 des symptômes suivants : Troubles de la mémoire et/ou de la concentration Douleur pharyngée Ganglions cervicaux et/ou axillaires douloureux Myalgies Polyarthralgies Céphalées d'apparition récente Sommeil non réparateur Malaise suite à l'accomplissement d'exercice physique
Critères d'exclusion	Pathologie médicale expliquant la fatigue (comme par exemple une hypothyroïdie non traitée, un syndrome d'apnée du sommeil, la narcolepsie). Toute maladie antérieurement diagnostiquée et dont la guérison n'a jamais été documentée. Tout antécédent ou diagnostic actuel d'épisode dépressif majeur, de trouble bipolaire, de schizophrénie, de démence, de trouble hallucinatoire, d'anorexie essentielle, de boulimie, d'abus d'alcool ou de toute autre substance dans les 2 années précédant le début de la fatigue chronique. Obésité sévère (IMC*>45). Toute anomalie clinique, biologique ou d'imagerie qui suggèrerait fortement la présence d'un critère d'exclusion.

*****Indice de masse corporelle

Il existe d'autres définitions comme par exemple celles d'Oxford (1, 8) ou bien les définitions australienne ou canadienne. Aucune d'elles ne contredit celle du CDC, mais, il existe néanmoins quelques spécificités. La définition d'Oxford requiert la présence d'une fatigue « mentale » et autorise l'inclusion des symptômes qui pourraient être en relation avec un trouble psychiatrique. La définition australienne ne requière pas l'apparition d'une fatigue ayant un début bien défini (1). Enfin, la définition canadienne exclut tout patient avec des symptômes de maladie mentale (hormis la fatigue) (1, 9).

Il n'y a malheureusement pas, à ce jour, de critère objectif pour le diagnostic du SFC, comme par exemple des signes cliniques pathognomoniques, des anomalies biologiques ou d'imagerie. Ainsi, le SFC reste un diagnostic d'élimination (10).

Encadré n° 2 : Spécificités des autres définitions du Syndrome de Fatigue Chronique

Définition d'Oxford	"Fatigue mentale" nécessaire (sensation subjective caractérisée par un manque de motivation et de vigilance). Les symptômes évoquant un trouble psychiatrique sont acceptés.
Définition australienne	La Fatigue ne doit pas avoir obligatoirement un début bien défini.
Définition canadienne	Exclusion de patients présentant des symptômes évoquant une maladie mentale.

2. Syndrome de Fatigue Chronique et classifications internationales

La 10ème édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10), classe le SFC comme étant un trouble du système nerveux (11). La « Neurasthénie » est aussi présente dans la classification de la CIM-10, au chapitre V, F48.0.

Dans la CIM-11, le Syndrome de Fatigue post-virale et l'Encéphalomyélite Myalgique bénigne sont classées dans le chapitre VI : Les maladies du système nerveux ; Autres troubles

du système nerveux (G90-99) ; Autres troubles du cerveau (G93) ; syndrome de fatigue post-viral (ou Encéphalomyélite Myalgique bénigne) (G93.3).

Il est important de signaler, que le « Diagnostic and Statistical Manual-IV » (DSM-IV), n'inclut pas dans sa classification, la neurasthénie et le SFC. Par ailleurs, le DSM-V a rejeté la proposition de classer le SFC comme un trouble psychiatrique.

3. Epidémiologie

Les données épidémiologiques concernant le SFC dépendent de la définition que l'on utilise (1).

Selon la définition du CDC, la prévalence en population générale du SFC varie de 0,4% à plus de 2% (12). Le sex-ratio est de 3/1, avec une prévalence plus élevée chez les femmes et particulièrement entre 40 et 49 ans, comme pour les troubles anxio-dépressifs, lesquels ont un sex-ratio de l'ordre de 2/1. Par exemple, environ 5% des femmes entre 40 et 60 ans dans la population métropolitaine, urbaine et rurale de l'Etat américain de Géorgie Centrale, décrivent des symptômes de SFC et presque 3% des femmes de cet âge, présentent les critères complets du diagnostic de SFC (13). L'âge moyen lors du diagnostic du SFC, se situe entre 29 et 35 ans. Le SFC est relativement rare chez les enfants de moins de 10 ans (1). La durée moyenne d'évolution du SFC est comprise entre 3 et 9 ans (3). Le CDC indiquait en 2006, que plus d'un million d'Américains présentaient un SFC et qu'approximativement 80% d'entre eux seraient sous-diagnostiqués (14).

Par ailleurs, la prévalence du SFC varie entre les groupes ethniques. Elle semble plus élevée dans les pays développés. La sédentarité, les tensions sociales, les symptômes d'anxiété et de dépression ainsi qu'un mauvais support social seraient des facteurs de risque pour le SFC (15).

4. Symptomatologie du Syndrome de Fatigue Chronique et symptomatologie anxio-dépressive

Certains symptômes sont communs au SFC et au syndrome anxio-dépressif. Dans les deux pathologies, il existe fréquemment des troubles du sommeil, des troubles de la mémoire, de l'attention et du traitement de l'information (validés par des tests cognitifs), ainsi que des plaintes douloureuses (céphalées par exemple) (1, 16, 17). Ceci explique que certaines personnes contestent l' actuelle classification internationale des maladies, car elles voient le SFC comme une forme de neurasthénie et par conséquent, en font un diagnostic psychiatrique. Il est intéressant de noter que les capacités perceptives, le langage, le raisonnement et l'intelligence ne semblent pas être significativement modifiés dans le SFC tout comme dans les syndromes anxio-dépressifs (16).

Cependant, certains symptômes (comme les adénopathies douloureuses et la fatigue généralisée pendant 24 heures suite à un exercice physique, l'irritation de la gorge) apparaissent spécifiques au SFC. De même, la tristesse de l'humeur et la douleur morale sont généralement absentes de la symptomatologie du SFC (18).

Les attaques de panique, fréquentes dans les troubles anxio-dépressifs, surviennent de manière ponctuelle avec une anxiété anticipatoire. Ces attaques de paniques ou « crises d'angoisse aigüe » sont caractérisées par un tableau clinique d'anxiété aigüe, dominé par différentes manifestations telles que la dyspnée, l'hyperventilation, l'étourdissement, les tremblements associés à une sensation de peur incontrôlable ou de mort imminente (19). Or, ces symptômes sont absents dans le SFC.

La description du Trouble : Anxiété Généralisée (TAG), semble être un peu plus proche de celle du SFC. Un patient souffrant du TAG présente une fatigabilité quotidienne, des difficultés de concentration et des tensions musculaires (20) tout comme pour le SFC. Cependant, dans le SFC, il n'existe pas d'anxiété permanente ou d'inquiétude vis-à-vis des situations ou d'évènements de la vie, caractéristique essentielle du TAG.

Le SFC doit être par ailleurs différencié de la psychasthénie qui est un trouble névrotique, caractérisée par un dérèglement de la personnalité. A l'asthénie, s'ajoutent une appréhension, une difficulté d'agir, une procrastination et une irrésolution (21). Ces caractéristiques sont toutes absentes en cas de SFC.

5. Comorbidités psychiatriques

Selon les critères de Fukuda (1, 3, 6), pour retenir le diagnostic de SFC, il faut avoir éliminé au préalable, un antécédent ou diagnostic actuel d'épisode dépressif majeur, de trouble bipolaire, de schizophrénie, de démence, de trouble hallucinatoire, d'anorexie essentielle, de boulimie, d'abus d'alcool ou de toute autre substance dans les 2 années précédant le début du syndrome.

Cependant, il a été mis en évidence que la dépression, les troubles bipolaires, les troubles anxieux, la somatisation et les troubles de la personnalité sont fréquemment associés au SFC (18, 22, 23).

En effet, la prévalence vie entière des troubles de l'humeur, en particulier celle des troubles dépressifs majeurs, en présence d'un SFC, est de 50-75%, en comparaison aux autres malades chroniques ou aux sujets sains où la prévalence est plutôt de l'ordre de 25% (18).

C'est à partir de cette constatation, que le SFC a été assimilé pendant longtemps, à une manifestation atypique de dépression (18). Cependant, la dysthymie, tout comme l'anhédonie et la culpabilité, caractéristiques essentielles de l'épisode dépressif majeur, apparaitront lors d'un épisode dépressif majeur secondaire au SFC, mais ne sont pas présents initialement. La prévalence élevée de dépression dans le SFC, pourrait s'expliquer par une réponse émotionnelle à la fatigue chronique, aux changements immunitaires, ainsi qu'aux autres altérations physiologiques, notamment cérébrales.

De plus, la prévalence du trouble panique et du trouble anxieux généralisé est plus élevée chez les personnes présentant un SFC qu'en population générale, que ce soit chez les adultes ou chez les adolescents (1, 24).

De même, la prévalence des troubles de la personnalité est plus élevée chez les personnes présentant un SFC qu'en population générale (1, 22). Même si le névrosisme et l'introversion ont été rapportés comme étant des facteurs de risque de SFC (3), il n'a pas été déterminé si la personnalité sous-jacente est un facteur de risque ou la conséquence de la sévérité ou de la chronicité du SFC. De plus, la durée du SFC pourrait être liée à des mécanismes de « coping » spécifiques. En effet, d'après Brown et al. (2010), les mécanismes de « planification » et d' « acceptation » seraient davantage utilisés que le mécanisme de « désengagement » chez les personnes présentant une durée d'évolution plus longue du SFC (25).

6. Comorbidités somatiques

Les patients présentant un SFC, une fibromyalgie, et un trouble temporo-mandibulaire (inflammation aigüe ou chronique de l'articulation temporo-mandibulaire), partagent des caractéristiques communes comme les myalgies, la fatigue, les troubles du sommeil et la difficulté à maintenir une activité quotidienne à cause de leurs divers symptômes. D'autres symptômes peuvent coexister chez ces patients. Citons par exemple, le syndrome du colon irritable (douleurs et inconfort abdominal), les céphalées de tension chroniques et les cystites interstitielles. Aaron et al. (2000) ont mis en évidence, chez les patients présentant soit un SFC soit une fibromyalgie ou un syndrome temporo-mandibulaire, l'existence de douleurs généralisées, de troubles du sommeil et de la concentration ainsi que des troubles du transit intestinal (26).

Dans certaines études de la fibromyalgie, les points douloureux sont retrouvés chez 50 à 70% des patients présentant un SFC (2).

Les comorbidités entre le SFC et le syndrome du colon irritable ont été identifiés dans un grand nombre d'études et un nombre élevé de symptômes communs ont été rapportés (27).

Il serait intéressant que les futurs travaux de recherche évaluent le retentissement socio-professionnel, les mécanismes potentiels et les comorbidités psychiatriques chez ces patients présentant de nombreux symptômes communs.

7. Physiopathologie

De nombreuses pistes ont été envisagées. L'étiopathogénie du SFC serait probablement d'origine multifactorielle.

7.1 Génétique

Des études de jumelles (3, 28) ont mis en évidence que le SFC pouvait être héréditaire. De plus, un risque significativement plus élevé de SFC a été démontré parmi les descendants de premier, second et troisième degré de personnes atteintes de SFC. Ces résultats confortent l'hypothèse de prédisposition génétique au SFC (29).

En particulier, le SFC serait lié à un polymorphisme de gènes impliqués dans le système mono-aminergique (28). Par exemple, l'allèle L (long) du 5-HTTLPR (polymorphisme fonctionnel au niveau du gène du transporteur de la sérotonine) a été associé à un risque plus élevé de SFC par rapport à l'allèle S (short). Cependant, il est intéressant de noter que dans le cadre du trouble dépressif majeur, c'est l'allèle S qui semble être associé à un sur-risque (30). Le gène de la monoamine oxidase (MAO) et de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) semblent aussi être impliqués (1).

Ont également été identifiés un cluster de gènes bien définis dont les expressions d'ARNm sont significativement différentes chez certains patients, appariés sur l'âge et sur le sexe. Il s'agit du gène codant pour le granzyme dans les lymphocytes T ou dans les Natural Killer

(GZMA), les gènes régulateurs d'énergie (ATP5J2, COX5B et DBI), les sous-unités du protéasome (PMSA3 et PMSA4), la protéine putative inhibitrice de la kinase c (HINT), la GTP ase (ARCH) et les transducteurs de signal et activateurs de la transcription 5A (STAT5A) (31). Plus récemment, Pihur et al. (2011) ont identifié onze autres gènes qui pourraient jouer un rôle clé dans le développement du SFC, et en particulier, le gène WASF3 qui régulerait les cytokines cérébrales impliquées dans les mécanismes de fatigue (32). Certains de ces polymorphismes génétiques ont également été impliqués dans les troubles anxio-depressifs (33, 34). Il n'y aurait donc pas qu'un seul gène impliqué dans le développement du SFC, mais le mécanisme sous-jacent serait polygénique.

7.2 Neuro-imagerie

Les études de neuro-imagerie révèlent des anomalies structurales et fonctionnelles du Système Nerveux Central (SNC) parmi les patients présentant un SFC. Deux cohortes distinctes de patients présentant un SFC ont montré une réduction marquée de la substance grise, comparés aux témoins sains. Cette anomalie serait associée objectivement à la diminution d'activité physique (35). Par ailleurs, le dysfonctionnement du processus d'information a été associé à une augmentation de l'allocation des ressources neurales à cette occasion, démontrée par l'IRM fonctionnelle (36). D'autres études ont détecté plus d'anomalies à l'IRM, de manière significative, dans la substance blanche sous-corticale, comparés aux témoins (37, 38). Des bas débits du flux sanguin régional cérébral ont été mis en évidence (18), notamment au niveau du cortex de l'insula qui contrôle les fonctions viscérales et intègre les informations du système nerveux autonome. D'autres dysfonctionnements ont été retrouvés : une diminution du métabolisme du glucose dans la région du cortex frontal et dans le tronc cérébral, une diminution du nombre ou de l'affinité des récepteurs pour la protéine 5-HT1A dans l'hippocampe, ainsi que pour la protéine transporteuse de la sérotonine dans le gyrus

cingulaire (1). Certain de ses éléments sont communs avec ceux retrouvés dans les troubles dépressifs et certains troubles anxieux.

7.3 Neuro-biologie

L'implication des systèmes glucocorticoïde et sérotoninergique est un point commun entre le SFC et les troubles anxio-dépressifs. Mais, il existerait une différence majeure : les patients présentant un SFC, auraient une « down-régulation » de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec par conséquent un hypocortisolisme. Inversement, dans la dépression, il existerait une « up-régulation » de l'axe hypothalamo-hypophysaire, entrainant un hypercortisolisme (18). En effet, des anomalies de la cortisolémie et une sous-régulation centrale du système glucocorticoïde ont été retrouvées chez les patients souffrant de SFC (1, 18), en possible lien avec une augmentation de la sensibilité ou du nombre de récepteurs de glucocorticoïdes dans le cerveau (1).

