

Syndrome de fatigue chronique et fibromyalgie : aspects cliniques et hypothèses immunologiques

Grégoire-Jacques-Noël Cozon^{a,*}, Jean-Louis Brunet^b

RÉSUMÉ

Le syndrome de fatigue chronique (SFC) et la fibromyalgie (FM) sont deux entités nosologiques reconnues dans la littérature internationale depuis une vingtaine d'années. Le diagnostic de SFC repose sur la clinique avec une fatigue importante souvent à type d'épuisement qui persiste plus de 6 mois et qui est associée à la présence d'au moins 4 critères mineurs sur 8. Le diagnostic est avant tout un diagnostic différentiel qui éliminera par la clinique, la biologie et les examens cliniques les causes connues d'asthénie (infection, inflammation, cancer ou dépression). La FM est un syndrome polyalgique idiopathique diffus où l'on retrouve 11 points douloureux typiques sur 18. Ces deux syndromes sont souvent associés ensemble et à d'autres syndromes somatoformes (syndrome du côlon irritable, syndrome de la vessie irritable, sensibilité multiple aux chimiques, migraine). Différentes hypothèses étiologiques ont été décrites dans la littérature. Notre hypothèse immunologique est liée à l'existence d'une hyperréactivité lymphocytaire à des antigènes microbiens de l'environnement. Les patients présentent un pourcentage élevé de lymphocytes capables de s'activer en présence d'antigènes microbien de *Staphylococcus aureus* ou de *Candida albicans*. En s'activant les lymphocytes produiraient de l'interféron- γ qui induit les signes cliniques des patients. Cette hypothèse ouvre de nouvelles pistes thérapeutiques chez ces patients.

Syndrome de fatigue chronique – fibromyalgie – hyperréactivité lymphocytaire – *Staphylococcus aureus* – *Candida albicans*.

SUMMARY

Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia : clinical aspects and immunological hypothesis.

Chronic fatigue syndrome (CFS) and fibromyalgia (FM) are new nosological entities described in international literature since twenty years. CFS diagnosis is mainly a clinical diagnosis with important tiredness, even exhaustion, persisting more than 6 months, associated with 4/8 minor criteria. Differential diagnosis with others asthenias (found in infection, inflammation, cancer or nervous depression) will be made by clinical signs and examination, and biological analysis. Fibromyalgia is a diffuse idiopathic polyalgic syndrome with 11/18 typical painful points. These two syndromes are often associated, together or with others somatic syndromes (irritable bowel syndrome, irritable bladder syndrome, multiple chemical sensitivity, migraine). Many aetiological hypothesis are described in the literature. Our immunological hypothesis is reliable to the demonstration of lymphocyte hyperreactivity to environmental germs in patients' peripheral blood, as *Staphylococcus aureus* or *Candida albicans*. This lymphocyte activation *in vivo* is responsible for interféron- γ production, cytokine involved in many patients' symptoms.

This hypothesis opens new therapeutic perspectives to relieve these patients.

Chronic fatigue syndrome – fibromyalgia – lymphocyte hyperreactivity – *Staphylococcus aureus* – *Candida albicans*.

1 Introduction

Le syndrome de fatigue chronique (SFC), aussi appelé encéphalopathie myalgique, et la fibromyalgie (FM) sont deux entités nosologiques reconnues dans la littérature

internationale depuis une vingtaine d'années. Elles font partie des syndromes somatoformes dont l'existence et les causes sont encore largement discutées et débattues dans les littératures anglo-saxonne et française [4]. Ces entités ont été décrites par des conférences de consensus qui ont le mérite d'avoir rassemblé un certain nombre de symptômes cliniques en syndrome permettant des études épidémiologiques, étiologiques et physiopathogéniques. Les articles concernant ces syndromes sont

^a Laboratoire d'immunologie
Groupe hospitalier Lyon Sud (Hospices civils de Lyon)
165, Chemin du Petit-Revoyet
69495 Pierre-Bénite cedex

^b Services des maladies infectieuses, Hospices Civils de Lyon
Hôpital de la Croix-Rousse (Hospices Civils de Lyon)
93, Grande-Rue de la Croix-Rousse
69317 Lyon cedex 04

* Correspondance
gregoire.cozon@chu-lyon.fr

article reçu le 31 mars, accepté le 28 avril 2008.

