Maisons Des Associations
72 rue Royale – 59 000 Lille

BULLETIN D'INFORMATION
N°32
Janvier 2014

Meilleurs vœux pour 2014

Chers amis adhérents,

Une nouvelle année commence et comme chaque fois, nous espérons tous qu'elle sera porteuse d'espoir et qu'elle apportera de vraies réponses sur notre maladie, sa prise en charge et sa reconnaissance.
Pour notre association, c'est toujours un vrai défi de faire que les projets avancent et soient à la mesure de nos espérances.
Notre Conseil Scientifique et son Président, le Pr J.D. de Korwin prennent de leur temps avec beaucoup de générosité pour faire avancer ces projets et prévoient d'organiser , en partenariat avec notre association, avant la fin de l'été, un séminaire qui devrait réunir une soixantaine d'experts concernés par le SFC.
Une réunion scientifique nationale, toujours en partenariat avec notre association, sera ensuite envisagée.

Nos bénévoles Emmanuelle et Isabelle ont également fait un travail de recherche formidable pour proposer un projet d'Education Thérapeuthique.

Il est fondamental pour les malades atteints de SFC que leur pathologie soit connue par une majorité de personnes du monde médical et que pour les instances administratives, il ne soit plus possible de dire que le SFC n'existe pas. Mais la reconnaissance de cette pathologie passe impérativement par ce travail progressif d'analyse, rédaction lecture, relecture, validation, confiée à des experts, avant d'arriver à des « recommandations de bonne pratique » telles que le définit la HAS. Nous devons donc être patients. C'est un travail de longue haleine qui demande du temps et beaucoup d'énergie.

Nous sommes très touchés par toutes les marques de sympathie et de confiance que nous recevons actuellement à travers vos courriers et vos dons nombreux, qu'ils soient modestes ou plus importants. Ils participent tous à notre action et vont nous aider à mettre en place ces projets. Nous vous en sommes infiniment reconnaissants. Chaque donateur recevra personnellement, un petit mot de remerciements et bien sûr une attestation de don.
Mais derrière chaque don, nous savons que s'expriment aussi tant d'espoirs et d'attentes.
Toute notre action est donc motivée par cette volonté de répondre de la meilleure façon possible à ce que vous exprimez tous : la nécessité d'être entendus, compris et reconnus.

Tous nos bénévoles sont à votre écoute et partagent les mêmes espoirs que vous. Ils vous souhaitent la meilleure santé possible, et en tous cas, la paix du cœur. Ils vous souhaitent aussi de rester porteurs d'espérance, de force de vie et de générosité. *F. B*

Nous remercions le Pr Michel PUGEAT, endocrinologue et nouveau membre du Conseil Scientifique pour l'article qu'il nous a permis de publier.

Syndrome de fatigue chronique : quelle place pour l'endocrinologue ?

Paris, 27- 28 Novembre 2009

par Michel PUGEAT (1, 2), Ingrid PLOTON (1), Gérald RAVEROT (1),Agnès BONNETON (2), Grégoire-Jacques-Noël COZON (3), Jean-Louis BRUNET (4)et Henri DECHAUD (5) (Lyon) -

Le syndrome de fatigue chronique est reconnu comme une entité nosologique dont les critères diagnostiques ont fait l'objet d'un consensus. Parmi les hypothèses physio-pathologiques, les anomalies endocriniennes, en particulier de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, ont été évoquées. Quelques études, de qualité inégale, montrent qu'au cours du syndrome de fatigue chronique il existe une baisse de la cortisolémie qui est associée à une augmentation de l'effet de rétrocontrôle des glucocorticoïdes sur la sécrétion d'ACTH par une augmentation de l'activité des récepteurs. La description d'un phénotype de fatigue chronique chez les patients porteurs de mutations du gène de la transcortine (CBG), ainsi que chez les souris dont ce gène a été invalidé, suggère que le transport du cortisol ou la protéine CBG elle-même pourrait jouer un rôle dans la physio-pathologie du syndrome de fatigue chronique. Cette revue a comme simple ambition de susciter l'intérêt de l'endocrinologue pour ce problème de santé publique.

Mots-clé : syndrome de fatigue chronique, fibromyalgie, cortisol, transcortine.

INTRODUCTION

Le syndrome de fatigue chronique (SFC) est une entité nosologique reconnue depuis une vingtaine d'années. Elle fait partie, avec la fibromyalgie, des syndromes somatoformes dont l'existence et les causes sont encore largement discutées et débattues dans la littérature médicale (1). Les conférences de consensus ont le mérite d'avoir tenter de rassembler un certain nombre de symptômes cliniques significatifs pour la définition du syndrome de fatigue chronique et ainsi faciliter l'approche épidémiologique, étiologique et physio-pathogénique. Après avoir défini le cadre nosologique de la fatigue chronique, nous discuterons les principales hypothèses étio-pathogéniques en particulier les anomalies endocriniennes.

LE SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE

Le SFC a été décrit sous différentes dénominations. Une première définition a été proposée en 1988 (2) puis en 1991 (3). La prévalence du SFC serait comprise entre 0,2 et 0,4 % de la population dans les pays occidentaux (4). Comme pour la fibromyalgie, il existe une prédominance féminine importante, environ 8 à 9 femmes pour 1 homme. Cliniquement, la FC se manifeste par une fatigue prolongée qui dure depuis plus d'un mois sans explication clinique ou biologique.