7.4 Infections

Le SFC débute souvent de manière brutale avec des symptômes ressemblant très fortement à ceux d'une infection (1). De nombreux microorganismes ont été incriminés comme le Cytomégalovirus, le Parvovirus B19, Brucella, Toxoplasma Gondii, Coxiella Burnetti, les Mycoplasmes, chlamydia pneumoniae, Herpesvirus, Borna Virus, Candida Albicans (1, 3, 39), mais leur lien de pathogénicité avec le SFC n'a pas été démontré à ce jour (39).

Plus récemment, la présence du virus XMRV a été retrouvée dans les cellules sanguines périphériques des patients présentant un SFC (40). Ainsi, les scientifiques avaient suggéré que le XMRV était un facteur contribuant à la pathogenèse du SFC. Cependant, cinq études ultérieures ont échoué à répliquer l'association entre le XMRV et le SFC (41, 42, 43, 44, 45).

Néanmoins, Lo et al. (2010) ont retrouvé des séquences de gène « gag » du virus de la leucémie murine (MLV), chez 32 des 37 patients présentant un SFC (86,5%), comparés à seulement 3 des 44 (6,8%) des volontaires sains. Sept des huit patients « gag-positifs », re-testés 15 ans après, étaient toujours « gag-positifs ». De plus, ces chercheurs ont identifié un groupe génétiquement diversifié de virus MLV. Les séquences « gag » et « env » des patients présentant un SFC étaient plus étroitement liées à celui du retrovirus endogène polytropique de la souris qu'à celui du XMRV. D'autres études sont nécessaires pour déterminer si la même association avec le virus MLV est retrouvée chez les autres groupes de patients présentant un SFC et si ces virus jouent un rôle causal dans le développement du SFC (46).

7.5 Immunité

Différentes anomalies du système immunitaire ont été retrouvés chez les personnes présentant un SFC, comme un taux réduit de cytokines TGF-B1 qui contribuerait aux myalgies (28), un taux augmenté d'IL-6, une diminution de l'activité des Natural Killer (18), une augmentation de l'expression des marqueurs de l'activation au niveau des cellules de la surface des Lymphocytes T, notamment une augmentation du nombre de CD8+ cytotoxiques portant certains marqueurs antigéniques (18), la diminution de certaines sous-classes d'immunoglobulines, la présence de divers anticorps et de complexes immuns circulants, une augmentation du taux de TNFa, TNFb, IL1a, TNFa et TNFb (2). Des données relativement proches ont pu être mises en évidence dans les troubles dépressifs.

Les anomalies de fonctionnement des CD26 et des Natural Killer pourraient être particulièrement associées à des infections survenant lors de l'initiation et/ou la persistance du SFC (47).

Un autre argument en faveur de l'implication du système immunitaire dans la pathogénèse du SFC, repose sur la communication qui existe entre l'axe hypothalamo-hypophysaire et le

système immunitaire via les glucocorticoïdes. Ceux-ci peuvent moduler les réponses immunitaires en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires et par conséquent, favoriser la réponse de type LTH2 (Lymphocytes auxiliaires de type Thymus 2) au lieu de la réponse de type LTH1 (28). Chez les personnes atteintes du SFC, le cortisol est en quantité légèrement inférieure à la normale. Or, il est également appelé « hormone du stress », car il aide l'organisme à faire face aux périodes de contrainte physique ou psychologique (maladie, période d'examen…). Le SFC pourrait donc être dû, en partie, à une réaction inappropriée de l'organisme au stress. Mais nous ne savons pas si cette anomalie hormonale est la cause du SFC ou seulement une de ses conséquences (48). Plusieurs études ont ainsi investigué la réponse immunitaire pendant et après un épisode de stress, sachant que le stress et l'exercice peuvent exacerber de façon substantielle la fatigue chez les patients présentant un SFC. Des doses élevées de déxamethasone chez les personnes ayant un SFC, subissant un stress psychosocial, améliorent la sensibilité des leucocytes circulants. Ceci confirme bien l'existence d'une baisse de cortisol chez les personnes présentant un SFC. Il a également été mis en évidence, une diminution de la production de cytokines stimulées par les lipopolysaccharides, peu de temps après le stress, en comparaison aux témoins (28). Cependant, il n'y a pas de preuve scientifique que ces anomalies immunitaires sont la cause directe de l'apparition d'un SFC (24).

Withehead et al. (49) ont montré en 2002, qu'il existe une altération de la microflore intestinale de ces patients par rapport aux témoins, avec des taux abaissés d'Escherichia Coli, des espèces de Bifidobactérium et une augmentation significative du nombre d'entérocoques. De plus, il existe des preuves suggérant que la microflore intestinale des patients avec un syndrome du colon irritable diffère des individus sains. Ces données pourraient expliquer les comorbidités entre les personnes présentant un SFC et ceux ayant un syndrome du colon irritable (49).

Par ailleurs, un nombre élevé de Candida albicans dans la flore fécale des personnes ayant un SFC pendant la phase aigüe du syndrome, a été récemment rapporté (27).

7.6 Fonction du muscle squelettique

Des études récentes indiquent que la contraction du muscle squelettique est plus faible chez les patients sédentaires comparés aux témoins (1). Des expériences neurophysiologiques suggèrent qu'une des explications probables à ce phénomène repose sur une altération de l'activation de l'aire motrice corticale dans le SNC chez les personnes ayant un SFC (1).

7.7 Homéostasie circulatoire

Plusieurs anomalies ont été mises en évidence : prédominance du fonctionnement du système sympathique dans la modulation du rythme cardiaque et des résistances périphériques pendant le repos et la position debout, hypotension orthostatique et altération du flux sanguin à la suite d'un exercice dynamique dû à la vasoconstriction induite par le système sympathique (1). Ceci pourrait expliquer, en partie, la plus grande fatigabilité que présentent les patients ayant un SFC.

7.8 Facteurs gynécologiques

Une fréquence élevée de troubles gynécologiques a été décrite chez les patientes présentant un SFC en comparaison aux témoins. En effet, les femmes avec un SFC, ont davantage d'antécédents de trouble du cycle utérin, de galactorrrhée, d'endométriose, de fibromes utérins, de syndrome des ovaires polykystiques, de maladies sexuellement transmissibles et d'anomalies du col utérin (13). De plus, la fréquence des hystérectomies est plus élevée chez ces patientes par comparaison aux témoins appariées (50).

Certains auteurs (13) pensent que la fréquence des cycles anovulatoires associés à des menstruations irrégulières et un taux abaissé de progestérone (suggérée par la prévalence

élevée du syndrome des ovaires polykystiques), contribue à un ratio élevé estrogène/progestérone parmi les femmes avec un SFC, ce qui causerait une activation immune chronique. Ces auteurs soulignent l'importance de l'interrogatoire et la mise en évidence de l'ensemble des antécédents gynécologiques de ces femmes. Il serait utile de clarifier les relations chronologiques et physiopathologiques entre ces aspects et le SFC.

7.9 Sensibilisation Centrale

Les douleurs rencontrées au cours d'un SFC, s'expliqueraient par le phénomène de sensibilisation centrale. Il s'agit d'un mécanisme physiopathologique commun aux « syndromes somatiques fonctionnels » (SFC, fibromyalgie, Syndrome du colon irritable…).

Il semble que ce phénomène soit d'origine intrinsèque ou bien dû à une neuroplasticité du système nerveux central secondairement aux stimuli périphériques (51).

Le SFC ferait donc partie des « Syndromes de Sensibilité Centrale », terme introduit en 2000 et faisant référence aux dysfonctionnements des mécanismes anti-nociceptifs centraux (52). Cette sensibilisation centrale pourrait être également à l'origine de la fatigue (52).

Cependant, ce phénomène ne serait pas purement biologique mais il serait influencé par des facteurs psychosociaux interagissant avec d'autres facteurs biologiques et psychologiques.

Le Syndrome de Sensibilité Centrale reposerait donc sur un modèle biopsychosocial (53).

Les facteurs qui pourraient être impliqués dans le déclenchement du phénomène de sensibilité centrale sont les suivants : une prédisposition génétique, un dysfonctionnement du système nerveux autonome, une dysfonction neuroendocrine, des facteurs psychologiques, une infection, une inflammation, un traumatisme physique et divers autres facteurs environnementaux (53).

Il serait utile que d'autres études soient réalisées afin d'améliorer nos connaissances sur ce concept.

8. Retentissement économique et aspects légaux

Les coûts des soins engendrés par le SFC aux Etats-Unis ont été estimés en 2004, à 24 milliards de dollars par an (54).

Malgré la forte prévalence de ce syndrome, seulement 50% de ces patients seraient allés consulter un médecin (55, 56) et il est tout à fait possible que de nombreux cas de SFC puissent être sous-diagnostiqués dans la population active (57).

Le SFC représente aux Etats-Unis, une perte globale annuelle de productivité de 15 200 dollars environ par personne et par an. Cette somme est tout à fait comparable à la perte économique causée par d'autres maladies comme celles liées à des pathologies digestives ou infectieuses. Ces résultats démontrent ainsi, que le SFC fait partie des pathologies chroniques responsables des plus hauts coûts de santé et de charges économiques de la société (24).

En 2010, du fait d'un possible lien entre le SFC et le virus XMRV, de nombreuses banques de sang adoptèrent des mesures pour décourager ou interdire aux patients présentant un SFC, de faire des dons du sang. Les pays ayant adoptés ce genre de mesures étaient le Canada (58), la Nouvelle Zélande (59), l'Australie (60) et les Etats-Unis (61). En novembre 2010, le Royaume-Unis a exclu définitivement le don du sang des patients présentant un SFC, fondé sur le préjudice potentiel qui peut en résulter (62).

Enfin, il est intéressant de savoir que le 12 mai a été désigné comme « Journée internationale de sensibilisation sur le SFC ». Les intervenants scientifiques ont alors l'occasion d'améliorer les connaissances du public sur ce sujet. L'objectif de cette journée est avant tout de souligner la nécessité d'une meilleure compréhension de ce trouble complexe (63).

9. Retentissement professionnel

Un quart des sujets avec le SFC serait sans emploi ou recevrait des compensations de handicap (55).

Plusieurs études ont évalué l'impact du SFC sur l'emploi et la productivité. Une revue de la littérature regroupant les données sur l'emploi provenant de différentes études réalisées entre 1998 et 2001, a mis en évidence que 54% des patients présentant un SFC, sont sans emploi (64).

Tiersky et ses collaborateurs ont observé dans leur étude, 68% de personnes sans emploi (65). La cessation de l'activité professionnelle serait donc fréquente et entraînerait des problèmes financiers (48).

Lorsque les personnes continuent à exercer un travail, l'absentéisme est fréquent et souvent mal toléré par l'employeur car la maladie n'est pas manifeste (48).

Selon l'Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité (INAMI) en Belgique, 10% des patients exerceraient un travail rémunéré à temps plein, 14% exerceraient un travail rémunéré à mi-temps, 76% n'exerceraient aucun travail rémunéré et 54% bénéficieraient d'une indemnité d'incapacité (66).

Cependant, Solomon et ses collaborateurs n'ont mis en évidence aucune différence dans le nombre d'heures passées au travail entre ceux qui présentent un SFC et les témoins appariés. Ils ont supposé que le travail était considéré comme une activité essentielle, les personnes préférant alors sacrifier d'autres activités, jugées moins importantes (67).

Il est intéressant de noter que nous ne disposons d'aucune donnée française sur ce sujet.

10. Traitements pharmacologiques

Aucun traitement médicamenteux n'a démontré de manière claire de bénéfice dans le traitement du SFC.

En effet, les traitements immunologiques, antiviraux et antibiotiques, ont été étudiés dans des essais contrôlés randomisés de haute qualité, chez un grand nombre de patients, ce qui a permis d'obtenir une puissance statistique élevée. Toutes ces études ont échoué à démontrer

leur efficacité dans le traitement du SFC (12). Les probiotiques, comme l'acide lactique, produisant des bactéries régulatrices de la microflore intestinale, ont été récemment suggérés comme étant les agents thérapeutiques du SFC (27). Leur bénéfice potentiel pourrait être lié à leur impact sur l'équilibre des cytokines et leurs propriétés anti-oxydantes (27). Il n'a pas été retrouvé de bénéfice de l'utilisation d'agents anti-hypertenseurs comme la clonidine, de l'utilisation de corticoïdes, d' anticholinergiques ou l'hormone de croissance (6,7 microg/kg/jour sur 12 semaines) (12, 68).

De même, les doses thérapeutiques d'antidépresseurs n'ont pas été réellement efficaces dans le traitement du SFC (18). En particulier, dans un essai contrôlé randomisé, en double aveugle, comparant fluoxétine (20 mg/jour pendant 8 semaines) et placebo, aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les symptômes du SFC (69).

En ce qui concerne les stimulants, le modafinil (200-400 mg/jour pendant 40 jours), stimulant non amphétaminique du SNC, n'as pas eu d'effet sur l'évolution subjective de la fatigue, la qualité de vie, l'humeur, et des résultats contradictoires ont été retrouvés sur les tests cognitifs. Des améliorations significatives ont été mises en évidence avec la déxamphétamine mais, une diminution de l'appétit s'est avérée être un effet secondaire majeur. Un effet significatif sur la fatigue a été retrouvé avec le méthylphénidate (20 mg/jour), un dérivé de l'amphétamine, mais aucun effet n'a été retrouvé sur les douleurs, la santé mentale, la dépression et l'anxiété. Tous ces stimulants pourraient s'avérer efficaces chez certains fatigués chroniques à court terme mais leurs effets à long terme sont très incertains, voire délétères (12).

Une étude récente a montré que le chocolat, riche en polyphénols (45g/jour pendant 8 semaines) pourrait réduire la fatigue ainsi que d'autres fonctions chez les sujets souffrant de SFC, le chocolat étant capable d'augmenter les neurotransmetteurs de type phényl-ethylamine (une monoamine alcaloïde), sérotonine, et anandamide (70).

Des résultats incertains ont été retrouvés avec le NADH (Nicotinamide Adénine Dinucléotides), qui déclenche la production d'énergie via la génération d'ATP (12). Les résultats d'essais contrôlés-randomisés, double aveugle, placebo versus témoins, en cross over avec du NADH (10 mg/jour pendant 4 semaines), indiquent que le NADH pourrait être un traitement adjuvant de la prise en charge du SFC (71). Une autre étude a montré que la prise orale du NADH (20mg/jour) était associée à une diminution de l'anxiété et de la fréquence cardiaque maximale après une épreuve de stress, sans changement par ailleurs des autres variables cliniques et de la performance fonctionnelle globale (72).