© 2008 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

très nombreux (7 775 références sur *Pubmed* pour SFC ou fibromyalgie, le 1^{er} mars 2008) et souvent orientés par le biais de recrutement des patients décrits ou étudiés par chacune des équipes. Ces syndromes sont, très souvent, associés chez les patients, bien qu'il existe des SFC « purs » et des fibromyalgies isolées. On les retrouve aussi très fréquemment, chez les patients, en association avec le syndrome du côlon irritable. Après avoir défini le cadre nosologique de ces syndromes, nous verrons les principaux mécanismes physiopathogéniques évoqués pour expliquer ces syndromes en particulier les hypothèses immunologiques.

2 Le syndrome de fatigue chronique

Le syndrome de fatigue chronique a été décrit sous différentes dénominations : le syndrome de fatigue postinfectieux, l'encéphalopathie myalgique, le syndrome des Yuppies, etc. Une première définition a été proposée en 1988 [18] puis en 1994 [12]. La prévalence du SFC est comprise entre 0,2 et 0,4 % de la population dans les pays occidentaux [5]. Comme pour la fibromyalgie, il existe une prédominance féminine importante chez les patients atteints de fatigue chronique (environ 8 à 9 femmes/1 homme). Le SFC atteint surtout des adultes mais peut être aussi détecté chez des adolescents voire même des enfants. Les auteurs différencient une fatigue prolongée qui dure depuis plus d'un mois sans explication clinique ou biologique, d'une fatigue chronique qui doit persister depuis au moins 6 mois sans explication médicale ou psychiatrique. Le diagnostic de SFC exclut normalement une dépression, les autres troubles psychiatriques, une addiction alcoolique ou à des substances psychotropes. Dans notre expérience clinique, peu de patients présentent des symptômes de dépression importante avec un score élevé au questionnaire abrégé de dépression de Beck¹, en revanche ils sont souvent atteints d'anxiété importante mise en évidence par une échelle visuelle d'anxiété ou le questionnaire anxiété-dépression à l'hôpital. Ces patients n'ont pas de manque de motivation comme les dépressifs mais ressentent une fatigue importante après un effort physique modéré alors qu'un dépressif va mieux avec un effort physique : « le dépressif a du mal à partir mais on ne l'arrête plus, le fatigue chronique veut partir mais s'arrête au bout de peu de temps épuisé ». Il ne faut pas parler comme cela est encore souvent le cas de « dépression masquée » car ces patients n'ont pas de manque de motivation, de diminution de l'intérêt et du plaisir, de sentiment de culpabilité ou manque de valorisation de soi, de pensée de mort et de suicide. Le début des symptômes est souvent brutal dans le SFC pur alors que dans la fibromyalgie, le début est souvent progressif. Ce début brutal, parfois à l'occasion d'une infection virale, a fait parler de syndrome de fatigue chronique postinfectieux. D'autres circonstances

initiales peuvent être retrouvées par l'interrogatoire : une vaccination, une intervention chirurgicale, un accouchement chez certaines patientes, un traumatisme physique ou psychologique, une envenimation. À cette fatigue chronique inexplicée par l'interrogatoire, l'examen clinique et les examens biologiques, vont être associés des signes mineurs du SFC : des troubles neurocognitifs à type de troubles de la concentration, de la mémoire voire de l'irritabilité ou des troubles visuels transitoires sans substratum ophtalmologique, des pharyngites récidivantes, des adénopathies cervicales ou axillaires sensibles, des douleurs musculaires, des douleurs multi-articulaires sans œdème ni rougeur, des céphalées d'un nouveau type ou exacerbées, un sommeil non réparateur et une fatigue prolongée (plus de 24 heures) après une activité physique modérée. Ces signes mineurs, au nombre minimum de quatre sur huit, doivent durer depuis au moins 6 mois associés à la fatigue. L'interrogatoire ou l'utilisation de questionnaires validés permettront d'évaluer le degré d'anxiété et de dépression des patients ainsi que la suspicion d'apnées du sommeil responsables de fatigue chronique chez certains patients dont le morphotype n'est pas évocateur. L'interrogatoire, l'utilisation de questionnaires appropriés et l'examen clinique, rechercheront les autres syndromes somatoformes souvent associés au syndrome de fatigue chronique : une fibromyalgie, un syndrome du côlon irritable, un syndrome de la vessie irritable, une sensibilité multiple aux produits chimiques [32].