Le critère majeur du SFC est une asthénie intense qui persiste depuis plus de 6 mois sans explication médicale ou psychiatrique. 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 SFC post-infectieux.
Aucune circonstance décrite n'a fait la preuve d'un lien de cause à effet avec une vaccination récente, une intervention chirurgicale, un accouchement, ou un traumatisme physique ou psychique.

Le diagnostic de SFC doit exclure un syndrome dépressif et un état d'addiction à l'alcool et aux substances psychotropes. Cependant, la plupart des patients ont des symptômes modérés de dépression avec un score peu élevé au questionnaire abrégé de dépression de Beck.
En revanche, ils souffrent d'une anxiété importante qui peut être mise en évidence par une échelle visuelle d'anxiété ou par un questionnaire anxiété/dépression. Ils décrivent habituellement une bonne motivation mais un rapide épuisement lors de l'effort physique.

Les critères mineurs du SFC sont :

1) les troubles neuro-cognitifs à type de troubles de la concentration, de la mémoire visuelle ou de l'irritabilité ;
2) une fragilité aux infections, en particulier pharyngites récidivantes, et adénopathies cervicales ou axillaires sensibles ;
3) des myalgies ;
4) des arthralgie migratrices ;
5) des céphalées ;
6) un sommeil non réparateur et une récupération lente supérieure à 24 heures après un exercice physique modéré. L'association à la fibromyalgie n'est pas rare mais les deux syndromes peuvent être indépendants.
Ces signes mineurs, au nombre minimum de quatre, doivent durer depuis au moins 6 mois et être associés associés à la fatigue (4, 5).

L'examen clinique doit éliminer toute cause organique de fatigue. Il doit être normal ou ne détecter que des anomalies mineures.
L'examen ORL retrouve souvent des signes de pharyngite et des douleurs à la pression des sinus maxillaires et frontaux ainsi que des articulations temporo-maxillaires.
L'examen des organes lymphoïdes peut noter la présence inexpliquée de petites adénopathies sensibles le plus souvent cervicales non suspectes à l'échographie.
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 dont les investigations ont éliminé toute pathologie organique avec quelquefois un diagnostic final de syndrome du côlon irritable.
L'examen ostéo-musculaire ne montre pas d'anomalie importante en dehors de douleur à la pression des masses musculaires et des insertions tendineuses.
L'examen cardiovasculaire recherchera une hypotension orthostatique, source de fatigue.
L'examen neurologique doit être normal mais il est souvent noté une hyper réflexivité ostéotendineuse sans signe d'atteinte pyramidale et la présence du signe de Chovsteck souvent associé à des antécédents de spasmophilie mais sans autres signes d'hypocalcémie ou d'hypomagnésémie, à confirmer par des dosages.

Les examens biologiques permettent d'éliminer les principales causes de fatigue chronique. Il est recommandé d'effectuer les examens suivants : une numérationformule sanguine, une vitesse de sédimentation, un dosage sérique de la protéine réactive C, des ALAT *(ALanine AminoTransférase)*, PAL *(Phosphatase 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).
Les résultats de ces examens sont en général dans les limites des valeurs normales et permettent d'éliminer une pathologie inflammatoire ou autre.

HYPOTHÈSES ÉTIO-PATHOGÉNIQUES

De nombreuses hypothèses ont été proposées 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.

1. Hypothèse infectieuse

L'apparition d'allure épidémique du syndrome de fatigue chronique comme dans la région du lac Tahoe (Californie) en 1984 a fait évoquer l'hypothèse infectieuse (6). Plusieurs virus ont été incriminés principalement le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le cytomégalovirus (CMV). Ainsi la prévalence d'une infection par le virus d'Epstein-Barr chez les sujets atteints de SFC est légèrement supérieure à celle de la population contrôle (7). Une 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 (8). L'explication de l'absence de bénéfice du traitement antiviral 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.

2. Hypothèse immunologique

Les anomalies du système immunitaire ont été évaluées dans une méta-analyse de 239 articles (9). 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 une baisse 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 (9-11). L'étude de l'expression des gènes par « microarrays » montre des modifications d'expression de certains gènes : en particulier une sur-expression des gènes codant la protéine CD2 et la protein-kinase C-like, protéines impliquées dans l'activation lymphocytaire, ainsi qu'une sous-expression du gène codant le récepteur de l'interleukine-10, impliquée dans la régulation de l'activation (12).
Dans une population de patients vus en consultation, la présence isolée d'anticorps antinucléaires d'aspect homogène ou granuleux est détectable dans un tiers des cas (13). Le phénotypage lymphocytaire montre une diminution du nombre de cellules NK également dans un tiers des cas.
Le fait le plus remarquable est la présence d'une activation spontanée, supérieure à 1 %, détectée par le marqueur CD69 à la surface des lymphocytes T après 24 heures de culture dans plus d'un tiers des cas.
Après culture avec un antigène de *Staphylococcus aureus* ou de *Candida albicans*, une activation spécifique est détectée respectivement dans la moitié des cas (13). 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 (14).

Cette excrétion accrue de néoptérine est le signe indirect d'une sécrétion d'interféron-© par des lymphocytes du patient. L'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 micro-organismes au niveau des muqueuses nasales ou digestives activerait les lymphocytes des patients qui synthétiseraient alors de l'interféron-© responsable des symptômes pseudo-grippaux décrits dans cette pathologie (14).