11. Traitements non pharmacologiques

La Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC) (73, 74, 75, 76) a fait preuve de résultats encourageants. Une étude récente a montré que plus de 70% des patients ayant reçu 13 à 16 séances de TCC, ont été améliorés en termes de fonctionnement physique et global avec une amélioration soutenue après 6 à 14 mois de suivi (18).

Dans le cadre du traitement du SFC, la TCC se base sur l'explication des hypothèses étiologiques, les changements attendus sur les cognitions, la réalisation et le maintien d'un niveau de base d'activité physique, l'augmentation graduelle de cette activité physique et la planification de la réhabilitation au travail ou la réhabilitation dans d'autres activités personnelles (3). L'hypothèse concernant le mécanisme d'action de la TCC repose sur la perpétuation des symptômes (18). En effet, la prise en charge par TCC est un des moyens thérapeutiques les plus efficaces, même s'il existe par ailleurs, une autre cause sous-jacente associée comme la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque ou un cancer (10). Cependant, bien qu'une méta-analyse de la « Cochrane review » (2008) conclut à une réelle efficacité sur la réduction des symptômes du SFC (75), Malouff et al. (2008), indiquent que

la TCC ne serait seulement que partiellement efficace (77). Un biais de publication pourrait éventuellement expliquer la non concordance de ces résultats.

La Thérapie d'Exercices Gradués (TEG) (73, 74) s'est aussi avérée efficace avec une amélioration après 6 à 14 mois de suivi (18).

Ainsi, la TCC et la TEG sont deux stratégies thérapeutiques qui peuvent être associées (78, 18), afin d'augmenter l'activité physique et d'apprendre les stratégies de « coping » efficaces.

12. Prise en charge médico-sociale

La prise en charge médicale a été définie par l'institut national pour la santé et l'excellence clinique de Grande Bretagne.

Après la suspicion initiale du diagnostic de SFC, il est recommandé d'adresser le patient à un second niveau de soins spécialisés pour la confirmation du diagnostic et la mise en place du traitement (7).

Les médecins spécialistes impliqués dans la prise en charge des patients présentant un SFC, sont avant tout des rhumatologues, des internistes et des psychiatres. Ceux-ci devraient donc bénéficier d'une formation adéquate au préalable. Afin que la prise en charge du SFC se fasse de manière optimale, une coopération entre le généraliste et les spécialistes est fondamentale (24). La prise en charge concomitante par des kinésithérapeutes et des psychologues est fortement recommandée.

D'un point de vue social, un recours à des aides devrait pouvoir être demandé pour les personnes présentant un SFC très invalidant. Les assistantes sociales dans les centres de soins, devraient fournir des informations et des conseils aux patients. Pour éviter tout litige concernant l'obtention d'aides, les assistantes sociales devraient être formées et se familiariser au maximum avec le SFC (7).

Cependant, en France, le SFC ne fait pas partie des affections longue durée, qui donnent droit au remboursement à 100% par la caisse de Sécurité sociale des frais médicaux imputables à la maladie. Par ailleurs, la reconnaissance de l'invalidité est souvent rejetée, car il n'y a pas de lésions visibles et la fatigue chronique isolée n'est pas reconnue officiellement comme invalidante. Elle est attribuée au cas par cas et soumise à l'appréciation du médecin conseil de la Sécurité sociale. De plus, dans la majorité des cas, cette reconnaissance d'invalidité n'est pas souhaitable car les médecins encouragent, dans la mesure du possible, à maintenir les personnes atteintes dans leur activité socio-professionnelle. Afin d'obtenir de l'aide pour les différentes démarches, il est donc conseillé de prendre contact avec une association de malades et/ou l'assistante sociale de l'hôpital, qui pourront être des intermédiaires précieux entre le malade et les organismes d'aide (48).

Les professionnels de santé devraient travailler étroitement avec les assistantes sociales et les services de scolarité, afin d'assurer la compréhension mutuelle des objectifs des personnes atteintes de SFC. La prise en charge devrait être la plus flexible possible, incluant les cours à domicile et les appareils permettant une réadaptation graduelle (7).

13. Association française du Syndrome de Fatigue Chronique

L'Association française du Syndrome de Fatigue Chronique (ASFC), présidée par Mme Françoise Bécavin, est une association loi de 1901 à but non lucratif, créée en 1998 et agréée au niveau national par le Ministère de la Santé, depuis 2010, pour représenter les usagers du système de santé. Dès sa création, cette association a mis l'accent sur la nécessité de nouer des liens étroits avec des médecins hospitaliers et universitaires qui portent un intérêt particulier au SFC et composent son Conseil Scientifique. L' ASFC a un statut national mais possède également des délégations régionales qui accueillent les malades souhaitant obtenir une information.

Ses missions sont les suivantes (79):

- Accueillir et informer les malades et leur entourage sur leur syndrome
- Orienter les malades vers les médecins hospitaliers et universitaires de leur région, afin d'obtenir un diagnostic et une prise en charge
- Participer et encourager grâce aux adhésions et à des donateurs, à des travaux de recherche
- Alerter les pouvoirs publics sur les problèmes rencontrés par les malades pour la reconnaissance de leur maladie
- Donner accès aux adhérents à toutes les informations ou avancées médicales ayant fait l'objet de publications validées, susceptibles de les aider dans leur parcours médical
- Informer et orienter les malades vers les services administratifs compétents pour la prise en charge et la reconnaissance de leur maladie
- Favoriser des échanges ou des partenariats avec des organismes ou associations susceptibles d'aider les malades dans leurs différentes démarches

150 000 personnes seraient concernées par le SFC en France et environ 300 d'entre elles, réparties sur toute la France, adhèrent à l'ASFC.

14. Place du médecin du travail

Pour les personnes faisant partie de la population active, les médecins du travail jouent donc un rôle important (80). Une discussion ouverte devrait donc être engagée entre le médecin du travail et l'employé. Si les craintes d'un employé sont soigneusement étudiées, comprises et abordées, l'aide proposée par les médecins du travail sera d'autant plus appropriée. En effet, lorsque le travail d'un employé est affecté par la fatigue chronique, le médecin du travail est inévitablement impliqué dans les conseils d'aptitude au travail et les aménagements de postes.

Il doit ainsi être en mesure d'apporter une contribution essentielle au processus thérapeutique qui repose également sur la réhabilitation au travail. Il est en particulier nécessaire de faire correspondre les tâches envisagées en matière d'emploi, aux capacités du sujet. Le travail physique intense, les postes à déplacements fréquents ou nécessitant un haut niveau d'attention et de concentration ainsi que les postes engendrant un stress élevé devraient être déconseillés avant la guérison complète (80).

De plus, l'exposition à des agents susceptibles de provoquer eux-mêmes des symptômes ressemblant à ceux du SFC, pourrait être à l'origine d'un facteur de confusion sur la cause ou l'exacerbation des symptômes. Il est donc déconseillé d'exposer les personnes présentant un SFC, à des métaux lourds ou à des solvants (80).

Si l'accès au service de santé au travail est impossible, les médecins référents devraient pouvoir assurer la liaison avec les employeurs directement.

15. Pronostic

La guérison du SFC se définit par la disparition de la fatigue et des autres symptômes associés, la reprise normale du travail et des activités quotidiennes (3).

Le pronostic à long terme du SFC a été peu étudié. Cependant, chez les adultes, une récente revue de 28 études décrivant le pronostic des fatigués chroniques et de ceux présentant un SFC, rapporte une amélioration médiane de 40% avec des délais très variables (jusqu'à plus de 10 ans), sur 14 études incluant les sujets avec les critères du SFC (81). Chez les enfants et les adolescents, le pronostic du SFC semble être meilleur avec une récupération complète ou partielle chez 60 à 80% des patients (1).

Être membre d'un groupe d'auto-entraide, tirer des bénéfices de son trouble, réclamer une prestation d'invalidité, présenter un faible sens du contrôle ainsi qu'une forte focalisation sur

ses symptômes et une passivité, sont des facteurs de mauvais pronostic (nous ne disposons pas de données sur les personnes pouvant être hyperactives) (3).

Aucune corrélation significative n'a été démontrée entre l'existence de troubles psychiatriques associés et l'évolution du SFC (82). Néanmoins, l'utilisation de mécanismes de « coping » spécifiques, semble être liée à la progression de ce syndrome.

Une étude longitudinale de 14 ans, menée sur des personnes présentant un SFC, a mis en évidence le fait que les taux de mortalité (toutes causes confondues) et de suicides des individus n'étaient statistiquement pas différents des Standardized Mortality Ratio (SMR) (83).

Malgré ses limites méthodologiques, une étude rétrospective chez les personnes présentant un SFC, a suggéré que les principales causes de décès étaient l'insuffisance cardiaque, le suicide et le cancer (84).

16. Conclusion de la revue de la littérature

Le Syndrome de Fatigue Chronique (SFC) est un trouble caractérisé par une fatigue persistante et récurrente, majoré par l'exercice physique et mental, associée à des troubles cognitifs et des douleurs musculo-squelettiques diffuses. Malgré l'existence de similarités avec les troubles anxio-dépressifs, le SFC semble être une entité à part entière et l'étiologie de ce syndrome est probablement d'origine multifactorielle. L'impact économique du SFC est important . Le retentissement professionnel a été mis en évidence par la majorité des études réalisées dans les pays Anglo-Saxons et en Belgique. Cependant, aucune étude sur le retentissement professionnel et particulièrement, sur la qualité et la quantité du travail fourni, n'a été réalisée en France jusqu'à présent.

III ETUDE

A. INTRODUCTION

Alors qu'un retentissement du SFC sur l'activité professionnelle a été mis en évidence par la majorité des études réalisées dans les pays Anglo-Saxons et en Belgique, aucune étude ne s'est intéressée au retentissement professionnel du SFC en population française. Par ailleurs, nous ne disposons d'aucune donnée sur l'impact professionnel en termes de qualité et de quantité du travail fourni.

B. OBJECTIFS

La présente étude a pour objectif principal d'analyser le retentissement professionnel du SFC dans un échantillon de sujets français.

C. MATERIELS ET METHODES

Notre étude a pu être réalisée grâce à l'aide de Mme Françoise Bécavin, présidente de l'Association française du Syndrome de Fatigue Chronique (ASFC), et grâce aux membres de cette association, qui ont volontairement accepté de participer à cette étude.

Il s'agit d' une enquête transversale, qui a été effectuée à l'aide d'auto-questionnaires anonymes, envoyés aux adhérents de l'ASFC en mai 2012. Sur les 300 personnes sollicitées, 57 (19%) personnes ont accepté de participer à notre étude.

L'auto-questionnaire « Enquête sur l'insertion professionnelle des personnes atteintes du Syndrome de Fatigue Chronique » élaboré par nous-même, comporte deux pages et est divisé en quatre parties :

- La première partie documente les caractéristiques socio-démographiques : l'âge, le sexe et la situation professionnelle actuelle.
- La deuxième partie vise uniquement les personnes ayant une activité professionnelle actuelle. Elle évalue si le SFC a un retentissement sur la qualité et la quantité de travail fourni.
- La troisième partie s'intéresse aux sujets qui ne travaillent pas et qui recherchent un emploi. Le but est de savoir si le SFC entraîne une difficulté à trouver un travail.
- La dernière partie permet d'évaluer, parmi les personnes ne travaillant pas et ne cherchant pas d'emploi (non retraités), si le SFC est à l'origine de l'impossibilité de rechercher un travail.

D. RESULTATS

1. Données socio-démographiques

1.1 Sexe

50 femmes (88%) et 6 hommes (10,5%) ont participé à l'enquête.

1 personne a omis de répondre à la question (1,5 %).

1.2 Âge

L'âge moyen est de 49,8 ans (6,6).

36 (63%) des participants ont plus de 50 ans, 12 (21%) ont entre 40 et 50 ans, 7 (12%) ont entre 20 et 40 ans et une seule personne a moins de 20 ans (2%). Nous notons qu'une personne n'a pas indiqué son âge (2%).

2. Situation professionnelle actuelle

26 (46%) des participants ont une activité professionnelle actuelle. 13 (23%) ne travaillent pas et ne recherchent pas d'emploi, 6 (10%) ne travaillent pas et sont à la recherche d'un emploi et 12 (21%) sont retraités. Ainsi, seules 58% des personnes en âge de travailler, ont une activité professionnelle actuelle.

3. Sous-groupe des patients ayant une activité professionnelle actuelle

3.1 Domaines d'activité

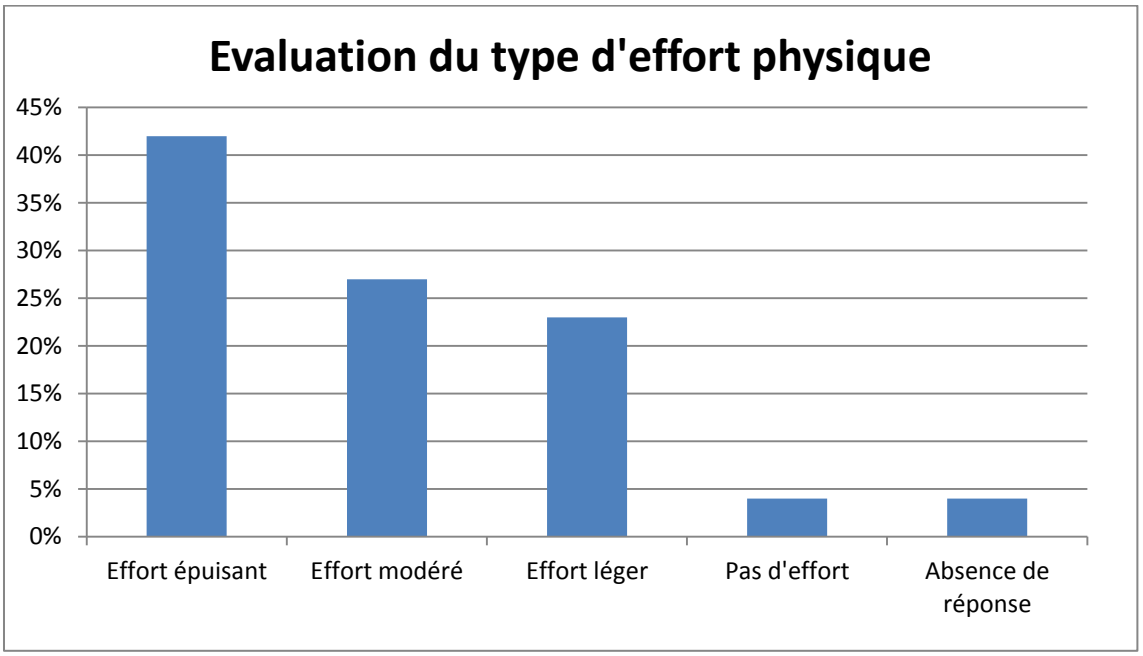
26 (46%) personnes ont une activité professionnelle actuelle. Voici ci-dessous leur répartition selon les groupes et catégories socio-professionnelles de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques :

- 9 employés: 5 employés de l'administration, 2 employés de commerce, 2 personnels de services directs aux particuliers
- 9 professions intermédiaires : 3 professeurs des écoles, 1 technicien/ informaticien, 5 professions de santé et du travail social
- 3 cadres
- 1 artisan (travaux bureautiques indépendants)

Une personne est encore au lycée et 3 personnes ont omis de répondre à cette question.