L'examen clinique complet doit être normal ou ne détecter que des anomalies mineures. L'examen cardiovasculaire, normal le plus souvent, recherchera une hypotension orthostatique qui peut expliquer certaine fatigue chronique non idiopathique. L'examen neurologique lui aussi normal retrouve souvent une hyper-réflexivité ostéotendineuse sans aucun signe d'atteinte pyramidale. L'interrogatoire retrouve souvent des antécédents de spasmophilie dans l'histoire du patient, la recherche du réflexe de Chovsteck est souvent positive sans aucune corrélation, dans notre expérience, avec le dosage du magnésium sérique ou intraérythrocytaire. L'examen des organes lymphoïdes ne retrouve pas d'organomégalie, tout au plus il est possible de noter quelques petites adénopathies sensibles le plus souvent cervicales non suspectes. L'examen digestif retrouvera un état saburral fréquent avec une sensibilité à la palpation des fosses iliaques droite et gauche sans défense. Les patients ont souvent consulté un gastro-entérologue et le bilan pratiqué a éliminé toute pathologie organique avec souvent un diagnostic final de syndrome du côlon irritable. L'examen ORL retrouve souvent des signes de pharyngites et des douleurs à la pression des sinus maxillaire et frontaux ainsi que des articulations temporo-maxillaires. L'examen ostéo-musculaire ne montre pas d'anomalie importante en dehors de douleur à la pression des masses musculaires et des insertions tendineuses. Un examen systématique des 18 points typiques de fibromyalgie complétera l'examen clinique.

Les examens biologiques permettent d'éliminer les principales causes de fatigue chronique. Il est recommandé d'effectuer les examens suivants : une numération formule sanguine, une vitesse de sédimentation, un dosage sérique de l'alanine aminotransférase (ALAT), de la phosphatase

1. Questionnaire de dépression de Beck : évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire, ANAES 1999, <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/douleur1.pdf>

alcaline, des protéines totales, de l'albumine, une électrophorèse des protéines sériques, une glycémie, une calcémie avec phosphorémie, un ionogramme sérique, une urémie et une créatininémie, un dosage de la TSH (*thyroid stimulating hormone*) et une analyse d'urine (sang, protéines, glucose). Ces examens sont en général dans les limites des valeurs normales et permettent d'éliminer une pathologie inflammatoire ou autre. D'autres examens ne sont pas nécessaires sauf point d'appel clinique particulier. Par exemple, si l'interrogatoire retrouve des infections ORL ou bronchopulmonaires récidivantes nécessitant de fréquentes antibiothérapies, il faudra savoir rechercher une diminution des IgG totales témoin d'une hypogammaglobulinémie d'expression variable ou un déficit en sous-classes d'IgG. Chez ces patients, un traitement substitutif améliore les infections à répétition et la fatigue dans certains cas.

3. La fibromyalgie

La fibromyalgie est définie comme un syndrome hyperalgique, diffus, chronique, musculo-tendineux sans substratum anatomique ou inflammation locale [31]. Il n'y a pas d'atteinte articulaire comme dans la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus systémique. Les douleurs doivent être présentes depuis 3 mois, bilatérales, au dessus et en dessous de la taille, sans cause connue. Les points douloureux spécifiques seront recherchés systématiquement et l'examen doit en retrouver 11 sur les 18 (occiput - sterno - cleido - mastoïdien - trapèze - muscle sus-épineux - 2° cartilage chondrocostal - fessier en regard de l'articulation sacro-iliaque - épicondyle - genou) pour parler de fibromyalgie. La douleur doit être retrouvée pour une pression assez faible de 4 kg par cm², ce qui correspond au blanchiment de l'ongle du doigt de l'examineur. La douleur fluctue dans son intensité et dans ses localisations. Elle est, en général, exacerbée par le froid et améliorée souvent par la chaleur. Certains signes majeurs sont quasiment présents dans la majorité des cas: une fatigue générale, une fatigabilité musculaire, une raideur matinale et des troubles du sommeil. D'autres signes sont fréquemment retrouvés: des paresthésies des extrémités, une sensation subjective de gonflement des extrémités, une colopathie fonctionnelle (dans 50 à 80 % des cas), des céphalées de tension ou des migraines, des troubles anxio-dépressifs ou des antécédents dépressifs, des troubles urogynécologiques (mictions impérieuses, dysménorrhée, dyspareunie), un syndrome sec (15 à 30 %), un syndrome de Raynaud, des troubles auditifs, visuels, vestibulaires cognitifs (difficultés de mémoire et de concentration), des douleurs régionales atypiques (thoraciques, pelviennes), des palpitations, un prurit chronique, des impatiences et des crampes des membres inférieurs, des douleurs de l'articulation temporo-mandibulaire. Une étude récente retrouve une prédominance de l'anxiété sur la dépression [1]. Il existe chez les patients fibromyalgiques des phénomènes