Chez les patients fibromyalgiques, la synthèse accrue de monoxyde d'azote par la NO-synthase inductible, sous la dépendance de l'interféron-©, agirait sur les récepteurs au glutamate de type NMDA dans le cadre du cycle oxyde nitrique/peroxynitrite (15).

3. Hypothèse métabolique

L'hypothèse métabolique a été invoquée devant l'amélioration de certains sujets par injection i.v. de magnésium (15) puis infirmée par d'autres études (16). Il faut rappeler ici que la fatigue fait partie des symptômes évocateurs d'une hémochromatose ou d'une hyperparathyroïdie, la fatigue disparaissant après traitement approprié de ces affections.

4. Hypothèse endocrinienne

Dysfonction thyroïdienne. La fréquence de la pathologie thyroïdienne auto-immune, quelquefois associée au développement d'un tableau de fatigue chronique, conduit l'endocrinologue à s'interroger sur la cause de la persistance d'une fatigue chronique. L'amélioration de l'état clinique répond souvent à la simple adaptation du traitement substitutif en vue de normaliser les taux circulants d'hormones thyroïdiennes, thyroxine (T4) et triodotryronine (T3).

Cependant, au cours de la thyroïdite lymphocytaire chronique de Hashimoto il a été décrit chez certains patients un état de fatigue persistant malgré une bonne substitution. Dans ces cas l'association d'une dose minime de T3 au traitement par la T4, sous la forme de Cynomel®, peut améliorer la fatigue (17).

Une étude prospective a montré l'effet bénéfique de petites doses de T3 (10 ⌈g) sur la préservation des fonctions cognitives mais une étude randomisée n'a pas clairement confirmé cet avantage (18).

Ainsi, l'administration de T3 n'a pas fait l'objet d'une recommandation ; elle se heurte au risque d'effets secondaires cardiologiques (palpitation, troubles du rythme cardiaque) ou osseux (ostéoporose). Au cours de la maladie de Basedow, les formes musculaires peuvent s'apparenter aux fibromyalgies et évoluer indépendamment du statut thyroïdien. Le passage en hypothyroïdie après administration d'I131 ou après chirurgie est une cause de fatigue qui peut devenir chronique. Il a été recommandé de maintenir dans ce cas le niveau plasmatique de T4 et de T3 dans les limites normales plutôt supérieures qu'inférieures (17, 18).

Dysfonction surrénalienne. Les anomalies de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ont été rapportées par plusieurs études mais leur significativité reste controversée et débattue. Dans la plupart des études publiées le nombre de patients est limité et, si l'étude est suffisamment large, l'homogénéité du groupe étudié est discutable du fait de la forte co-morbidité du syndrome de fatigue chronique avec le syndrome dépressif.

La revue générale de Cleare (19) couvre l'essentiel des études disponibles.

La baisse de la cortisolémie du matin a été rapportée au cours du syndrome de fatigue chronique dans plusieurs études.

Lorsque la mesure du cortisol a été réalisée au cours d'un cycle nycthéméral éventuellement couplée à un dosage du cortisol libre urinaire (CLU) de 24 h, il n'a pas été montré de façon

évidente de déficit de la sécrétion de glucocorticoïdes. Les rares études qui ont mesuré le cortisol salivaire au cours d'un cycle n'ont trouvé aucune anomalie significative (20). Cependant, plusieurs études, souvent de la même équipe, ont rapporté une diminution du cortisol libre plasmatique mais sans modification de l'excrétion urinaire du cortisol ni de ses métabolites au cours de la fatigue chronique (19, 21).

Diminution de réponse de l'ACTH au CRF. Ce test a été largement utilisé dans l'exploration de la fatigue chronique avec des doses variables de CRF (1 ⌈g/kg ou 100 ⌈g) d'origine ovine ou humaine. Les résultats comparés à ceux obtenus dans une population de référence normale montrent soit une réponse normale de l'ACTH soit une réponse diminuée (22-24).

Test à l'arginine vasopressine (AVP). L'AVP agit de façon synergique avec le CRF. La diminution de la réponse de l'ACTH après perfusion d'AVP a été rapportée au cours du syndrome de fatigue chronique ainsi que le retour à la normale de la réponse de l'ACTH sous CRF (25) lors de la co-administration d'AVP (26). Ces résultats suggèrent d'une façon indirecte que la réserve de CRF hypothalamique au cours du syndrome de fatigue chronique est diminuée (25).

Forte réponse du cortisol sous ACTH. Une étude dose-réponse des effets de l'ACTH (Synacthène® à 0,003 ; 0,01 0,1 et 1,0 ⌈g/kg) sur la réponse du cortisol, mesurée à 18 h, a montré une réponse plus élevée aux doses les plus faibles mais une réponse atténuée aux doses les plus élevées. Ces résultats montrent une hyper-réactivité surrénalienne à de petites doses d'ACTH mais une baisse de sa capacité maximale de réponse (22).
D'autres études ont retrouvé une corrélation inverse entre la cortisolémie basale et la réponse à l'ACTH (17).

Test d'hypoglycémie à l'insuline. Trois études ont montré que la réponse de l'ACTH et du cortisol au cours du test d'hypoglycémie insulinique n'était pas altérée au cours du syndrome de fatigue chronique, mais l'étude la plus récente rapporte une réponse moindre de l'ACTH pour une réponse normale du cortisol suggérant une hyper-réactivité de la surrénale (27).