3.2 Evaluation des efforts physiques au cours d'une journée de travail typique

Figure n° 1 : Effort physique au cours d'une journée de travail typique



Après analyse des questionnaires, l'effort est jugé épuisant par une majorité de personnes travaillant dans l'enseignement, la santé et l' action sociale (infirmières, aides soignantes, éducatrice jeunes enfants), le commerce et les services aux particuliers. En effet, ces postes de travail nécessitent majoritairement, une bonne endurance physique avec des capacités d'attention et de vigilance qui peuvent être accrues. Or, ces qualités sont altérées chez les personnes ayant un SFC. De plus, la présence de céphalées associées à des myalgies ou des polyarthralgies, sont à l'origine d'un handicap qui majore l'effort à fournir, notamment pour les personnes travaillant au contact d'enfants, de malade ou de clients.

Inversement, l'effort est jugé léger chez les personnes travaillant dans l'informatique, la bureautique et la recherche. Effectivement, ces professions ne nécessitent pas d'effort physique excessif avec une nécessité de vigilance accrue. A ces postes, les personnes restent majoritairement assises pendant la durée de leur travail. Ainsi, les malades qui présentent

initialement une fatigue, associée à des myalgies ou des polyarthralgies, se fatigueront moins et par conséquent, jugeront le travail à fournir beaucoup moindre.

L'intensité de l'effort coïncide donc avec le poste de travail occupé.

3.3 Mode de travail

Parmi les 26 personnes ayant un emploi, 70% ne travaillent pas à temps plein contre 27% à temps plein. A noter que la lycéenne n'a pas répondu à cette question, étant donné la spécificité de son statut. Elle avait néanmoins précisé qu'elle suivait une partie des cours à domicile, par l'intermédiaire du Centre National d'Enseignement à Distance (CNED).

3.4 Limitation de la quantité de travail fourni au cours d'une journée de travail typique

81% des personnes répondent que le SFC limite d'une manière significative la quantité de travail qu'ils peuvent fournir et 19% pensent que le SFC ne limite que modérément la quantité de travail à fournir.

3.5 Intérêt d'une adaptation du poste de travail

85% des personnes ayant un emploi, souhaiteraient avoir une adaptation de leur poste de travail. Les 15% restant ont déjà bénéficié d'une adaptation de leur poste auparavant (pour la lycéenne, il s'agissait d'un aménagement de l'emploi du temps : 2 matières suivies via le CNED au domicile).

Les adaptations les plus fréquemment envisagées sont l'aménagement du poste ou du temps de travail : 46% des souhaits.

Le changement complet de poste de travail est beaucoup moins envisagé (11,5%). Il était avant tout souhaité par les auxiliaires de vie et les assistantes maternelles, professions nécessitant une bonne condition physique et de l'endurance. Les personnes restantes (27,5%) souhaiteraient soit un aménagement concomitant du poste et du temps de travail ou une des trois adaptations de poste au choix.

3.6 Le SFC entrave-t-il le déroulement de la carrière professionnelle ?

70% des personnes considèrent que le SFC entrave beaucoup le déroulement de leur carrière, 11,5% considèrent que le SFC entrave modérément le déroulement du travail et 11,5% considèrent que ce trouble ne l'entrave qu'un peu. Seules 2 (7%) personnes pensent que leur carrière n'est pas du tout entravée.

3.7 Jours de congés maladie imputables au SFC ces 12 derniers mois

70% des personnes ont pris un congé maladie imputable au SFC ces 12 derniers mois, et 30% n'en ont pris aucun.

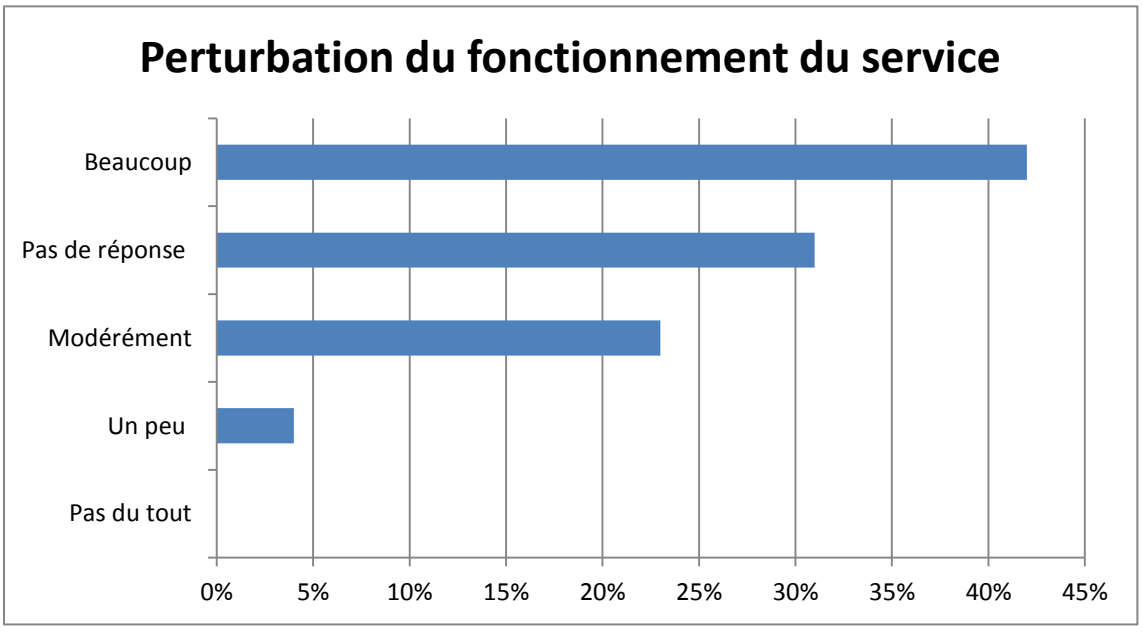
Les durées des congés sont variables. Sur 18 personnes ayant pris un congé maladie, 6 (33,3%) ont pris plus de six mois d'arrêt, 6 (33,3%) personnes ont pris moins d'un mois d'arrêt, 4 (22,2%) personnes ont pris plus de trois mois d'arrêt et 2 (11,2%) personnes ont pris plus d'un mois d'arrêt.

3.8 Retentissement sur le fonctionnement du service

Nous voyons sur le graphique ci-dessous, que le fonctionnement du service sur le lieu du travail est considéré comme « beaucoup » perturbé pour 42% des personnes. Seules 4% estiment que le SFC ne l'entrave que très peu.

Il est probable qu'une partie des personnes n'ayant pas répondu à la question sur le retentissement sur le fonctionnement du service, travaille de manière indépendante ou ne dépend pas d'un service particulier.

Figure n° 2 : Perturbation du fonctionnement du service



3.9 Place du médecin du Travail

62% des personnes ont mis au courant leur médecin du travail, de l'existence de leur trouble. 31% ne l'en ont pas informé, 7% n'ont pas répondu à cette question.

4. Sous-groupe des patients sans activité professionnelle

6 personnes (10%) sont sans activité et recherchent un emploi. Elles ont répondu unanimement que le SFC est la cause de leur difficulté à trouver un emploi. 13 (23%) sont sans activité et ne recherchent pas d'emploi.

92% des personnes sans activité et ne recherchant pas d'emploi, répondent que le SFC ne leur permet plus d'envisager de chercher un travail (1 personne a omis de répondre à cette question).

E. DISCUSSION

Cette étude nous permet avant tout, de mettre en lumière le retentissement professionnel du SFC, trouble encore non reconnu en France.

Les résultats sont en accord avec la littérature concernant la prédominance féminine et l'âge (1, 3, 13).

Nous remarquons que les personnes présentant un SFC, ont majoritairement un emploi en cours (58% des personnes en âge de travailler). Ceci va à l'encontre de la plupart des études antérieures, qui indiquent qu'il existe entre 54 et 76% de personnes ayant un SFC, sans emploi rémunéré (64, 65, 66). Nos chiffres sont ainsi beaucoup moins inquiétants. Nous soulevons ici deux hypothèses sur cette constatation. Soit ces personnes présentent un faible stade de gravité du SFC rendant encore possible l'activité professionnelle, ou bien, pour des raisons économiques, les personnes se maintiennent dans l'emploi, malgré leurs difficultés, car elles jugent le travail trop important pour pouvoir le sacrifier. Cette dernière explication est probablement la principale et conforte ce que Solomon et ses collaborateurs avaient mis en évidence en 2003 (67).

Cependant, malgré ces résultats, le caractère invalidant du SFC est clairement mis en évidence, car les malades présentent régulièrement, en plus de l'asthénie, divers autres symptômes : céphalées, myalgies et polyarthralgies. Cette symptomatologie a donc des conséquences sur la réalisation de leur travail.

Nous savons que la durée moyenne d'une journée de travail dans la population générale, en France métropolitaine, est de 7H55, et que le nombre d'heures travaillées pour une semaine « normale de travail » est de 39H24 (85). Nous pouvons supposer que ces chiffres sont probablement bien supérieurs au temps de travail effectué par 70% de nos malades qui disent ne travailler qu'à temps partiel. Par conséquent, du fait d'un nombre total d'heures travaillées diminué par rapport à la population générale, la quantité du travail fourni est impactée. D'ailleurs, nous voyons que 81% des personnes ayant un SFC, estiment leur quantité de travail fourni « beaucoup » affecté.

Par ailleurs, nous pouvons penser qu'il existe, du fait de la symptomatologie variée, une baisse de la motivation, entraînant également un impact sur la qualité et la quantité du travail fourni. Il n'est pas donc pas surprenant que 70% des personnes estiment que l'effort à fournir au travail est « épuisant ». Ceci explique également pourquoi le SFC entrave la carrière professionnelle pour 70% de ces personnes. Nous pouvons supposer que la capacité des malades à donner le meilleur d'eux-mêmes au travail est altérée par rapport à la population générale, qui ne présente pas ou moins régulièrement, de céphalées, de polyarthralgies, de myalgies, de troubles de la mémoire, hormis les personnes présentant d'autres pathologies particulières. D'autre part, les personnes ayant un SFC, nécessitent régulièrement des arrêts de travail qui entraînent aussi une diminution de la quantité du travail fourni. Effectivement, les arrêts de travail sont relativement prolongés : 70% des personnes ont pris un congé maladie imputable au SFC, ces 12 derniers mois, avec une moyenne de plus de 2 mois d'arrêt. Or, la moyenne nationale de salariés ayant recours à un arrêt maladie au moins une fois dans l'année

est de 23% (86), et selon Alma Consulting Group, le nombre moyen de jours d'absence en 2011 en France est de 14 jours par an et par salarié (87). En comparaison aux données de la population générale, nos résultats soulignent bien le caractère invalidant du SFC et son retentissement professionnel.

Ainsi, la détérioration de la qualité et la quantité de travail chez les personnes ayant un SFC, comme nous venons de le voir (difficultés de la réalisation des tâches, temps de travail raccourcis…) justifient pourquoi le fonctionnement du service est perturbé.

En termes de prévention contre la désinsertion professionnelle, nous nous sommes intéressés à d'éventuelles possibilités d'adaptation du poste de travail. En France, l'inaptitude au travail concerne chaque année plus d'un million de salariés dont les postes sont aménagés suivant les avis des médecins du travail (88). Sachant que la France présente 23 millions de salariés (89), nous pouvons estimer à plus de 4% le nombre de salariés bénéficiant d'un aménagement du poste de travail chaque année. Or parmi ces aménagements, il est plus que probable qu'il n'y en ait eu aucun pour les personnes présentant un SFC, puisque ce trouble n'est pas reconnu dans notre pays. Pourtant, notre étude met en évidence que 85% des personnes souhaitent une aide à l'adaptation du poste de travail. Ce résultat est ainsi un argument supplémentaire en faveur des difficultés au travail, présentées par les personnes ayant un SFC. Celles-ci devraient donc pouvoir bénéficier d' un poste adapté à leur symptomatologie, c'est-à-dire, un poste ne nécessitant pas d'efforts soutenus de concentration, de vigilance ou de stress, en limitant au maximum la mobilité professionnelle. Il est intéressant de noter que dans notre étude, le changement de poste a été beaucoup moins souvent envisagé (souhaité uniquement pour les professions les plus endurantes), probablement car les personnes sont attachées à leur poste de travail.

De plus, nous remarquons que la majorité des personnes a informé son médecin du travail (ceux n'ayant pas répondu à cette question, n'ont probablement pas de médecin du travail). Nous pouvons ainsi supposer que les malades espèrent être reconnus et aidés par leur médecin du travail car il représente le pilier fondamental dans l'aide au maintien dans l'emploi dans des conditions adaptées à chacun.

Bien entendu, notre enquête présente plusieurs limites. Premièrement, toutes les réponses recueillies dans notre enquête ne sont bien évidemment que subjectives et déclaratives. La seconde limite est celle du faible effectif et de la non-représentativité de notre échantillon; puisque seules 57 réponses ont été obtenues parmi les 300 personnes adhérentes à l'AFSFC qui ont été sollicitées. Troisièmement, il est probable que les patients sollicités soient non représentatifs de l'ensemble des patients présentant un SFC, car ceux-ci ont été recrutés via une association. Nous ne disposons par ailleurs, d'aucun groupe contrôle qui nous permettrait de comparer nos résultats à ceux des sujets sains appariés sur l'âge et le sexe. Enfin, nous n'avons aucune idée sur les comorbidités de nos participants, or, celles-ci peuvent influencer les réponses à nos questions.

F. CONLUSION DE L'ETUDE

Notre étude réalisée sur un petit échantillon de 57 personnes issues de l'AFSFC, met en évidence le retentissement professionnel, en France, du SFC. Ce travail n'avait pas encore été réalisé jusqu'à ce jour au sein d' un échantillon de sujets vivants en France. Nous voyons que le SFC est à l'origine d'un impact sur la quantité et la qualité du travail fourni, la présence de difficultés au travail à temps plein, des congés maladies prolongées avec par conséquent une perturbation du fonctionnement de leur service et, sur le plan personnel, une limitation dans l'évolution de leur carrière professionnelle.