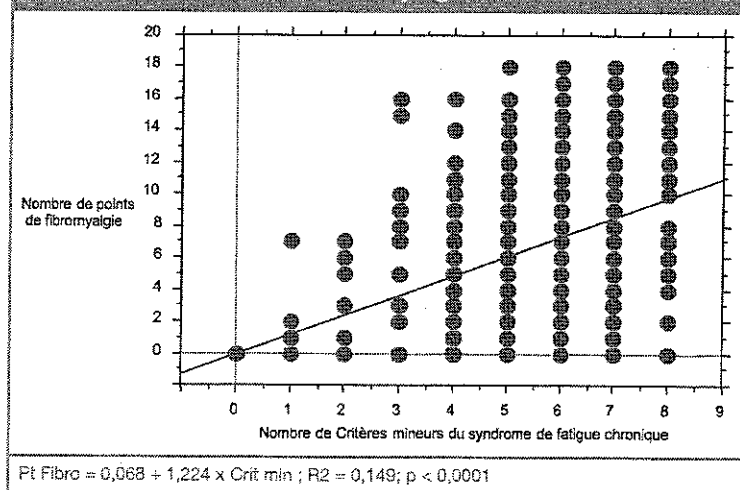
d'allodynie peut être en rapport avec des anomalies des récepteurs au glutamate ou au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) [16] ou un déficit en récepteurs opioïdes mu [13], ce qui expliquerait la résistance fréquente des patients à l'action de la morphine. Plusieurs sujets fibromyalgiques ont décrits des améliorations temporaires de leur douleur après une anesthésie utilisant de la kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA. Des protocoles d'utilisation de la kétamine en injection sous-cutanée sont en cours dans les centres antidouleurs [8].

La description des deux syndromes montre leur proximité et beaucoup de patients présentent les critères des deux syndromes. Chez 452 patients adressés en consultation pour fatigue chronique ou fibromyalgie entre janvier 2006 et janvier 2008, le diagnostic de fibromyalgie isolée sans syndrome de fatigue chronique n'a été retenu que 2 fois, 276 patients présentaient un SFC avec moins de 11 points typiques de fibromyalgie, 118 patients répondaient aux critères des 2 syndromes et 56 patients n'avaient pas les critères suffisants pour être classés dans l'un ou l'autre syndrome. Il existe cependant une relation signification entre le nombre de points de fibromyalgie et le nombre de critères mineurs du SFC (*figure 1*).

4. Diagnostic différentiel

Le diagnostic de syndrome de fatigue chronique ou de fibromyalgie est avant tout un diagnostic d'élimination de toutes les autres causes d'asthénie chronique ou de douleurs musculo-articulaires. L'examen clinique et les examens biologiques élimineront les maladies inflammatoires ou systémiques comme le lupus systémique, la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la maladie de Behcet, la spondylarthrite ankylosante, la pseudopolyarthrite rhizomélisque, les maladies endocriniennes comme l'hypothyroïdie, l'hyperparathyroïdie, l'ostéomalacie, le diabète phosphoré, les maladies infectieuses comme les hépatites B et C, la maladie de Lyme ou l'infection par le

Figure 1 – Corrélation entre le nombre de critères mineurs du syndrome de fatigue chronique (Crit min) et le nombre de points douloureux typiques de fibromyalgie (Pt Fibro) chez 452 patients adressés pour asthénie chronique ou fibromyalgie.