Test de freinage par la dexaméthasone. L'hypothèse d'une augmentation de l'effet de rétrocontrôle des glucocorticoïdes sur la fonction corticotrope a été explorée par plusieurs études. Les résultats les plus convaincants ont été rapportés sur la baisse du cortisol salivaire après administration de 0,5 mg de dexaméthasone (28).
Cependant, comme l'a souligné Cleare (17) dans sa revue générale, la plus grande sensibilité à l'effet de rétrocontrôle de la dexaméthasone a également été retrouvée dans la plupart des situations de stress dont la fatigue chronique est une cause. Cette augmentation de l'activité de la dexaméthasone a été retrouvée *in vitro* sur les cellules mononuclées mais sans modification de l'affinité ni de la concentration de récepteurs aux glucocorticoïdes (29).

DHEA et DHEA-S. La sécrétion de DHEA et de son ester sulfate, la DHEA-S, est spécifique de la zone réticulée de la glande surrénale humaine.
Au cours de la dépression, les taux circulants de DHEA/DHEA-S sont inversement corrélés au score de sévérité de la dépression (30). L'ensemble des données de la littérature est inconsistant en ce qui concerne la fatigue chronique.
L'étude de Scot et al (31) a rapporté la diminution de la réponse de la DHEA sous Synacthène® au cours du syndrome de fatigue chronique, mais cette étude préliminaire n'a pas été confirmée.

Traitement substitutif. D'une façon générale, les traitements par petites doses d'hydrocortisone (5 à 10 mg/j) ont montré une modeste amélioration des symptômes de fatigue

chronique dans moins de 30 % des cas avec un rapide épuisement de cet effet bénéfique dans le temps (32, 33).
Une étude pilote a étudié chez 23 femmes, dont les valeurs de DHEA/DHEA-S étaient basses, les bénéfices de l'administration de DHEA à des doses journalières 6 50 mg/jour, doses habituellement nécessaires pour remonter la DHEA et la DHEA-S à des concentrations normales. Cette étude ouverte a montré une faible efficacité thérapeutique sur les scores de fatigue chronique (34).

Déficit en GH. Le déficit en hormone de croissance (GH) s'accompagne d'une asthénie avec tendance à la fatigue chronique associée à des douleurs musculaires (35, 36).
Deux études ont étudié en détail la sécrétion basale et stimulée de GH et mesuré l'IGF-1 sans montrer d'anomalies significatives entre deux groupes sélectionnés de patients avec ou sans fatigue chronique (37, 38). Cependant, une étude contrôlée a entrepris de montrer l'effet bénéfique de l'administration de GH sur les symptômes musculaires de la fatigue chronique et la fibromyalgie. Cette étude est en cours.

5. Hypothèse génétique

Bien que quelques formes familiales de syndrome de fatigue chronique aient été rapportées aucune hypothèse génétique n'a été étayée par l'identification d'un gène candidat.
La première mutation du gène de la *« corticosteroid-binding globulin »* (CBG) ou transcortine a été rapportée par Van Baelen et al (39) chez un patient en choc septique. Cette mutation, située dans l'exon 2 (433TrA ; CBG-Louvain), est associée à une baisse d'affinité de liaison pour le cortisol.
Le phénotype des patients porteurs de cette mutation n'a pas été décrit.

Notre équipe a rapporté une nouvelle mutation du gène de la CBG chez une femme de 43 ans dont le bilan d'asthénie avait montré un cortisol plasmatique effondré, mais un cortisol salivaire et urinaire normal. La concentration sanguine de CBG était abaissée de 50 % avec une perte d'affinité de liaison pour le cortisol. Une mutation 1254GrA (Asp367Asn) sur le résidu 367 de l'exon 5, proche du site de liaison du cortisol (Trp371), a été trouvée sur le gène de la CBG (40). Cette mutation, dite Lyon, a été retrouvée dans une grande famille d'origine calabraise émigrée en Australie ainsi qu'une autre mutation, 121GrA, dans l'exon 2, responsable de l'apparition d'un codon stop, associée à un déficit complet en CBG (mutation nulle). L'étude minutieuse du phénotype de ces patients par Torpy et al (41) a décrit un tableau clinique d'hypotension artérielle avec fatigue chronique chez les sujets homozygotes pour la mutation nulle, ou hétérozygotes composites pour la CBG Lyon et la mutation nulle.

Ce travail suggère une possible influence du déficit en CBG sur le phénotype de fatigue chronique.

En revanche, l'étude prospective d'une grande population de patients avec syndrome de fatigue chronique a trouvé une tendance significative à la baisse de la CBG, mais aucune des trois mutations décrites du gène de la CBG n'a été identifiée chez ces patients.
L'hypothèse actuelle est que la diminution de la CBG au cours du syndrome de fatigue chronique pourrait traduire un état latent d'inflammation. L'effet répresseur de l'IL-6 sur l'expression du gène de la CBG sur les cellules d'une lignée d'hépatome humain (HepG2) (42,43) et l'effondrement rapide de la CBG après perfusion d'Il-6 (44) sont en faveurs du rôle de cette cytokine (45). Néanmoins, le lien avec la sémiologie de fatigue chronique reste à élucider.

PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS

La grande hétérogénéité des patients classés comme atteints de syndrome de fatigue chronique rend difficile la vérification des hypothèses physio-pathologiques. Une étude récente du transcriptome leucocytaire n'a pas permis d'identifier de gènes candidats, mais montre l'intérêt que suscite la compréhension de cette pathologie fréquente (46).