IV CONCLUSION DE LA THESE

Le Syndrome de Fatigue Chronique reste un trouble controversé, notamment en France, et de ce fait, un diagnostic d'élimination. Son étiologie n'est pas encore clairement identifiée, le SFC ayant été longtemps assimilé à un trouble névrotique ou anxio-dépressif. Néanmoins, le SFC apparaît comme un syndrome à part entière du fait de symptômes bien spécifiques : adénopathies douloureuses, irritation de gorge, fatigue généralisée d'une durée supérieure à 24 heures après un exercice physique. Le traitement du Syndrome de Fatigue Chronique relève d'une prise en charge multidisciplinaire. A ce jour, il n'existe pas de traitement curatif pour les patients présentant un SFC, bien que de nouvelles perspectives se profilent. La Thérapie Cognitivo-Comportementale et la Thérapie d'Exercices Gradués auraient un effet bénéfique. Le SFC a un fort impact économique et professionnel d'après la plupart des études Anglo-Saxonnes. Cependant, aucune étude n'a été réalisée sur une population française.

Malgré ses nombreuses limites, notre étude réalisée sur un petit échantillon de 57 patients issus de l'Association française du Syndrome de Fatigue Chronique, souligne le retentissement professionnel du SFC. Il serait utile que cet aspect soit confirmé par d'autres travaux, puis pris en compte, afin de faciliter son repérage et sa prise en charge en amont.

Références bibliographiques

[1] Wyller VB. The chronic fatigue syndrome-an update. *Acta Neurol Scand*, 2007, 115 (suppl.187), 7-14.

[2] Rouillon F, Delhommeau G, Vinceneux P. *Le syndrome de fatigue chronique*, Paris, Masson, 1996.Prins JB, Van der Meer JWM, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet*, 2006, 367, 346-55.

[3] Prins JB, Van der Meer JWM, Bleijenberg G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet*, 2006, 367, 346-55.

[4] Orth, JP. *La fatigue au quotidien*. Sante Edition Odile Jacob, 1993, 103-115.

[5] Clark C, Buchwald D, MacIntyre A et al. Chronic fatigue syndrome: a step towards agreement. *Lancet*, 2002 Jan, 12, 359(9301), 97-8.

[6] Fukuda K, Straus SE, Hickie I et al. The Chronic Fatigue Syndrome: a Comprehensive Approach to its definition and study. *Ann Intern Med*, 1994, 121, 953-959.

[7] NICE clinical guideline 53 - Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy) (2007).
Disponible sur http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11824/36193/36193.pdf

[8] Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE et al. A report-chronic fatigue syndrome : guidelines for research. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1991, 84, 118-121.

[9] Carruthers BM, van de Sande MI. Encéphalomyélite myalgique / syndrome de fatigue chronic : Définition clinique et lignes directrices à l'intention des médecins. *Abrégé du consensus canadien*, 2008.
Disponible sur http://www.aqem.org/includes/documents/AbrFinMars08.pdf

[10] Harvey SB, Wessely S. Chronic fatigue syndrome: identifying zebras amongst the horses. *BMC medicine*, 2009, 7, 58.

[11] Wojcik W, Armstrong D, Kanaan R. Chronic fatigue syndrome: labels, meanings and consequences. *J Psychosom Research, 2011*, 70, 500-504.

[12] Van Houdenhove B, Pae CU, Luyten P. Chronic fatigue syndrome: is there a role for non-antidepressant pharmacotherapy? *Expert Opinion*, 2010, 11(2), 215-223.

[13] Boneva RS, Maloney EM, Lin JM et al. Gynecological History in Chronic Fatigue Syndrome: a Population-Based Case-Control Study. *Journal of women's health*, 2011, 20, 1.

[14] Chronic Fatigue Syndrome Basic Facts. Centers for disease control and prevention. Mai 2006.

[15] Bhui KS, Dinos S, Ashby D et al. Chronic Fatigue Syndrome in an ethnically diverse population: the influence of psychosocial adversity and physical inactivity. *BMC medicine*, 2011, 9, 26.

[16] Constant EI, Adam S, Gillain B et al. Cognitive deficits in patients with chronic fatigue syndrome compared to those with major depressive disorder and healthy controls. *Clinical Neurology Neurosurgery*, 2011, 113, 295-302.

[17] Cockshell SJ, Mathias JL. Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychol Med*, 2010, 40(8), 1253-67

[18] Afari N, Buchwald D. Chronic Fatigue Syndrome: a review. *Am J Psychiatry*, 2003, 160, 221-236.

[19] Christophe André, *Faire face au trouble panique : almanach*, Paris, Éd. scientifiques L & C, 2008.

[20] Chatillon O, Galvao F. *Pyschiatrie, Pédopsychiatrie, Médecine KB*, VG, mars 2011.

[21] Pierre Janet, Serge Nicolas. *Les obsessions et la psychasthénie*, Tome 1, Analyse des symptômes, Volume 1, Encyclopédie psychologique, L'hartmann, 2005.

[22] Goodwin L, White PD, Hotopf M et al. Psychopathlology and Physical Activity as Predictors of Chronic Fatigue Syndrome in the 1958 British Birth Cohort: A Replication Study of the 1946 and 1970 Birth Cohorts. *Ann Epidemiol*, 2011, 21 (5), 343-350.
[23] McIntire RS, Konarski JZ, Soczynska JK et al. Medical comorbidity in bipolar disorder: implications for functional outcomes and health service utilization. *Psychiat Serv*, 2006, 57(8), 1140-4.
[24] Avellaneda Fernandez A, Perez Martin A, Izquierdo Martinez M and al. Chronic fatigue syndrome : aetiology, diagnosis and treatment. *BMC psychiatry*, 2009, 9, S1.
[25] Brown MM, Brown AA, Jason LA. Ilness duration and coping style in chronic fatigue syndrome. *Psychol Rep*, 2010, 106 (2), 383-393
[26] Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping Conditions among Patients With Chronic Fatigue Syndrome, Fibromyalgia and Temporomandibular Disorder. *Arch Intern Med*, 2000, 160, 221-227.
[27] Sullivan A, Nord CE, Evengard B. Effect of supplement with lactic-acid producing bacteria on fatigue and physical activity in patients with chronic fatigue syndrome. *Nutrition Journal*, 2009, 8, 4.
[28] Cho HJ, Skowera A, Cleare A et al. Chronic fatigue syndrome: an update focusing on phenomenology and pathophysiology. *Current Opinion in Psychiatry*, 2006, 19, 67-73.
[29] Albright F, Light K, Light A et al. Evidence for a heritable predisposition to Chronic Fatigue Syndrome. *BMC Neurology*, 2011, 11, 62.
[30] Narita M, Nishigami N, Narita N. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochemical and Biophysical Research communications*, 2003, 311, 264-266.
[31] Saiki T, Kawai T, Morita K et al. Identification of Marker Genes for Differential Diagnosis of Chronic Fatigue Syndrome. *Mol Med, 2008,* 14(9-10)599-607.
[32] Pihur V, Datta So, Datta SU. Meta analysis of chronic fatigue syndrome through integration of clinical, gene expression, SNP and proteomic data. *Bioinformation*, 2011, 6(3), 120-124
[33] Henningsen K, Palmfeldt J, Christiansen S et al. Hippocampal biomarkers of susceptibility and resilience to stress in a rat model of depression. *Mol Cell Proteomics*, 2012
[34] Barbier E, Wang JB. Anti-depressant and anxiolytic like behaviors in PKCI/HINT1 knock out mice associated with elevated plasma corticosterone level. *BMC Neurosci*, 2009, 10, 132.
[35] de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G et al. Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage*, 2005, 26, 777-781.
[36] Lange G, Steffner TJ, Cook DB et al. Objective evidence of cognitive complaints in Chronic Fatigue Syndrome: A BOLD fMRI study of verbal working memory. *Neuroimage*, 2005, 26, 513-524.
[37] Natelson BH, Cohen JM, Brasloff I et al. A controlled study of brain magnectic resonance imaging in patients with fatiguing illnesses. *J Neurol Sci*, 1993, 120, 213-217.
[38] Lange G, Deluca J, Maldijian JA et al. Brain MRI abnormalities exist in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Sci*, 1999, 171, 3-7.
[39] Morinet F, Corruble E. Chronic Fatigue Syndrome and viral infections. *In Tech* publisher, in press.
[40] Lombardi VC, Ruschetti FW, Das Gupta J et al. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science*, 2009, 326(5952), 585-9.
[41] Van Kuppeveld FJM, De Jong AS, Lanke KH et al. Prevalence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in patients with chronic fatigue syndrome in the Netherlands: retrospective analysis of samples from an established cohort. *BMJ*, 2010, 340, c1018.

[42] Satterfield BC, Garcia RA, Jia H et al. Serologic and PCR testing of persons with chronic fatigue syndrome in the United States shows no association with xenotropic or polytropic murine leukemia virus-related viruses. *Retrovirology*, 2011, 8, 12.
[43] Furuta RA, Miyazawa T, Sugiyama T et al. No association of xenotropic murine leukemia virus-related virus with prostate cancer or chronic fatigue syndrome in Japan. *Retrovirology*, 2011, 8, 20.
[44] Groom HCT, Boucherit VC, Makinson K et al. Absence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in UK patients with chronic fatigue syndrome. *Retrovirology*, 2010, 7, 10.
[45] Switzer WM, Jia H, Hohn O et al. Absence of evidence of Xenotropic Murine Leukemia Virus-related virus infection I persons with Chronic Fatigue Syndrome and healthy controls in the United States. *Retrovirology*, 2010, 7, 57.
[46] Lo SC, Pripuzova N, Li B et al. Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *PNAS*, 2010, volume 107, 36.
[47] Fletcher MA, Zeng XR, Maher K et al. Biomarkers in Chronic Fatigue Syndrome: Evaluation of Natural Killer, Cell function and Dipeptidyl Peptidase IV/CD26. *Plos One*, 2010, volume 5, issue 5.
[48] Le syndrome de fatigue chronique. Encyclopédie Orphanet Grand Public. (2008) Disponible sur https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/FatigueChronique-FRfrPub790.pdf
[49] Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology*, 2002, 122(4), 1140-56.
[50] Reyes M, Dobbins JG, Mawle AC et al. Risk Factors for CFS : a Case Control Study. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, 1996, vol2, 17-33.
[51] Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a unified concept for fibromyalgia and other similar maladies. *Journal of India Rheumatism Association*, 2000, 8(1), 27-33.
[52] Yunus MB. Role of central sensitization in symptoms beyond muscle pain, and the evaluation of a patient with widespread pain, *Best Practice and Research Clinical Rheumatology*, 2007, 21, 3, 481-497.
[53] Yunus MB. Fibromyalgia and Overlapping Disorders: The unifying Concept of Central Sensitivity Syndromes. *Semin Arthritis Rheum*, 2007, 36, 339-356.
[54] Jason LA, Benton MC, Valentine L et al. The economic impact of ME/CFS: individual and societal costs. *Dyn Med*, 2008,7, 6
[55] Nater UM, Jones JF, Lin JM et al. Personality features and personality Disorders in Chronic Fatigue Syndrome: A population-Based Study. *Psychother Psychosom*, 2010, 79, 312-318.
[56] Jason LA, Richman JA, Rademaker AW et al. A community-Based Study of Chronic Fatigue Syndrome. *Arch Intern Med 1999*, 159, 2129-2137.
[57] Huibers MJH, Kant IJ, Swaen GMH et al. (2004) Prevalence of chronic fatigue syndrome-like caseness in the working population : results from the Maastricht cohort study. *Occup Environ Med*, 2004, 61, 464-466.
[58] No blood from chronic fatigue donors: agency. CBC. 07/04/2010. Disponible sur http://www.cbc.ca/news/health/story/2010/04/07/blood-donations-chronic-fatigue-virus.html
[59] Atkinson, K (21/05/2010). Chronic Fatigue Set To Disqualify Blood Donors. Disponible sur http://www.voxy.co.nz/national/chronic-fatigue-set-disqualify-blood-donors/5/45805
[60] Blood service updates CFS donor policy. Australian Red Cross Blood Service. 23/04/2004. Disponible sur http://www.donateblood.com.au/media-centre/latest-national-news/blood-service-updates-cfs-donor-policy

[61] Recommendation on Chronic Fatigue Syndrome and Blood Donation. American Association of Blood Banks. Disponible sur http://www.aabb.org/pressroom/Pages/cfsrecommendation.aspx
[62] NHS Blood and Transplant. 05/11/2010. ME/CFS sufferers permanently deferred from giving blood. Disponible sur http://www.epolitix.com/members/member-press/member-press-details/newsarticle/mecfs-sufferers-permanently-deferred-from-giving-blood/sites/nhs-blood-and-transplant/
[63] Lee, Nancy. Dr Nancy Lee on International Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Awareness Day. U.S Departement of health and Human Services. Disponible sur http://www.hhs.gov/advcomcfs/cfsac-cfsa-day.html
[64] Ross SD, Estok RP, Frame D et al. Disability and chronic fatigue syndrome: a focus on function. *Arch Intern Med* 164, 2004, (10), 1098-107.
[65] Tiersky L.A., DeLuca J, Hill N et al. Longitudinal Assessment of Neuropsychological Funtioning, Psychiatric Status, Functional Disability and Employment Status in Chronic Fatigue Syndrome. *Applied Neuropsychology*, 2001, 8, 1, 41-50.
[66] Exposés thématiques-*Les centres de référence du syndrome de fatigue chronique*. Disponible sur http://www.inami.fgov.be/information/fr/studies/study31/pdf/study31.pdf
[67] Solomon L, Nisenbaum R, Reyes M et al. Functional status of persons with chronic fatigue syndrome in the Wichita, Kansas population. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2003, I, 48.
[68] Moorkens G, Wynants H, Abs R. Effect of growth hormone treatment in patients with chronic fatigue syndrome: a preliminary study. *Growth Horm IGF Res*, 1998, Suppl B, 131-3.
[69] Vercoulen JH, Swanink CM, Zitman FG et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet*, 1996, 374 (9005), 858-61.
[70] Sathyapalan T, Beckett S, Rigby AS et al. High cocoa polyphenol rich chocolate may reduce the burden of the symptoms in chronic fatigue syndrome. *Nutrition Journal*, 2010, 9, 55.
[71] Forsyth LM, Preuss HG. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Annals of allergy, asthma, and immunology*, 1999, 82.
[72] Alegre J, Roses JM, Javierre C et al. Nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) in patients with chronic fatigue syndrome. *Rev Clin Esp*, 2010, 210(6),284-8.
[73] White PD, Goldsmith KA, Johnson AL et al. Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behavior therapy, graded exercise therapy and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomized trial. *Lancet*, 2011, 377(9768), 823-836.
[74] Chambers D, Bagnal AM, Hempel S et al. Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an update systematic review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2006, 99, 506-520.
[75] Price JR, Mitchell E, Tidy E et al. Cognitive bahaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. Price, Johnatan R. ed. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, (3)
[76] Deale A, Chalder T, Marks I et al. Cognitive Behavior Therapy for Chronic Fatigue Syndrome : A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*, 1997, 154, 408-414.
[77] Malouff JM, Thorsteinsson EB, Rooke SE et al. Efficacy of cognitive behavioral therapy for chronic fatigue syndrome : A meta-analyis. *Clinical Psychology Review*, 2008, 28, 736-745.
[78] Hooper M. Myalgic Encephalomyelitis: a review with emphasis on key findings in biomedical research. *J Clin Pathol*, 2007, 60, 466-471
[79] Site web de l' Association Française du Syndrome de Fatigue Chronique. Disponible sur http://www.asso-sfc.org/asfc-agenda.php
[80] Mounstephen A, Sharpe M. Chronic fatigue syndrome and occupational health. *Occup Med*, 1997, 47, 217-227.