VIH, les pathologies musculaires, une hypokaliémie, une anémie ferriprive, les complications médicamenteuses (hypocholestérolémiantes, cimétidine, quinolones). L'existence d'une somnolence diurne importante révélée par l'interrogatoire ou le questionnaire d'Epworth permettra d'évoquer le syndrome d'apnées du sommeil et de demander un enregistrement polysomnographique nécessaire pour faire le diagnostic et mettre en route un traitement adapté qui améliore l'asthénie chronique des patients.

La survenue fréquente d'infections de la sphère ORL ou bronchopulmonaires devra faire suspecter et rechercher une hypogammaglobulinémie d'expression variable ou un déficit en sous-classes d'IgG. Sur la cohorte de 452 patients, une hypogammaglobulinémie modérée entre 5 et 6 g/L n'a été détectée que chez 3 patients.

En revanche, l'électrophorèse des protéines a retrouvé un pic monoclonal ou une ébauche de pic chez 8 patients dont un en cours d'évolution vers un myélome après 2 ans de suivi.

5 Hypothèses étiopathogéniques

De nombreuses hypothèses ont été décrites dans la littérature. Aucune ne permet à elle seule d'expliquer la symptomatologie de tous les patients. Les anomalies décrites peuvent être soit la cause de la fatigue soit la conséquence d'une anomalie concomitante.

5.1. Hypothèse infectieuse

L'apparition d'allure épidémique du syndrome de fatigue chronique comme dans la région du lac Taïbé en 1984 a fait évoquer l'hypothèse infectieuse [29]. Plusieurs virus ont été incriminés : le virus d'Epstein-Barr (EBV), le cytomégalo virus (CMV) et le *Human Herpes virus-6* (HHV-6) [23], le Borna virus [21], les entérovirus [6].

L'exemple type est l'infection par le virus d'Epstein-Barr dont la prévalence chez les sujets atteints de SFC est légèrement supérieure à celle de la population contrôlée [15]. La relation de cause à effet n'a pas pu être confirmée, en effet les premiers essais randomisés de traitement antiviral n'ont pas montré d'efficacité plus importante que le placebo [30]. Des publications plus récentes font cependant état d'une action significative des antiviraux chez une sous-population ciblée de patients qui présentent une infection active à l'EBV [25]. L'explication de l'absence d'effet du traitement antiviral dans l'étude initiale pourrait être liée au fait que, le plus souvent, l'infection par EBV guérit spontanément et qu'un traitement antiviral n'apporte rien sauf si l'infection est chroniquement active. L'infection virale initiale ne servirait que de déclencheur à une réaction immunologique qui persisterait après la guérison de l'infection virale (cf § 5.5).

5.2. Hypothèse endocrinienne

L'hypothèse endocrinienne avec une insuffisance de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien a longtemps été discutée par Cleare [7] puis récemment infirmée par la même équipe [19]. Il existe aussi souvent des anomalies des hormones thyroïdiennes mais le traitement d'une hypothyroïdie ne permet pas la régression des douleurs de fibromyalgie ou l'asthénie d'un vrai SFC.

5.3. Hypothèse métabolique

L'hypothèse métabolique a été invoquée devant l'amélioration de certains sujets par le magnésium injectable [9] puis infirmée par d'autres études [17]. Dans notre expérience, très peu de patients ont une magnésémie inférieure au valeur seuil du laboratoire : 60/452 patients (13 %) ont un magnésium érythrocytaire inférieur à 1,85 $\mu\text{mol/L}$ et la moyenne des patients était normale à 2,12 $\mu\text{mol/L}$. Le dosage de la vitamine C montre un déficit chez 136/393 patients (35 %) et l'acide urique le principal antioxydant du sérum est inférieur à 170 $\mu\text{mol/L}$ chez 59/421 patients (14 %). La correction des valeurs du magnésium et de la vitamine C sérique ne permet pas à elle seule de traiter les patients.