La piste de la CBG n'est sans doute qu'un des aspects d'un puzzle physio-pathogénique à l'interface de l'inflammation, de la réponse immunitaire et de la neuro-psychoendocrinologie. L'invalidation du gène codant pour la CBG chez la souris s'accompagne d'un tableau clinique de réduction d'activité pouvant mimer une situation de fatigue, mais aussi d'un tableau métabolique qui traduit une baisse d'activité des glucocorticoïdes, notamment au niveau du foie avec une plus grande sensibilité aux conséquences du sepsis (47).

Chez l'homme, les liens entre la CBG et les fonctions corticotrope et surrénalienne doivent être précisés.

La fatigue chronique est maintenant reconnue comme un problème de santé publique. La place de l'endocrinologue dans la prise en charge et l'exploration de cette pathologie nous paraît souhaitable sinon justifiée (48). C'est en tout cas l'ambition de cette rapide revue que de susciter l'intérêt des endocrinologues pour le syndrome de fatigue chronique.

(1) F édération d'Endocrinologie, Groupement hospitalier Est, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex
(2) UMR 863, IFR 62, IN SERM et Université Claude-Bernard Lyon 1 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon cedex
(3) L aboratoire d'Immunologie, Groupe hospitalier Lyon Sud, 165, chemin du Petit-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite cedex
(4) Services des Maladies Infectieuses, Groupement hospitalier Nord, 93, grande-rue de la Croix-Rousse, Lyon Cedex 05
(5) L aboratoire d'Immuno-Analyse, Groupement hospitalier Est, 59 boulevard Pinel, 69677 Bron cedex.
Adresse pour la correspondance : Professeur Michel Pugeat – E-mail : michel.pugeat@chu-lyon.fr

THE CHRONIC FATIGUE SYNDROME : WHERE DOES THE ENDOCRINOLOGIST STAND ?

by Michel PUGEAT , Ingrid PLOTON, Gérald RAVEROT, Agnès BONNETON, Grégoire-Jacques-Noël COZON, Jean-Louis BRUNET and Henri DECHAUD (Lyon, France)

ABSTRACT

Chronic fatigue syndrome (CFS) is a common and disabling problem. CFS diagnosis has been facilitated by the introduction of consensus criteria. Although most pathophysiological components of the syndrome remain unclear, there has been recent interest in the endocrinology of CFS. Many studies of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in CFS suggested that a relative hypocortisolism is associated to enhanced negative feedback on ACTH secretion with increased glucocorticoid receptor sensitivity which contributes to impaired response of the HPA axis to CFS in stress condition. The finding that CBG deficiency was associated to hypotension and fatigue, and the observation that the phenotype of a CBG null murine model included fatigue and immune defects, strongly suggested that impaired cortisol transport or a CBG protein defect might impact the physiopathology of CFS. The aim of this review will be to increase the curiosity of endocrinologists for this intriguing public health condition.

Key words : chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, cortisol, CBG.

BIBLIOGRAPHIE **1. Wessely S., C. Nimnuan, M. Sharpe** : Functional somatic syndromes : one or many ? *Lancet 1999, 354 : 936-939.*

2. **Holmes G.P., J.E. Kaplan, N.M. Gantz, A.L. Komaroff, L.B. Schonberger, S.E. Straus, J.F. Jones, R.E. Dubois, C. Cunningham-**Rundles, S. Pahwa : Chronic fatigue syndrome : a working case definition, *Ann Intern Med* 1988, 108 : 387-389. –

3. Sharpe M., L. Archard, J. Banatvala, L.K. Borysiewicz, A.W. Clare, A. David, R.H. Edwards, K.E. Hawton, H.P. Lambert, R.J. Lane, E. Mc-Donald, J. Mowbray, D. Pearson, T. Peto, V. Preedy, A. Smith, D. Smith, D. Taylor, D. Tyrrell, S. Wessely, P. White : Chronic fatigue syndrome : guidelines for research. *J R Soc Med* 1991, 84 : 118-121. –

4. Fukuda K., S.E. Straus,I. Hickie, M.C. Sharpe, J.G. Dobbins, A. Komaroff : The chronic fatigue syndrome : a comprehensive approach to its definition and study. International chronic fatigue syndrome study group. *Ann Intern Med* 1994, 121 : 953-959.

5. Reeves W.C., A. Lloyd, S.D. Vernon, N. Klimas, L.A. Jason, G. Bleijenberg : Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res* 2003, 3 : 25.

6. Revillard J.P., G. Cozon : Le syndrome de fatigue chronique postinfectieuse. *Immunol Med* 1989, 6 : 92-100.

7. Hellinger W.C., T.F. Smith, R.E. Van Scoy, P.G. Spitzer, P. Forgacs, R.S. Edson : Chronic fatigue syndrome and the diagnostic utility of antibody to Epstein-Barr virus early antigen, *JAMA* 1988, 19 : 971-973.

8. Straus S.E., J.K. Dale, M. Tobi, T. Lawley, O. Preble, R.M. Blaese, C. Hallahan, W. Henle : Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome. Lack of efficacy in a placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1988, 319 : 1692-1698.

9. Natelson B.H., M.H. Haghighi, N.M. Ponzio : Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002, 9 : 747-752.

10. Landay A.L., C. Jessop, E.T. Lennette, J.A. Levy : Chronic fatigue syndrome : clinical condition associated with immune activation. *Lancet* 1991, 338 : 707-712.