[81] Cairns R, Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med* (Lond); 2005, 55(1), 20-31.
[82] Matsuda Y, Matsui T, Kataoka K. A two year follow up study of chronic fatigue syndrome comorbid with psychiatric disorders. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 2009, 63, 365-373.
[83] Smith WR, Noonan C, Buchwald D. Mortality in a cohort of chronically fatigued patients. *Psychological Medicine*, 2006, 36 (9), 1301-6.
[84] Jason LA, Corradi K, Gress S et al. Cause of death among patients with chronic fatigue syndrome. *Health care for women international, 2006,* 27 (7), 615-26.
[85] Insee, enquêtes Emploi du 1er au 4ème trimestre 2007. Disponible sur http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATnon03259
[86] Le point.fr publié le 14/08/2012. Disponible sur http://www.lepoint.fr/economie/arret-maladie-le-palmares-par-departement-14-08-2012-1495993_28.php
[87] Le figaro.fr économie publié le 04/09/2012. Disponible sur http://www.lefigaro.fr/emploi/2012/09/04/09005-20120904ARTFIG00395-les-salaries-francais-sont-absents-14-jours-par-an.php
[88] Inaptitude et reclassement : la protection renforcée des salariés. JuriTravail.com Disponible sur http://www.juritravail.com/Actualite/licenciement-inaptitude-employeur/Id/13931
[89] L'état de la précarité de l'emploi en France. Observatoire des inégalités. Publié le 17/07/2012. Disponible sur http://www.inegalites.fr/spip.php?article957&id_mot=74%202008

ANNEXE 1: Auto-questionnaire

Enquête sur l'insertion professionnelle des personnes atteintes du Syndrome de Fatigue Chronique

L'activité professionnelle représente un enjeu important pour les personnes souffrant d' un Syndrome de Fatigue Chronique. Mais très peu de données sont disponibles sur ce sujet.

Afin d'en savoir plus sur la question, nous réalisons une enquête dans le cadre d'une thèse de médecine.

Nous vous proposons d'y participer de manière anonyme.

1. Quel est votre âge ?
2. Quel est votre sexe ? ☐ Féminin ☐ Masculin
3. Quelle est votre situation professionnelle actuelle
   - ☐ Etudiant
   - ☐ Vous travaillez
   - ☐ Vous ne travaillez pas et recherchez un emploi
   - ☐ Vous ne travaillez pas et ne recherchez pas d'emploi

Si vous travaillez actuellement :

4. Quel est votre poste de travail ?
5. Comment évaluez-vous l'intensité de vos efforts physiques au cours d'une journée de travaille typique :
   - ☐ Pas d'effort du tout
   - ☐ Effort léger
   - ☐ Effort modéré
   - ☐ Effort épuisant
6. Travaillez-vous à temps plein ? ☐ Oui ☐ Non
7. Votre pathologie limite-t-elle la quantité de travail que vous pouvez réaliser ?
   - ☐ Un peu
   - ☐ Modérément
   - ☐ Beaucoup
   - ☐ Pas du tout
8. Pensez-vous qu'une de ces adaptations de votre poste de travail serait utile ?
   - ☐ Changement de poste de travail

☐ Aménagement du poste de travail
☐ Aménagement du temps de travail

9. Pensez-vous que votre pathologie entrave le déroulement de votre carrière ?
   ☐ Un peu
   ☐ Modérément
   ☐ Beaucoup
   ☐ Pas du tout
10. Combien de jours de congés maladie imputables à votre pathologie avez-vous pris ces 12 derniers mois ?
   ☐ Aucun
   ☐ < 1 semaine
   ☐ < 1 mois
   ☐ >1 mois
   ☐ > 3 mois
   ☐ > 6 mois

11. Ces arrêts de travail perturbent-ils le bon fonctionnement du service ?
   ☐ Un peu ☐ Modérément ☐ Beaucoup ☐ Pas du tout
12. Votre médecin du Travail est-il informé de votre pathologie ?
   ☐ Oui ☐ Non

Si vous ne travaillez pas actuellement et recherchez un emploi

13. Pensez-vous que vos difficultés à trouver un emploi sont liées au SFC ?
   ☐ Oui ☐ Non

Si vous ne travaillez pas actuellement et ne recherchez pas d'emploi

14. Votre état de santé ne vous permet-il plus de travailler ?
   ☐ Oui ☐ Non
15. Etes-vous à la retraite ? ☐ Oui ☐ Non

Nous vous remercions de votre participation

ANNEXE 2: Article « Chronic Fatigue Syndrome : An update for psychiatrists »

Open Journal of Psychiatry, 2012, 2, 40-48 **OJPsych**
doi:10.4236/ojpsych.2012.21007 Published Online January 2012 (http://www.SciRP.org/journal/ojpsych/)

Chronic fatigue syndrome: An update for psychiatrists

Camila Prochalska[1], Florence Gressier[1,2], Emmanuelle Corruble[1,2]

[1]Department of Psychiatry, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Bicêtre University Hospital, Le Kremlin Bicêtre, France
[2]INSERM U669, Le Kremlin Bicêtre, France
Email: emmanuelle.corruble@bct.aphp.fr

Received 24 November 2011; revised 27 December 2011; accepted 8 January 2012

ABSTRACT

Chronic fatigue syndrome (CFS) is a poorly understood condition primarily characterized by debilitateing, persistent or recurrent fatigue, increased physical and mental fatigability, cognitive impairment and widespread musculoskeletal pain. During the past two decades, there have been heated debates about CFS among researchers, practitioners and patients. The existence of the disorder has been questioned, its underlying pathophysiology debated and an effective treatment opposed (such as antidepressants, stimulants or antibiotics). A lot of multidisciplinary literature is found about CFS, but to date, many psychiatrists seem to unknown the existence of this illness or think that it is a purely psychological disorder. However, CFS is sitting on the border between medicine and psychiatry. The aim of this review is to make psychiatrists aware of the existence of CFS and that they will, one day, be confronted with the management of this illness. Thus, this update allows understanding what is CFS, the diversity of physiopathology underlined and its management.

Keywords: Fatigue; Chronic Fatigue Syndrome; Diagnosis; Physiopathology; Treatment

1. BACKGROUND

Fatigue is a physiological phenomenon, induced by physical or intellectual activity. "Fatigue" has been a core symptom in medicine ever since Hippocrates described "the disease of the Scythians", who spent the day on horseback and had a state of persistent fatigue. The symptom "fatigue" is also a core feature in psychiatry since Esquirol and Galen linked fatigue to melancholia and neurasthenia was described by the neurologist Beard and the psychiatrist Van Deusen [1]. Thus, fatigue is a symptom of many major somatic diseases and some psychiatric disorders.

The process leading to the clinical description of Chronic Fatigue Syndrome (CFS) was slow. Indeed, sporadic CFS-like cases and epidemics were first described in the 19th and 20th centuries [2]. In the 1950s, Myalgic Encephalomyelitis (ME) was described after an outbreak of neurological symptoms at the Royal Free Hospital in London, UK [2]. Concomitantly, Yuppie Flu syndrome ("yuppie" standing for young upwardly mobile professional, as a consequence of it being viewed as affecting only dynamic urban people), a milder Anglo-Saxon version of the ME [3], that appeared on the East Coast of United States [3,4]. On this basis, ME was renamed first "post-viral fatigue syndrome", following the occurrence of an abnormally persistent fatigue in patients with a serological profile suggestive of Epstein Barr virus infection and finally renamed "Chronic fatigue syndrome" in 1988. Chronic Fatigue Syndrome (CFS) was described as a condition mainly characterized by debilitating, persistent or recurrent fatigue over six months and associated with other related symptoms, and inducing significant distress or impairment in social, occupational or other important areas of functioning. The existence of CFS is controversial and numerous papers have been recently published on this topic.

2. DEFINITION

In 1994, a consensus was reached on a case definition from the US Center for Disease Control and Prevention (CDC) [1,2,5]. It is the most wide-spread definition in research as well as in clinical practice [1]. It comprises main, additional and exclusion criteria (**Table 1**).

Other definitions are also available such as the Oxford definition, the Australian definition and the Canadian definition. None of them strongly deviate from the CDC-definition, but some specificities do exist. The Oxford-Definition requires the presence of "mental fatigue" and includes symptoms that might indicate a psychiatric disorder. The Australian definition does not require a new or definite onset of fatigue. And the Canadian definition excludes patients with any symptoms of mental illness (excluding fatigue) [1].

There are currently no objective criteria for the diagnosis of CFS, such as pathognomonic objective signs, abnormalities in laboratory or imaging tests. Thus, CFS remains a diagnosis of exclusion [6].

Table 1. Definition and clinical assessment of chronic fatigue syndrome.

Main Criteria	Persistent or relapsing fatigue of 6 months duration or more Fatigue being not explained by any concurrent somatic or psychiatric condition Fatigue is new or has a defined onset Fatigue is not due to ongoing exertion Fatigue is not relieved by rest
Additional Criteria	Patients must have at least 4 among the following: Impaired memory and/or concentration Sore throat Tense in cervical and/or axillary lymph nodes Muscle pain Multi-joint pain New headaches Un-refreshing sleep Post-exertion malaise
Exclusion Criteria	Medical condition explaining fatigue (such as untreated hypothyroidism, sleep apnea, narcolepsy) Any previously diagnosed medical condition whose resolution has not been documented Any past or current diagnosis of major depressive disorder or bipolar disorder, schizophrenia, dementia, or delusional disorder, anorexia nervosa, bulimia nervosa, alcohol or other substance abuse within 2 years before the onset of the chronic fatigue Severe obesity (BMI* > 45) Any unexplained physical examination finding or laboratory or imaging test abnormality that strongly suggests the presence of an exclusionary condition

*Body Mass Index.

3. CFS AND INTERNATIONAL CLASSIFICATIONS

The International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10), classifies CFS in disorders of the nervous system. Thus, it allows for both neurological and psychiatric coding of CFS [7]. Neurasthenia is also classified in ICD-10, Chapter V, F48.0.

In ICD-11, postviral fatigue syndrome and benign myalgic encephalomyelitis are classified in Chapter VI: Diseases of the nervous system; other disorders of the nervous system.

(G90-99); other disorders of brain (G93); postviral fatigue syndrom (or Benign myalgic encephalomyelitis) (G93.3).

Importantly, the DSM-IV does not include descriptions of neurasthenia and CFS. And the DSM-V task force has rejected proposals to classify CFS as a psychiatric condition.

4. EPIDEMIOLOGY

Epidemiological data on CFS depend on the case-definitions used [1].

According to the CDC definition, the prevalence of CFS varies from 0.4% to more than 2% [8]. The sex ratio for CFS is 3/1 with a higher prevalence in women, particularly in the 40-49-year-old age range. For example, about 5% of women between 40 and 60 years of age in metropolitan, urban and rural population in Central Georgia describe symptoms of CFS and almost 3% of women in this age range meet strict clinical criteria for CFS [9]. The mean age at onset of CFS is between 29 years and 35 years. CFS is relatively rare in children younger than 10 years [1]. The mean illness duration ranges from 3 years to 9 years [2].

The prevalence of CFS varies depending on ethnic groups. And CFS prevalence seems to be higher in well-developed countries. Physical inactivity, social strain, anxiety symptoms, depressive symptoms and negative aspects of social support are risk factors for CFS [10].

A quarter of CFS subjects are unemployed or receive disability benefits [11].

However, despite the high prevalence of this syndrome, only about 50% of patients with CFS have been referred to a physician, of whom 50% were diagnosed [11, 12].

5. RELATIONSHIP WITH DEPRESSIVE AND ANXIETY DISORDERS

It should be noted that CFS and depression are distinct entities. While some symptoms of CFS are also symptoms of major depression, many others (such as sore throat, adenopathies, arthralgies and postexertional fatigue) are not typical manifestations of major depression. Conversely, sleep abnormalities normally found as part of major depression are usually not present in CFS [13].

The prevalence of panic disorder [1,14] and generalized anxiety disorders seems to be higher among CFS patients than in the general population both for adults and teenagers. Literature points to an overlap between CFS and anxiety, as exemplified by a decreased cerebral blood flow [13]. Further investigations are needed.

Copyright © 2012 SciRes.

6. COGNITIVE FUNCTION

Cognitive tests of CFS patients have revealed impairments in memory, attention and information, even in patients without any psychiatric comorbidity [1,15,16].

Constant *et al.* (2011) assessed cognitive performances of patients with CFS without any psychiatric comorbidity, in comparison with a control group of healthy volunteers and a group of patients with major depressive disorder. Standardized tests of attention, working memory, verbal and visual episodic memory were performed. They confirmed the presence of an objective impairment in attention and memory in patients with CFS [15]. In another study, Schrijvers *et al.* [16] compared cognitive and motor performance in major depressive disorder and CFS, performing line and figure computerized copying tasks. Both patient groups showed similar cognitive impairments.

7. PERSONALITY

CFS is associated with an increased prevalence of maladaptive personality features and personality disorders [1, 17]. It is not however known whether personality dispositions are a risk factor or whether they are a conesquence of the chronicity and severity of CFS [11]. Among personality features, neuroticism and introversion have been reported as risk factors for CFS [2]. Moreover, the duration of the CFS may be related to specific patterns of coping styles. Indeed, Brown *et al.* (2010) showed a higher use of active coping, planning, acceptance and a lower use of behavioral disengagement in the long illness duration group as compared to the short illness duration group [18].

8. COMORBIDITIES WITH SOMATIC DISORDERS

Patients with CFS, fibromyalgia and temporo-mandibular disorder (acute or chronic inflammation of the temporo-mandibular joint) share many clinical illness features such as myalgia, fatigue, sleep disturbances and impairment in ability to perform activities of daily living as a consequence of these symptoms. A growing body of literature suggests that a variety of comorbid illnesses may also coexist in these patients, including irritable bowel syndrome (IBS), chronic tension-type headache and interstitial cystitis. Aaron *et al.* (2000) found that patients with CFS, fibromyalgia and temporo-mandibular disorder share symptoms including generalized pain sensitivity, sleep and concentration difficulties and bowel complaints [19]. In some studies, the tension points of fibromyalgia are found in 50% - 70% of patients [4].