5.4. Hypothèse psychologique

L'hypothèse psychologique est fréquemment avancée du fait de l'absence d'autres hypothèses. Dans notre expérience, les vraies dépressions sont rares. Sur la cohorte de 452 patients, 437 ont rempli correctement le questionnaire abrégé de dépression de Beck. La dépression est sévère (score ≥ 17) chez 86/437 patients (20 %), moyenne ($12 < \text{score} < 16$) chez 100/437 patients (23 %), faible ou négative chez 251/437 patients (57 %). En revanche, les patients eux-mêmes se considèrent comme très anxieux ou extrêmement anxieux dans 251/442 cas (57 %), moyennement anxieux dans 88/442 cas (20 %) et peu ou pas anxieux dans 103/442 cas (23 %). Les antidépresseurs, parfois utiles, sont souvent mal tolérés par les patients qui se sentent encore plus fatigués. Les patients rencontrés à la consultation n'ont pas de perte de motivation contrairement aux vrais dépressifs mais ceci est peut être lié à un biais de notre recrutement. Certains antidépresseurs (duloxétine, amitriptyline, milnacipran), le plus souvent à faible dose pour être tolérés, ont une action essentiellement dans le cadre des douleurs de fibromyalgie [2].

5.5. Hypothèse immunologique

Les anomalies du système immunitaire ont été revues dans une méta-analyse de la littérature (239 articles publiés) de Natelson et coll. [27]. Les seules anomalies régulièrement retrouvées sont une positivité faible ou modérée des anticorps antinucléaires chez 15 % des patients, une diminution des cellules Natural Killer (NK) et de l'activité fonctionnelle de ces cellules. Une activation des lymphocytes T et des cellules NK est retrouvée avec le marquage CD2 CD26 par plusieurs auteurs [22, 24, 26]. En revanche, la cytotoxicité et le contenu en perforine des cellules NK sont abaissés [26]. L'étude de l'expression des gènes par microarrays montre des modifications d'expression de certains gènes : en particulier une surexpression des gènes codant pour la protéine CD2 et la protéine kinase C-like, protéines impliquées dans l'activation lymphocytaire, et sous-expression des gènes codant pour le récepteur de l'interleukine-10, impliqué dans la régulation de l'activation [20]. Dans la population des patients vus en consultation, la présence d'anticorps antinucléaires isolés d'aspect homogènes ou granuleux a été détectée chez 111 patients sur 431 (26 %) sans autres signes biologiques de pathologies auto-immunes. Le phénotypage lymphocytaire montre une diminution

du nombre de cellules NK : chez 127/407 patients (31 %) les taux de cellules NK sont inférieurs à 100/ μ l, et chez 231/407 patients (58 %) les taux de cellules NK sont inférieurs aux valeurs de référence du laboratoire (< 145/ μ l). Une lymphopénie T CD4+ inférieure à 500 / μ l n'est présente que chez 30/442 patients (7 %) sans inversion du rapport CD4/CD8. Une activation spontanée supérieure à 1 %, détectée par le marqueur CD69 à la surface des lymphocytes T, après 24 heures de culture, est présente chez 186/452 patients (41 %) contre 7/30 (23 %) chez les sujets contrôles ($p = 0,0461$). Après culture avec un antigène de *Staphylococcus aureus* ou de *Candida albicans*, une activation spécifique est détectée respectivement chez 233/452 (52 %) et 267/452 (59 %) patients contre 7/30 (23 %) et 3/30 (10 %) sujets contrôles (respectivement, $p = 0,0028$ et $p < 0,0001$). Cette réactivité anormale *in vitro* est corrélée avec une réactivité importante aux tests cutanés avec les mêmes antigènes et une excrétion accrue de néoptérine dans les urines après ces tests [3, 10]. Cette excrétion accrue de néoptérine est le signe indirect d'une sécrétion d'interféron- γ par des lymphocytes du patient. Notre hypothèse actuelle serait qu'à l'occasion d'une stimulation immunitaire telle qu'une infection virale ou une vaccination, les patients développent une réactivité anormale à des antigènes microbiens ubiquitaires comme *Candida albicans* ou *Staphylococcus aureus*. La présence de ces microorganismes au niveau des muqueuses nasales ou digestives activerait les lymphocytes des patients qui synthétiseraient alors de l'interféron- γ responsable des symptômes pseudo-grippaux décrits dans cette pathologie. Chez les patients fibromyalgiques, la synthèse accrue de monoxyde d'azote par la NO-synthase inductible, sous la dépendance de l'interféron- γ , agirait sur les récepteurs au glutamate de type NMDA dans le cadre du cercle oxyde nitrique/peroxydite [28]. Des études sont en cours pour confirmer ou infirmer cette hypothèse. L'aggravation des symptômes lors d'un test cutané à distance du point

d'injection de l'antigène semble affirmer une relation de cause à effet entre l'hyperréactivité lymphocytaire et les symptômes du patient et non une simple corrélation [2].