11. Maher K.J., N.G. Klimas, M.A. Fletcher : Chronic fatigue syndrome is associated with diminished intracellular perforin. *Clin Exp Immunol* 2005, 142 : 505-511.

12. Kaushik N., D. Fear, S.C. Richards, C.R. McDermott, E.F. Nuwaysir, P. Kellam, T.J. Harrison, R.J. Wilkinson, D.A. Tyrrell, S.T. Holgate, J.R. Kerr : Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2005, 58 : 826-832.
13. Cozon G.J., J.L. Brunet, D. Peyramond : Detection of specific T lymphocytes in systemic abnormal delayed type hypersensitivity to Candida albicans. *Inflamm Res* 2000, 49 : S39-S40.
14. Brunet J.L., F. Fatoohi, A.P. Liaudet, G.J. Cozon : 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)* 2002, 34 : 38-44.
15. Cox I.M., M.J. Campbell, D. Dowson : Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991, 337 : 757-760.
16. Hinds G., N.P. Bell, D. McMaster, D.R. McCluskey : Normal red cell magnesium concentrations and magnesium loading tests in patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Clin Biochem* 1994, 31 : 459-461.
17. Lindstedt G., R. Eggertsen, G. Sundbeck, S. Edén, E. Nyström : Thyroid dysfunction and chronic fatigue. *Lancet (letter)* 2001, 358 : 151.
18. Escobar-Morreale H.F., J.I. Botella-Carretero, F. Escobar del Rey, G. Morreale de Escobar : Review : Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90 : 4946- 4954.
19. Cleare A.J. : The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev* 2003, 24 : 236-252.
20. Kirschbaum C., D.H. Hellhammer : Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research : recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 1994, 19 : 313-333.
21. Jerjes W.K., T.J. Peters, N.F. Taylor, P.J. Wood, S. Wessely, A.J. Cleare : Diurnal excretion of urinary cortisol, cortisone, and cortisol metabolites in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Res* 2006, 60 : 145-153.
22. Demitrack M., J. Dale, S. Straus, L. Laue, S. Listwak, M. Kruesi, G. Chrousos, P. Gold : Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, 73 : 1224-1234.
23. Scott L.V., S. Medbak, T.G. Dinan : Blunted adrenocorticotropin and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone stimulation in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1998, 97 : 450-457.
24. Cleare A.J., J. Miell, E. Heap, S. Sookdeo, L. Young, G.S. Malhi, V. O'Keane : Hypothalamo-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86 : 3545-3554.
25. Altemus M, J.K. Dale, D. Michelson, M.A. Demitrack, P.W. Gold, S.E. Straus : Abnormalities in response to vasopressin infusion in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology 2001, 26 : 175-188.* – 26. **Bakheit A.M., P.O. Behan, W.S. Watson, J.J. Morton** : Abnormal arginine-vasopressin secretion and water metabolism in patients with post-viral fatigue syndrome. *Acta Neurol Scand 1993, 87 : 234-238.* **– 27. Gaab J., D. Huster, R. Peisen, V. Engert, V. Heitz, T. Schad, T.H. Schurmeyer, U. Ehlert** : Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity in chronic fatigue syndrome and health under psychological, physiological and pharmacological stimulation. *Psychosom Med 2002, 64 : 951-962.* **– 28. Gaab J., D. Hüster, R.Peisen, V. Engert, T. Schad, T.H. Schürmeyer, U. Ehlert** : The low dose dexamethasone suppression test in chronic fatigue syndrome and health. *Psychosom Med 2002, 64 : 311-318.* **– 29. Visser J., E. Lentjes, I. Haspels, W. Graffelman, B. Blauw, R. de Kloet, l. Nagelkerken** : Increased sensitivity to glucocorticoids in peripheral blood mononuclear cells of chronic fatigue syndrome patients, without evidence for altered density or affinity of glucocorticoid receptors. *J Investig Med 2001 49:195-204***– 30. Baulieu e.-e. :** Dehydroe-piandrostenedione (DHEA) : a fountain of youth ? *J Clin Endocrinol Metab 1996, 81 : 3147-3151.* **– 31. Scott l.V., F. Svec, T. Dinan :** A preliminary study of dehydroepiandrosterone response to low-dose ACTH **in chronic fatigue syndrome and in healthy subjects. Psych Res 2000, 97 : 21-28. – 32. mcKenzie R., A. o'Fallon, J. Dale, M. Demitrack, G. Sharma, M. Deloria, D. Garica-Borreguero, W. Blackwelder, S.E. Straus :** Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome : a randomized controlled trial *JAMA 1998, 280 : 1061-1066. – 33.* **Cleare A.J., E. Heap, G.S. Malhi, S. Wessely, V. o'Keane, J. Miell** *:* Low dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome: a randomised cross-over *trial Lancet 1999,353:455-458.* – **34 Himmel P. T.Seligman**: a pilot study employing dehydroepiadrosterone (DHEA) in the treatment of chronic fatigue syndrome. *JClin Rheumatol 1999, 5: 56-59* . – **35 Parker A.J.R., S.Wessely, A.J. Cleare:** The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia.*Psychol Med 2001, 31:1331-1345.***– 36. Wallymahmed M.E., p. Foy, J.A. Macfarlane** : The quality of life of adults with growth hormone deficiency : comparison with diabetic patients and control subjects. *Clin endocrinal* ***(Oxf)*** *1999, 51 : 333-338.* – **37. Cleare A.J., S.S. Sookdeo, J. Jones, V. o'Keane, J.P. Miell** : Integrity of the growth hormone/insulin-like growth factor system is maintened with chronic fatigue syndrome *J Clin Endocrinol Metab 2000, 85 : 1433-1439.* – **38. Moorkens G., J. Berwaerts, H. Wynants, R. Abs :** Characterization of pituitary function with emphasis on GH secretion in the chronic fatigue syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf) 2000, 53 : 99-106.* – **39. Van Baelen H., S.G.A. Power, G.l. hammond** : Decreased cortisol-binding affinity of CBG. Leuven is associated with an amino acid substitution at residue-93. *Steroids 1993, 58 : 275-277.* **– 40. Emptoz-Bonneton A., P. Cousin, K. Seguchi, G.V. Avvakumov, C. Bully, G.L.** Corticosteroid-binding globulin synthesis regulation by cytokines and glucocorticoids in human hepatoblas-toma derived (HepG2) cells. *J Clin Endocrinol Metab 1997, 82 : 3758-3762.* – **41 Torpy D..J., A..W.Bachmann, J.E.Grice, S.P.Fitzgerald, P.J.Phillips, J.A.Withworth, R.V.Jackson** *:* Familal corticosteroid-binding globulin defiency due to anovel null mutation: association with fatigue and relative hypotension. *J.Clin Endocrinol Metab 2001,86: 3692-3700.* -**42 Bartalana L., G.L. Hammond, A.Farsetti, I.L.Flink, J.Robbins**: Interleukin-6 inhibits corticosteroid-binding globulin synthesis by human hepatoblastoma-derived (HepG2) cells. *Endocrionol 1993 133: 291-296.* – **43. Emptoz-Bonneton A., J.C.Crave, H.Lejeune**, **C.Brébant, M.Pugeat** : Corticosteroid-binding globulin synthesis regulation by cytokines and glucocorticoids in human hepatoblastoma derived (HepG2) cells *J Clin Endocrinol Metab 1997, 82 : 3758-3762.***– 44. Tsigos C., I. Kyrous, G.P. Chrousos, D.A..Papanicolaou** : Prolonged suppression of corticosteroid-binding globulin by recombinant fatigue : no evidence of a biomarker. PLoS One 2009 4 : e5805. **– 47. Petersen H.H.,T.K. Andreassen, T. Breiderhoff, J.H. Bräsen, H. Schulz, V. Gross, H.J Gröne, A. Nykjaer, T.E.. Willnow** : Hyporesponsiveness to glucocorticoids in mice genetically deficient for the corticosteroid binding globulin. *Mol Cell Biol 2006,* ***26 : 7236-7245.*** **– 48. Greenfield J.r., K. Samaras :** Evaluation of pituitary function in the fatigued patient **:** a review of 59 cases. *Eur Journal Endocrinol 2006, 154 : 147-157.*