Comorbidity between CFS and IBS (abdominal pain and discomfort) has been identified in a number of studies and a high degree of overlapping symptoms has been reported [20].

Future research is required to evaluate physical impairment, potential mechanisms and psychiatric comorbidities among patients with overlapping conditions.

9. CORRELATES AND PHYSIOPATHOLOGY

The etiology and pathogenesis of CFS are generally believed to be multifactorial.

Distinction between categories of predisposing, precipitating and perpetuating factors is useful for understanding this complex disorder [2]. A predisposing factor is a factor that increases the risk of disease [21]. A precipitating factor is a factor accelerating the occurrence of the disease. A perpetuating factor is a factor extending the disease in time.

9.1. Genetics

There is some evidence from several twin studies [2,22] that CFS is a moderately heritable condition. Moreover, a significant excess familial clustering and significantly elevated risk for CFS has been shown among first, second and third degree relatives of CFS cases. These results support a genetic predisposition to CFS [23].

Chronic fatigue is related to polymorphisms of genes involved in the monoaminergic system [22]. A significant increase of longer allelic variants of the 5-HTTLPR (serotonin transporter gene) was found in CFS patients compared to controls [24]. The monoamine oxidase (MAO) and catechol-O-methyltransferase genes (COMT) seem also to be variably implicated [1].

A variable cluster of nine genes whose mRNA expressions are significantly different in some patients with CFS compared with age- and sex-matched controls has been identified: genes encoding granzyme in activated T or natural killer cells (GZMA), energy regulators (ATP5J2, COX5B, and DBI), proteasome subunits (PSMA3 and PSMA4), putative protein kinase c inhibitor (HINT), GTPase (ARHC), and signal transducers and activators of transcription 5A (STAT5A) [25]. As suggested by the authors, these genes might be useful to detect differential diagnoses such as mood disorders, somatoform disorders, major depression, personality disorders, adjustment disorder, unexplained fatigue, diabetes mellitus and sleep apnea.

9.2. Neuroimaging

Neuroimaging studies have revealed some structural and functional alterations of the CNS among patients with CFS. Two separate cohorts of CFS patients showed a marked decline in grey matter volume, compared with matched healthy controls, this reduction being associated with objectively measured decline in physical activity

Copyright © 2012 SciRes.

[26]. Information-processing dysfunction among CFS patients was linked to an increased neural resource allocation shown by functional resonance imaging [27]. Others MRI studies have detected significantly more abnormalities in the subcortical white matter of CFS subjects, compared to controls [28,29].

Moreover, lower levels of regional cerebral blood flow throughout the brain were reported [13], particularly through the insula cortex which controls visceral functions and integrates autonomic information and in younger patients, reduced blood flow in the left temporal lobe which controls access to language. Magnetic resonance spectroscopy identified increased levels of free choline in the brain, which is consistent with a response to an infection resulting in increased breakdown of cell membranes that would cause loss of function [30]. Glucose hypometabolism in the frontal cortex and brain stem, decreased number and/or affinity for the receptor protein 5-HT1A in the hippocampus and the serotonin transporter proteins in the cingulate gyrus have also been evidenced [1].

9.3. Neurobiological Abnormalities

A low circulating cortisol and a central down-regulation is reported in CFS patients [1,13], that might be due to an increased sensitivity or number of glucocorticoid receptors in the brain [1]. Conversely, severe major depression is associated with up-regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis resulting in mild hypercortisolism. In addition, abnormalities of central nervous system serotonin functioning have also been shown as indicated. Administration of serotonin agonists significantly increases the prolactin levels of CFS patients, as compared to depressed and healthy comparison subjects. These data suggest a central nervous system up-regulation of the serotoninergic system [13].

9.4. Infections

CFS often has an acute onset with symptoms strongly resembling an infection [1]. Many microorganisms have been implicated such as Cytomegalovirus, Parvovirus B19, Brucella species, *Toxoplasma gondii*, *Coxiella burnetii*, Mycoplasma species and *Chlamydia pneumoniae*, Herpesvirus, Borna Virus, *Candida albican* [1,4, 31,32] but their pathogenic relationship with the syndrome has not been demonstrated yet [12,31,32].

More recently, the presence of the retrovirus xenotropic murine leukaemia virus-related virus (XMRV) has been reported in peripheral blood molecular cells of patients with chronic fatigue syndrome [33].

Several recent studies have failed to confirm the association between XMRV and CFS [34-38]. With regards to viral implication, no conclusive data are proposed to find an infectious etiologic agent of CFS with viral detection potentially being more casual than causal [31].

Nevertheless, Lo *et al.* (2010) found a murine leukemia virus-like virus (MLV-like virus) "gag" gene sequences in 32 of 37 CFS patients (86.5%), compared with only 3 of 44 (6.8%) healthy volunteer blood donors. Seven of 8 gag-positive patients tested again positive in a sample obtained nearly 15 years later. Moreover, they identified a genetically diverse group of MLV-related viruses. The "gag" and "env" sequences from CFS patients were more closely related to those of polytropic mouse endogenous retroviruses than to those of XMRVs and were even less closely related to those of ecotropic MLVs. Now, further studies are needed to determine whether the same strong association with MLV-related viruses is found in other groups of patients with CFS and whether these viruses play a causative role in the development of CFS [39].

9.5. Immune System Disturbances

Different immune abnormalities have been shown in CFS patients such as reduced level of the cytokine TGF-B1 which contributes to myalgia [22], increased level of IL-6, reduced natural killer (NK) cell activity [14], increased expression of activation markers on the cell surface of T lymphocytes, especially increased number of CD8+ cytotoxic cells that bear certain antigenic markers [13], decrease in certain subclasses of immunoglobulins, presence of various antibodies and circulating immune complexes, increased levels of TNFa, TNFb, IL1a, TNFa and TNFb [4]. Abnormalities in CD26 and in NK cell function could have a particular relevance for the possible role of infections in the initiation and/or persistence of CFS [40].

Another argument supporting the involvement of the immune system in the pathogenesis of CFS is the communication between the HPA axis and immune system via glucocorticoids. They can modulate immune responses by inhibiting the production of pro-inflammatory cytokines, therefore promoting the switch from Th1-type towards Th2-type responses. Several studies investigated immune responses during and after stress, as it is well known that stress and exercise can substantially exacerbate fatigue in CFS patients. Increased doses of dexamethasone in CFS patients undergoing a psychosocial stress enhanced sensitivity of circulating leucocytes. Moreover, it was found that lipopolysaccharide-stimulated cytokine production decreases shortly after stress in CFS subjects while it increases in controls [1,4,14]. However, there is no scientific evidence that these immune abnormalities have a causal role in CFS [14].

Furthermore, the intestinal microflora in CFS patients has also been shown to be altered with low levels of *Escherichia coli* and *Bifidobacterium* species and with a significant increased numbers of enterococci compared

Copyright © 2012 SciRes.

to healthy controls. Moreover, there is evidence suggesting that the intestinal microflora of patients with intestinal bowel syndrome differs from that of healthy individuals. Indeed, comorbidity between CFS and irritable bowel syndrome (abdominal pain and discomfort) has been identified in a number of studies and a high degree of overlapping symptoms has been reported [41].

An elevated number of *Candida albicans* species in the faecal microflora of CFS patients during the acute phase of the illness has recently been reported [20].

9.6. Skeletal Muscle Function

Recent reports indicate that skeletal muscle function is weaker in patients than sedentary controls [1]. Neurophysiological experiments suggest that one probable explanation for this phenomenon is the altered activation of cortical motor areas in the central nervous system of CFS patients [1].

9.7. Circulatory Homeostasis

Several abnormalities have been found: sympathetic predominance in the modulation of heart rate and total peripheral resistance during rest and orthostatic challenge, orthostatic hypotension, and alterations in blood flow after dynamic exercise due to sympathetically induced vasoconstriction [1].

9.8. Gynecological Factors

A higher frequency of gynecological conditions has been reported in CFS as compared to healthy controls. Indeed, women with CFS were more likely than control to have reported a history of menstrual problems, galactorrhea, endometriosis, uterine fibroids, polycystic ovary syndrome, sexually transmitted diseases and cervical problems [9]. Moreover the frequency of hysterectomies is higher in CFS patients than in matched controls [42].

Some authors [9] suggest that frequent anovulatory cycles associated with irregular menses and decreased progesterone, suggested by the high prevalence of polycystic ovary syndrome, contributed to an elevated estrogen/progesterone ratio among women with CFS and that this caused chronic immune activation. These authors highlight the importance of evaluating gynecological health in patients with CFS because of the higher prevalence of gynecological conditions and gynecological surgeries in these women. There is a need to clarify the chronologic and the pathophysiological relationships between these conditions and CFS.

10. PHARMACOLOGICAL TREATMENTS

No pharmacological treatment has yet demonstrated clear benefits in CFS.

Indeed, immunological, antiviral, and antibiotic treatments have been investigated in high quality controlled trials involving large patient numbers to allow sufficient statistical power. All of them have failed to provide consistent evidence for their efficacy in the treatment of CFS [8]. Probiotics, such as the lactic acid producing bacteria, as regulators of the microflora, have recently been suggested as therapeutic agents in CFS [20]. Their potential benefits might be related to their impact on the cytokine balance and their antioxidant properties [20]. No benefit was found in CFS patients from treatments with antihypertensive agents such as clonidine, steroid drugs, anticholinergics or growth hormone (6.7 microg/kg/day for 12 weeks) [9,43].

Therapeutic doses of antidepressants have not been overwhelmingly effective in treating CFS [13]. In particular, during a randomized, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine (20 mg/day for 8 weeks), no effect was observed on any characteristic of CFS [44].

Regarding stimulants, modafinil (200 - 400 mg/day), a non-amphetamine CNS-stimulant, has no significant effect on self-rating of fatigue, quality of life or mood, whereas mixed results were shown on cognitive tests. Significant improvements were found with dexamphetamine but reduced food consumption was a prominent side effect. A clinical significant effect on fatigue was also found with methylphenidate (20 mg/day), an amphetamine derivative, but no effect was observed on bodily pain, mental health, depression and anxiety. All these stimulants could be beneficial for some CFS patients in the short-term but their long-term effects are uncertain.

Mixed results were obtained with nicotinamide adenine dinucleotides (NADH), which trigger energy production through ATP generation [8]. The results of a randomized double-blind, placebo-controlled, crossover study with NADH (10 mg/day for 4 weeks) indicate that NADH may be a valuable adjunctive therapy in the management of the CFS [45]. Another study showed that oral NADH (20 mg/day) was associated with a decrease in anxiety and maximum heart rate after a stress test in patients with CFS, without any change in other clinical variables and global functional performance [46].

A recent study showed that high cocoa polyphenol rich chocolate (45 g/day for 8 weeks) may improve fatigue and residual function in subjects with CFS, chocolate being able to increase neurotransmitters like phenylethylamine (an alkaloid monoamine), serotonin and anandamide [47].

11. NON PHARMACOLOGICAL TREATMENTS

Cognitive behavior therapy (CBT) [48-50] has been shown

Copyright © 2012 SciRes.

to improve CFS outcome. Recent well-controlled trials found that more than 70% of patients who received 13 - 16 sessions of CBT improved their physical and global functioning, with sustained improvement over 6 - 14 months of follow-up [13]. Central CBT components for CFS include explanation of the etiological model, motivation for CBT, challenging and changing fatigue-related cognitions, achievement and maintenance of a basic amount of physical activity, gradual increase of physical activity and planning work rehabilitation or rehabilitation in other personal activities [2]. The hypothesis regarding the mechanism of action of CBT is that it plays a role in perpetuating the symptoms of CFS [13]. Indeed, behaviorally focused interventions are some of the most effective ways of reducing fatigue, even when there is a clear underlying cause, such as rheumatoid arthritis, multiple sclerosis or cancer [6].

Graded exercise therapy (GET) [48,49] has also been shown to improve CFS outcome with sustained improvement over 6-14 months of follow-up [13].

So, CBT and GET can be used to increase activity and teach effective coping strategies. These two strategies may also be combined together [13,51].

Adaptive pacing therapy (APT) might also be useful. The aim of this therapy is to achieve optimum adaptation to the illness. This adaptation is achieved by helping the participant to plan their activities in order to reduce or avoid fatigue and provide the best conditions for natural recovery. However, the adjunction of APT to CBT or GET is not effective in the treatment of CFS [48].

12. HEALTHCARE MANAGEMENT

After the initial diagnostic suspicion, it is recommended to refer patients to a second level of specialized care for confirmation of the diagnosis and treatment guidance [30]. General management strategies are helpful for individuals with CFS. They should be maintained after referral to CFS specialists [51]. Since several medical specialties are involved in care and treatment of CFS patients (rheumatology, internal medicine, psychiatry, etc.), such specialists should also receive adequate training. Cooperation and coordination between primary and specialized care is central for the correct management of CFS [14]. Moreover, the intervention of the physiotherapist or psychologist in the treatment is strongly recommended and adequate training should also be offered to these healthcare professionals.

For people with moderate or severe CFS, providing or recommending specific equipments and adaptations (such as wheelchairs, blue badges or stairlifts) should be considered as part of an overall management plan, taking into account the risks and benefits for each patient. This may help them to maintain their autonomy and improve their quality of life. Healthcare professionals should proactively advise about fitness for work and education, and recommend flexible adjustments or adaptations to work. This may include education providers or support services (such as school or occupational health services).

For people with CFS who are able to continue or return to education or employment, healthcare professionals should help employers, occupational health or education institutions to have sufficient information about the condition and the agreed management plan.

If possible, and with the informed consent of the individual with CFS/ME, healthcare professionals should discuss employment issues with occupational health professionals, who will communicate with the person's manager or human resources representatives. If there is no access to occupational health services, the responsible clinician should liaise with the employer directly.

Healthcare professionals should work closely with social care and education services to ensure a common understanding of the goals of the person with CFS/ME. The use of a flexible approach should be favored, including home tuition and use of equipments that allow a gradual reintegration into education [51].

13. PROGNOSIS

Recovery of CFS has been defined as the disappearance of symptoms and functional impairment, ability to return to work and to undertake other activities, no longer interpreting everyday bodily signs as indicating CFS and letting go of the label "CFS patient" [2].

The long-term prognosis of CFS has been poorly studied. However, in adults, a recent review of 28 studies describing the prognosis of chronic fatigue and CFS reported a median of 40% for improvement for the 14 studies of subjects meeting operational criteria for CFS. In children and teenagers, the prognosis of CFS seems to be better, with full or partial recovery in 60% - 80% of patient [1].