6 Conclusion

Le syndrome de fatigue chronique et la fibromyalgie sont des entités maintenant bien définies mais pas encore assez connues des médecins, ce qui conduit souvent les patients à une errance médicale et à une inflation d'exams biologiques, radiologiques ou paracliniques. Chez des patients hyper-anxieux, cette méconnaissance est elle-même source d'anxiété car ils redoutent souvent une maladie orpheline méconnue de leur médecin. Le bilan du médecin traitant doit être clinique et biologique pour éliminer des pathologies précises. L'absence d'étiologie ou de mécanismes étiopathogéniques bien reconnus contribue au malaise des patients et de leurs médecins. L'hypothèse d'une réactivité lymphocytaire T anormale à des antigènes microbiens ubiquitaires permet d'expliquer des symptômes *a priori* éloignés les uns des autres comme la fatigue, les douleurs musculaires, les symptômes digestifs du syndrome du côlon irritable. L'émergence de ces pathologies pourrait être en relation avec les modifications alimentaires intervenues ces dernières décennies et avec l'utilisation fréquente des antibiotiques qui modifient les flores muqueuses créant des phénomènes de dysbiose [14]. L'amélioration des flores digestives par un régime diététique pauvre en hydrates de carbone raffinés et enrichi en probiotiques permet d'améliorer la dysbiose des patients, leur colopathie fonctionnelle et partiellement leur asthénie. Un traitement d'immunomodulation spécifique avec des dilutions de l'antigène *Candida albicans* permettrait de diminuer l'hyperréactivité lymphocytaire mise en cause dans ces pathologies, un essai clinique est en cours d'évaluation (Cozon et Brunet données non publiées).

Bibliographie

- [1] Arnold L.M., Crofford L.J., Martin S.A., Young J.P., Sharma U., The effect of anxiety and depression on improvements in pain in a randomized, controlled trial of pregabalin for treatment of fibromyalgia, *Pain Med.* 8 (2007) 633-638.
- [2] Arnold L.M., Duloxetine and other antidepressants in the treatment of patients with fibromyalgia, *Pain Med.* 8 (2007) S63-S74.
- [3] Brunet J.L., Fatochi F., Liaudet A.P., Cozon G.J., Role of pathological delayed-type hypersensitivity in chronic fatigue syndrome: importance of the evaluation of lymphocyte activation by flow cytometry and the measurement of urinary neopterin, *Allerg. Immunol. (Paris)* 34 (2002) 38-44.
- [4] Cathébras P., La fibromyalgie doit-elle passer le siècle? *Rev. Med. Intern.* 21 (2000) 577-579.
- [5] CFS/ME Working Group. Report of the CFS/ME Working group. Department of health, January 2002 http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_4064840 (consulté le 5 janvier 2008).
- [6] Chia J.K., Chia A.Y., Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach, *J. Clin. Pathol.* 61 (2008) 43-48.
- [7] Cleare A.J., The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome, *Endocr. Rev.* 24 (2003) 236-252.
- [8] Cohen S.P., Verdolin M.H., Chang A.S., Kurihara C., Moriando B.J., Mao J., The intravenous ketamine test predicts subsequent response to an oral dextromethorphan treatment regimen in fibromyalgia patients, *J. Pain.* 7 (2006) 391-398.
- [9] Cox I.M., Campbell M.J., Dowson D., Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome, *Lancet* 30 (1991) 757-760.
- [10] Cozon G.J., Brunet J.L., Peyramond D., Detection of specific T lymphocytes in systemic abnormal delayed type hypersensitivity to *Candida albicans*, *Inflamm. Res.* 49 (2000) S39-S40.
- [11] Escande M., Boucard J., Dépressions atypiques, *Rev. Prat.* 49 (1999) 723-725.
- [12] Fukuda K., Straus S.E., Hickie I., Sharpe M.C., Dobbins J.G., Komaroff A., The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International chronic fatigue syndrome study group, *Ann. Intern. Med.* 121 (1994) 953-959.
- [13] Harris R.E., Clauw D.J., Scott D.J., McLean S.A., Gracely R.H., Zubieta J.K., Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia, *J. Neurosci.* 27 (2007) 10000-10006.
- [14] Hawrelak J.A., Myers S.P., The causes of intestinal dysbiosis: a review, *Altern. Med. Rev.* 9 (2004) 180-197.
- [15] Hellinger W.C., Smith T.F., Van Scoy R.E., Spitzer P.G., Forgacs P., Edson R.S., Chronic fatigue syndrome and the diagnostic utility of antibody to Epstein-Barr virus early antigen, *JAMA* 19 (1988) 971-973.