A l'origine du Syndrome de fatigue Chronique

A la suite d'un entretien, accordé par le Professeur Frédéric Morinet, virologue, membre de notre Conseil Scientifique, une journaliste du mensuel "Le Pharmacien de France" (décembre 2013), a signé l'article qui suit. Félicitons-nous de cette initiative qui conduira, vraisemblablement, les pharmaciens, à mieux connaître notre maladie, si difficile à définir.

Les causes du syndrome de fatigue chronique restent encore obscures et le corps médical peine à faire consensus autour d'une prise en charge. Une étude américaine, relance l'hypothèse d'une étiologie virale de la maladie.

Très handicapant, le syndrome de fatigue chronique (SFC) se manifeste par un épuisement continu sévère, survenu brutalement et persistant depuis plus de six mois.

La fatigue ressentie est sans lien avec une activité physique intense mais est augmentée par des exercices physiques modérés et n est pas améliorée par le repos.

Le SFC affecte à la fois le système nerveux central, la signalisation musculaire, le système immunitaire, le métabolisme cellulaire ou encore le système cardiovasculaire. ll concerne 1 % de la population et touche trois femmes pour un homme.

Une maladie difficile à cerner

L'0rganisation mondiale de la santé reconnaît le SFC depuis 1992, Mais, *« devant sa complexité, de nombreux médecins sont réticents à poser un diagnostic de SFC »*, constate Frédéric Morinet, professeur de virologie et membre du conseil scientifique de l'Association du syndrome de fatigue chronique (ASFC).

Le diagnostic est en effet particulièrement délicat à établir. Jusqu'à présent, il n'existe pas de biomarqueurs pertinents du syndrome », admet-il.

Son étiologie reste donc inconnue. Une seule chose est sûre : *« ll ne s'agit ni d'une maladie psychiatrique, ni d'une maladie neurologique*, assure Frédéric Morinet. *Elle est certainement multifactorielle ».*

> ***« Il n'existe pas de biomarqueurs pertinents du SFC »***
>
> **Pr Frédéric Morinet**

HHV-6 en question

Une étude américaine, menée par l'équipe du Pr Medveczky de l'université de Floride du Sud et parue en juillet dans le Journal of Medical Virology, suggère que le SFC serait dû à une infection par le virus de l'herpès HHV-6.

Ce virus a pour spécificité de s'intégrer dans l'ADN des cellules de l'organisme et se transmet à la descendance : 0,8 % de la population aurait du virus HHV-6 intégré.