Several predictors of poor treatment outcome have been identified: membership of a self-help group, receipt of a sickness benefit, claiming a disability benefit, a low sense of control, a strong focus on symptoms and a pervasively passive activity pattern [2]. No significant correlation has been shown between the presence of comorbid psychiatric disorders and the outcome of CFS [52].

14. HEALTHCARE COST AND LEGAL ASPECTS

The costs imposed by CFS on healthcare have been estimated up to 24 billion dollars per year [40].

Although many people suffering from CFS continue to work despite their illness, based on economic reasons and social prestige, CFS represents an annual global loss of productivity of approximately 15,200 dollars per patient

Copyright © 2012 SciRes.

and day. These figures are comparable to the loss caused by other diseases such as digestive system-related conditions or infectious and parasitic diseases. These results suggest that CFS can be included with other chronic processes among the highest healthcare and socioeconomic burdens [14].

CFS is a highly disabling condition in some patients, frequently requiring legal support for managing possible social aids, handicaps or even disabilities. Ancillary personnel or social workers in healthcare centers and city councils should provide information and advice to patients. It will also be necessary for the administrators to adapt the help to each case and the training of their personnel to become familiar with CFS, avoiding excessive litigation when looking for social aids [14].

15. CONCLUSIONS

CFS is still a controversial disorder and it can be diagnosed only after ruling out other causes of fatigue. This chronic process is a social disorder because of the inability to maintain professional, social and family tasks. Much recent multidisciplinary literature is available about its etiology and treatment and there is a need of several different reading levels of the literature. Current etiological assumptions are based on predisposing, precipitating and perpetuating factors but physiopathology is still unclear although the viral origin is now largely discarded. Patients with CFS require multidisciplinary management due to the multiple and different issues affecting them. This multidisciplinary management requires coordination between the different specialists. At present, no curative treatment exists for patients with CFS although new prospects are in sight. Cognitive Behavioral Therapy (CBT) and Graded Exercise Therapy (GET) have currently a scientifically proven beneficial effect. Treatment objectives must be focused on improving the clinical manifestations, maintaining the functional capacity and quality of life and developing a tailored program providing each patient with the maximum perception of improvement.

CFS is in many ways an orphan illness, sitting on the border between medicine and psychiatry. Psychiatrists must know the existence of this illness, because CFS patients are sometimes refered to psychiatrists.

The contribution of funds for research is also necessary and the regulated identification and management of patients or the creation of adequate records by the healthcare system would be useful.

REFERENCES

[1] Wyller, V.B. (2007) The chronic fatigue syndrome—An update. *Acta Neurologica Scandinavica*, **115**, 7-14. doi:10.1111/j.1600-0404.2007.00840.x

[2] Prins, J.B., Van der Meer, J.W.M. and Bleijenberg G. (2006) Chronic fatigue syndrome. *Lancet*, **367**, 346-355. doi:10.1016/S0140-6736(06)68073-2

[3] Orth, J.P. (1993) La fatigue au quotidien. *Sante Edition Odile Jacob*, 103-115.

[4] Rouillon, F., Delhommeau, G. and Vinceneux, P. (1996) Le syndrome de fatigue chronique, Masson, Paris.

[5] Fukuda, K., Straus, S.E., Hickie, I., Sharp, M.C., Dobbins, J.C. and Komaroff, A. (1994) The chronic fatigue syndrome: A comprehensive approach to its definition and study. *Annals of Internal Medicine*, **121**, 953-959.

[6] Harvey, S.B. and Wessely, S. (2009) Chronic fatigue syndrome: Identifying zebras amongst the horses. *BMC Medicine*, **7**, 58. doi:10.1186/1741-7015-7-58

[7] Wojcik, W., Armstrong, D. and Kanaan, R. (2011) Chronic fatigue syndrome: Labels, meanings and consequences. *Journal of Psychosomatic Research*, **70**, 500-504. doi:10.1016/j.jpsychores.2011.02.002

[8] Van Houdenhove, B., Pae, C.U. and Luyten, P. (2010) Chronic fatigue syndrome: Is there a role for non-antidepressant pharmacotherapy? *Expert Opinion*, **11**, 215-223. doi:10.1517/14656560903487744

[9] Boneva, R.S., Maloney, E.M., Lin, J.M., *et al.* (2011) Gynecological history in chronic fatigue syndrome: A population-based case-control study. *Journal of Women's Health*, **20**, 1. doi:10.1089/jwh.2009.1900

[10] Bhui, K.S., Dinos, S., Ashby, D., Nazroo, J., Wessely, S. and White, P.D. (2011) Chronic fatigue syndrome in an ethnically diverse population: The influence of psychosocial adversity and physical inactivity. *BMC Medicine*, **9**, 26. doi:10.1186/1741-7015-9-26

[11] Nater, U.M., Jones, J.F., Lin, J.M.S, Maloney, E., Reeves, W.C. and Heim, C. (2010) Personality features and personality disorders in chronic fatigue syndrome: A population-based study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, **79**, 312-318. doi:10.1159/000319312

[12] Jason, L.A., Richman, J.A., Rademaker, A.W., *et al.* (1999) A community-based study of chronic fatigue syndrome. *Archives of Internal Medicine*, **159**, 2129-2137. doi:10.1001/archinte.159.18.2129

[13] Afari. N. and Buchwald, D. (2003) Chronic fatigue syndrome: A review. *American Journal of Psychiatry*, **160**, 221-236. doi:10.1176/appi.ajp.160.2.221

[14] Fernandez, A.A., Martin, A.P., Martinez, M.I., *et al.* (2009) Chronic fatigue syndrome: Aetiology, diagnosis and treatment. *BMC psychiatry*, **9**, S1. doi:10.1186/1471-244X-9-S1-S1

[15] Constant, E.I., Adam, S., Gillain, B., Lambert, M., Masquelier, E. and Seron, X. (2011) Cognitive deficits in patients with chronic fatigue syndrome compared to those with major depressive disorder and healthy controls. *Clinical Neurology Neurosurgery*, **113**, 295-302. doi:10.1016/j.clineuro.2010.12.002

[16] Schrijvers, D., Van Den Eede, F., Maas, Y., Cosyns, P., Hulstijn, W. and Sabbe, B.G.C. (2009) Psychomotor functioning in chronic fatigue syndrome and major depressive disorder: A comparative study. *Journal of Affective Disorders*, **115**, 46-53. doi:10.1016/j.jad.2008.08.010

Copyright © 2012 SciRes.

[17] Goodwin, L., White, P.D., Hotopf, M., Stanfeld, S.A. and Clark, C. (2011) Psychopathology and physical activity as predictors of chronic fatigue syndrome in the 1958 british birth cohort: A replication study of the 1946 and 1970 birth cohorts. *Annals of Epidemiology*, **21**, 343-350. doi:10.1016/j.annepidem.2010.12.003

[18] Brown, M.M., Brown, A.A. and Jason, L.A. (2010) Illness duration and coping style in chronic fatigue syndrome. *Psychological Reports*, **106**, 383-393. doi:10.2466/pr0.106.2.383-393

[19] Aaron, L.A., Burke, M.M. and Buchwald, D. (2000) Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia and temporomandibular disorder. *Archives of Internal Medicine*, **160**, 221-227. doi:10.1001/archinte.160.2.221

[20] Sullivan, A., Nord, C.E. and Evengard, B. (2009) Effect of supplement with lactic-acid producing bacteria on fatigue and physical activity in patients with chronic fatigue syndrome. *Nutrition Journal*, **8**, 4. doi:10.1186/1475-2891-8-4

[21] Kato, K., Sullivan, P.F., Evengard, B. and Pedersen, N.L. (2006) Premorbid predictors of chronic fatigue. *Archives of General Psychiatry*, **63**, 1267-1272.

[22] Cho, H.J., Skowera, A., Cleare, A. and Wessely, S. (2006) Chronic fatigue syndrome: An update focusing on phenomenology and pathophysiology. *Current Opinion in Psychiatry*, **19**, 67-73. doi:10.1097/01.yco.0000194370.40062.b0

[23] Albright, F., Light, K., Light, A., Bateman, L. and Cannon-Albright, L.A. (2011) Evidence for a heritable predisposition to chronic fatigue syndrome. *BMC Neurology*, **11**, 62. doi:10.1186/1471-2377-11-62

[24] Narita, M., Nishigami, N. and Narita, N. (2003) Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **311**, 264-266. doi:10.1016/j.bbrc.2003.09.207

[25] Saiki, T., Kawai, T., Morita, K., *et al.* (2008) Identification of marker genes for differential diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Molecular Medicine*, **14**, 599-607. doi:10.2119/2007-00059.Saiki

[26] de Lange, F.P., Kalkman, J.S., Bleijenberg, G., *et al.* (2005) Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage*, **26**, 777-781. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.037

[27] Lange, G., Steffner, T.J. and Cook, D.B., *et al.* (2005) Objective evidence of cognitive complaints in chronic fatigue syndrome: A blod fMRI study of verbal working memory. *Neuroimage*, **26**, 513-524. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.02.011

[28] Natelson, B.H., Cohen, J.M., Brasloff, I. and Lee, H.J. (1993) A controlled study of brain magnectic resonance imaging in patients with fatiguing illnesses. *Journal of the Neurological Sciences*, **120**, 213-217. doi:10.1016/0022-510X(93)90276-5

[29] Lange, G., Deluca, J., Maldijian, J.A., Lee, H.J., Tiersky, L.A. and Natelson, B.H. (1999) Brain MRI abnormalities exist in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *Journal of the Neurological Sciences*, **171**, 3-7. doi:10.1016/S0022-510X(99)00243-9

[30] Hooper, M. (2007) Myalgic encephalomyelitis: A review with emphasis on key findings in biomedical research. *Journal of Clinical Pathology*, **60**, 466-471. doi:10.1136/jcp.2006.042408

[31] Morinet, F. and Corruble, E. (in press) Chronic fatigue syndrome and viral infections. In: "Chronic Fatigue Syndrome," InTech, Rijeka, Croatia.

[32] Cameron, B., Hirschberg, D.L., Rosenberg-Hassan, Y., Ablashi, D. and Lloyd, A. (2010). Serum cytokine levels in postinfective fatigue syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, **50**, 278-280.

[33] Lombardi, V.C., Ruschetti, F.W., Das Gupta, J., *et al.* (2009) Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science*, **326**, 585-589. doi:10.1126/science.1179052

[34] Van Kuppeveld, F.J.M., De Jong, A.S., Lanke, K.H., *et al.* (2010) Prevalence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in patients with chronic fatigue syndrome in the Netherlands: Retrospective analysis of samples from an established cohort. *British Medical Journal*, **340**, c1018. doi:10.1136/bmj.c1018

[35] Satterfield, B.C., Garcia, R.A., Jia, H., Tang, S., Zheng, H. and Switzer, W.M. (2011) Serologic and PCR testing of persons with chronic fatigue syndrome in the United States shows no association with xenotropic or polytropic murine leukemia virus-related viruses. *Retrovirology*, **8**, 12. doi:10.1186/1742-4690-8-12

[36] Furuta, R.A., Miyazawa, T., Sugiyama, T., *et al.* (2011) No association of xenotropic murine leukemia virus-related virus with prostate cancer or chronic fatigue syndrome in Japan. *Retrovirology*, **8**, 20. doi:10.1186/1742-4690-8-20

[37] Groom, H.C.T., Boucherit, V.C., Makinson, K., *et al.* (2010) Absence of xenotropic murine leukaemia virus-related virus in UK patients with chronic fatigue syndrome. *Retrovirology*, **7**, 10. doi:10.1186/1742-4690-7-10

[38] Switzer, W.M., Jia, H., Hohn, O., *et al.* (2010) Absence of evidence of Xenotropic Murine Leukemia Virus-related virus infection I persons with Chronic Fatigue Syndrome and healthy controls in the United States. *Retrovirology*, **7**, 57. doi:10.1186/1742-4690-7-57

[39] Lo, S-C., Pripuzova, N., Li, B., *et al.* (2010) Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**, 36. doi:10.1073/pnas.1012780107

[40] Fletche, M.A., Zeng, X.R., Maher, K., *et al.* (2010) Biomarkers in chronic fatigue syndrome: Evaluation of natural killer, cell function and dipeptidyl peptidase IV/CD26. *Plos One*, **5**, e10817.

[41] Withehead, W.E., Palsson, O. and Jones, K.R. (2002) Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: What are the causes and implications? *Gastroenterology*, **122**, 1140-1156. doi:10.1053/gast.2002.32392

[42] Reyes, M., Dobbins, J.G., Mawle, A.C., *et al.* (1996) Risk

Copyright © 2012 SciRes.

factors for CFS: A case control study. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*, **2**, 17-33. doi:10.1300/J092v02n04_03

[43] Moorkens, G., Wynants, H. and Abs, R. (1998) Effect of growth hormone treatment in patients with chronic fatigue syndrome: A preliminary study. *Growth Hormone & IGF Research*, **8**, 131-133.

[44] Vercoulen, J.H., Swanink, C.M., Zitman, F.G., *et al.* (1996) Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in chronic fatigue syndrome. *Lancet*, **374**, 858-861. doi:10.1016/S0140-6736(96)91345-8

[45] Forsyth, L.M. and Preuss, H.G (1999) Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*, **82**, 185-191.

[46] Alegre. J., Roses, J.M., Javierre, C., Ruiz-Baques. A., Segundo, M.J. and De Sevilla, T.F. (2010) Nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) in patients with chronic fatigue syndrome. *Revista Clínica Española*, **210**, 284-288. doi:10.1016/j.rce.2009.09.015

[47] Sathyapalan, T., Beckett, S., Rigby, A.S., Mellor, D.D. and Atkin, S.L. (2010) High cocoa polyphenol rich chocolate may reduce the burden of the symptoms in chronic fatigue syndrome. *Nutrition Journal*, **9**, 55. doi:10.1186/1475-2891-9-55

[48] White, P.D., Goldsmith, K.A., Johnson, A.L., *et al.* (2011) Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behavior therapy, graded exercise therapy and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): A randomized trial. *Lancet*, **377**, 823-836. doi:10.1016/S0140-6736(11)60096-2

[49] Chambers, D., Bagnal, A.M., Hempel, S. and Forbes, C. (2006) Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: An update systematic review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, **99**, 506-520. doi:10.1258/jrsm.99.10.506

[50] Deale, A., Chalder, T., Marks, I. and Wessely, S. (1997) Cognitive behavior therapy for chronic fatigue syndrome: A randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, **154**, 408-414.

[51] Nye, F. (2007) NICE clinical guideline 53—Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy). http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11824/36193/36193.pdf

[52] Van Houdenhove, B. and Luyten, P. (2009) Treatment of chronic fatigue syndrome: How to find a "new equilibrium"? *Patient Education and Counseling*, **77**, 153-154. doi:10.1016/j.pec.2009.09.001

Copyright © 2012 SciRes.