- [16] Henriksson K.G., Sørensen J., The promise of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in fibromyalgia, *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 28 (2002) 343-351.
- [17] Hinds G., Bell N.P., McMaster D., McCluskey D.R., Normal red cell magnesium concentrations and magnesium loading tests in patients with chronic fatigue syndrome, *Ann. Clin. Biochem.* 31 (1994) 459-461.
- [18] Holmes G.P., Kaplan J.E., Gantz N.M., Komaroff A.L., Schonberger L.B., Straus S.E., Jones J.F., Dubois R.E., Cunningham-Rundles C., Pahwa S., Chronic fatigue syndrome: a working case definition, *Ann. Intern. Med.* 108 (1988) 387-389.
- [19] Jerjes W.K., Taylor N.F., Peters T.J., Wessely S., Cleare A.J., Urinary cortisol and cortisol metabolite excretion in chronic fatigue syndrome, *Psychosom. Med.* 68 (2006) 578-582.
- [20] Kaushik N., Fear D., Richards S.C., McDermott C.R., Nuwaysir E.F., Kellam P., Harrison T.J., Wilkinson R.J., Tyrrell D.A., Holgate S.T., Kerr J.R., Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome, *J. Clin. Pathol.* 58 (2005) 826-832.
- [21] Kitani T., Kuratsune H., Fuke I., Nakamura Y., Nakaya T., Asahi S., Tobiume M., Yamaguti K., Machii T., Inagi R., Yamanishi K., Ikuta K., Possible correlation between Borna disease virus infection and Japanese patients with chronic fatigue syndrome, *Microbiol. Immunol.* 40 (1996) 459-462.
- [22] Klimas N.G., Salvato F.R., Morgan R., Fletcher M.A., Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome, *J. Clin. Microbiol.* 28 (1990) 1403-1410.
- [23] Komaroff A.L., Chronic fatigue syndromes: relationship to chronic viral infections, *J. Virol. Methods* 21 (1988) 3-10.
- [24] Landay A.L., Jessop C., Lennette E.T., Levy J.A., Chronic fatigue syndrome: clinical condition associated with immune activation, *Lancet* 338 (1991) 707-712.
- [25] Lerner A.M., Beqaj S.H., Deeter R.G., Fitzgerald J.T., Valacyclovir treatment in Epstein-Barr virus subset chronic fatigue syndrome: thirty-six months follow-up, *In Vivo* 21 (2007) 707-713.
- [26] Maher K.J., Klimas N.G., Fletcher M.A., Chronic fatigue syndrome is associated with diminished intracellular perforin, *Clin. Exp. Immunol.* 142 (2005) 505-511.
- [27] Nateison B.H., Haghghi M.H., Ponzio N.M., Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome, *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* 9 (2002) 747-752.
- [28] Pall M.L., Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO⁻ cycle, *Med. Hypotheses* 69 (2007) 821-825.
- [29] Revillard J.P., Cozon G., Le syndrome de fatigue chronique post-infectieuse, *Immunol. Med.* 6 (1989) 92-100.
- [30] Straus S.E., Dale J.K., Tobi M., Lawley T., Preble O., Blaese R.M., Hallahan C., Henle W., Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome. Lack of efficacy in a placebo-controlled trial, *N. Engl. J. Med.* 319 (1988) 1692-1698.
- [31] Wolfe F., Smythe H.A., Yunus M.B., Bennett R.M., Bombardier C., Goldenberg D.L., Tugwell P., Campbell S.M., Abeles M., Clark P., The American college of rheumatology. 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee, *Arthritis Rheum.* 33 (1990) 160-172.
- [32] Working group of the Royal Australasian College of physicians chronic fatigue syndrome. Clinical practice guidelines-2002, *Med. J. Aust.* 176 (2002) S23-56.

Usage Privé