Les chercheurs américains ont retrouvé, au sein d'une cohorte de patients souffrant de SFC et présentant des signes neurologiques sévères, plus de 2% de la population ayant du virus intégré. » Faisant du HHV-6 un responsable potentiel du syndrome.

José Montoya, de l'université de Stanford, a, lui, observé en 2013 une amélioration des symptômes de 30 patients soufrant de SFC suite à un traitement par valganciclovir. La piste virale n'est pas nouvelle, des études l'évoquent depuis 2009. *« Beaucoup d'études ont cherché un virus responsable du SFC. De nombreux agents microbiens ont été impliqués dans l'étiologie du syndrome, mais jamais de manière convaincante. De plus, l'utilisation d'antiviraux n'a jamais donné de résultats concluants à long terme »*, analyse Frédéric Morinet.

L'effet des antiviraux sur les signes neurologiques ne suffit pas à conclure à une étiologie vitale. *« Les antiviraux sont immunomodulateurs. Les résultats sont donc très difficiles à interpréter »* souligne le virologiste. Le SFC n'a pas fini de faire cogiter les chercheurs.

Héloïse Rambert

Et si ça venait du ventre ? Pour mieux comprendre le syndrome de fatigue chronique (SFC), de nombreuses pistes sont explorées. L'équipe du Pr Thomas Borody, en Australie, s'est aussi intéressée au microbiote intestinal à l'honneur depuis quelques années dans la recherche médicale. En 1955, les scientifiques ont traité 60 patients atteints de SFC par transplantation fécale, laquelle consiste à implanter directement dans les intestins du malade la flore intestinale d'une personne saine. 70% des patients se sont avérés répondeurs. Dix huit ans après, sur les douze patients avec qui le contact avait été maintenu, sept avaient guéri de leur SFC.

Informations générales

Pour l'année fiscale de référence, soit l'année 2013, ***seuls les dons sont déductibles de vos impôts****. Les cotisations ne sont, en principe pas prises en compte, mais nous avons constaté qu'il y a de grandes disparités selon les régions. Nous enverrons donc en priorité les attestations fiscales pour tous les dons et uniquement sur demande pour les cotisations. Nous vous remercions de votre compréhension.*

INFORMATIONS PRATIQUES

Site internet : www.asso-sfc.org - Contact : contact@asso-sfc.org
Tél Secrétariat : 06.45.21.33.88 le mardi de 15 à 17 heures

Nos permanences téléphoniques

Hors périodes de congés et fêtes

Janine	**06 32 58 74 92**	**Lundi de 15 à 17 heures**
Robert	**06 37 01 14 93**	**Mardi de 14 h à 17 heures**
Monique	**04 42 53 05 59**	**Jeudi de 15 h à 19 heures -**
Janine	**06 32 58 74 92**	**Vendredi de 09 h à 12 heures**
Bernard	**03 27 27 44 99**	**Mercredi de 14 h à 17 heures**
Secrétariat	**06 45 21 33 88**	**Mardi de 15 h à 17 heures**

Accueil et information dans les permanences régionales

NICE	**le 2ème mardi du mois de 9h30 à 11h30**	**information au 06 37 01 14 93**
BOULOGNE/MER	**le 2ème mercredi du mois à 10h30**	**information au 06 62 44 58 48**
PARIS	**le 2ème Jeudi du mois de 14h à 16h**	**information au 06 89 84 23 79**
MONTPELLIER	**le 2ème vendredi du mois de 14h30 à 16h30**	**information au 06 32 58 74 92**
LYON	**le 2ème mercredi du mois de14 h à 16 h30**	**information au 06.15.85.45.98**
LILLE	**le 2ème mardi du mois**	**information au 03 27 27 44 99 ou au 06 62 44 58 48**

Vos Coordonnées

Informez-nous de vos changements : adresse courrier, adresse mail, numéro de téléphone :

à **contact@asso-sfc.org** ou **BP 4 - 62360 CONDETTE**

A NOTER DES A PRESENT

A PARIS

L'Assemblée Générale *aura lieu*

le ***samedi 26 Avril***

Hôpital Saint Antoine.

● *Le matin, de 9h30 à 12h30*

Conférences

- Par le **Pr F. Morinet**, Virologue

- Par le **Pr A. Bourillon**, Pédiatre

- Par **I. Fornasieri** , bénévole, Maître de Conférences

● *L'après midi, de 14h à 16h30*

Assemblée Générale

(Pour participer à l'AG, les adhérents doivent être à jour de cotisation pour l'année 2014)

A LYON

Le ***samedi 10 mai***

Réunion d'information pour les adhérents et personnes concernées par notre pathologie

● *Le matin, de 9h30 à 12h30*

Conférences

Sont pressentis :

- Le **Pr M. Pugeat**, Endocrinologue

- Le **Dr G. Cozon**, Immunologue

- **I.Fornasieri**, Maître de conférences

● *L'après midi, de 14h à 16h30*

Rencontre avec les bénévoles de l'association.

Le programme des conférences vous sera précisé ultérieurement, avec la convocation à l'AG.

Sommaire

Page 2
« Syndrome de fatigue chronique : quelle place pour l'endocrinologue ? » **- Pr Michel PUGEAT**

Page 9
« *A l'origine du SFC* » **Héloïse RAMBERT - Revue « Le pharmacien de France »**

Page 10 et 11 : Informations générales