



La lettre d'Information de l'Association Française du Syndrome de Fatigue Chronique

N°8 – Mars 2019

La compréhension de l'EM/SFC : quel programme ! Pour les malades qui s'informent, se forment sur leur pathologie ; pour les médecins qui font face en consultation aux multiples visages et facettes de la « fatigue chronique » et aux nombreuses variantes de l'EM/SFC ; pour les proches et aidants, qui doivent voir au-delà des apparences, et accompagner, voire anticiper l'invisible. Alors que les bénévoles doivent déployer toute leur énergie à comprendre l'expérience, le ressenti, la problématique de chaque malade et de tous, avec en appui, leur propre expérience de l'EM/SFC, pour les chercheurs, percer le mystère des origines de l'EM/SFC pourrait également être le programme d'une vie... Souvent spectateurs de la démolition de nos vies frappées par l'EM/SFC, et si nous pouvions intervenir à des moments clefs, pour pouvoir dire ou faire quelque chose qui infléchirait le cours des événements pour les améliorer ? Que se passerait-il alors... ?



Syndrome de fatigue chronique : réflexions d'un biochimiste sur son origine possible

Malgré de nombreuses recherches, l'agent causal du Syndrome de fatigue chronique (ou Syndrome d'intolérance systémique à l'effort comme récemment rebaptisé par l'Académie Américaine de Médecine) reste inconnu à ce jour.

Au vu de son déclenchement brutal chez de nombreux patients (plus de 50% des cas) jusqu'alors très actifs et sans problèmes médicaux, **l'hypothèse d'une origine infectieuse a été formulée très tôt.**

Se sont succédés de nombreux travaux cherchant à associer le déclenchement d'un EM/SFC avec un épisode infectieux. Au fil des découvertes en infectiologie, on a ainsi recherché une association

- ▶ avec une infection par le virus Epstein-Barr ;
- ▶ par le virus HHV-6 (un virus du groupe Herpès) ;
- ▶ ou par des mycoplasmes ;
- ▶ pour ne citer que quelques exemples.

Mais aucun de ces travaux n'a permis de conclure de manière convaincante à un lien de causalité unique entre infection et EM/SFC.

Rien de comparable en tout cas avec, par exemple, l'infection par des virus du groupe Influenza et la grippe, ou plus récemment (et de manière assez inattendue) entre la bactérie *Helicobacter pylori* et les ulcères de l'estomac.

Ces résultats négatifs jusqu'ici n'excluent cependant pas des découvertes que pourraient, entre autres, nous apporter les études encore très récentes de notre flore intestinale où interagissent des milliards de bactéries pour la plupart peu voire pas connues.

Mettre en évidence une association généralisable à une proportion importante des patients EM/SFC permettrait évidemment la mise en place d'outils de diagnostic biochimique (ou immunologique) très utiles et fournirait sans doute des pistes intéressantes pour la recherche de médicaments.

Rappelons à ce titre que la connaissance détaillée des souches virales responsables de la grippe permet aux virologistes de mettre au point chaque année le vaccin qui permettra de protéger la population et de limiter les effets des épidémies annuelles de grippe. De même, la découverte de l'étiologie infectieuse des ulcères de l'estomac a révolutionné leur traitement.

Une autre hypothèse concernant un lien entre EM/SFC et épisode infectieux a été timidement formulée il y a longtemps déjà, mais s'est vu confortée par plusieurs travaux récents comme nous allons maintenant le résumer.

En 1957, Isaacs et Lindenmann mettaient en évidence chez l'être humain un mécanisme dit d'interférence virale assuré par une famille de protéines appelées interférons. La synthèse de ces interférons par les cellules infectées et leur libération dans la circulation sanguine permettaient de protéger les cellules non encore infectées. Très rapidement, il s'avéra que l'infection par de nombreux types de virus ou par d'autres agents pathogènes avait un effet protecteur vis-à-vis d'une grande variété d'agents infectieux. Ces interférons apparaissaient ainsi comme des agents antiviraux à large spectre d'action, ce qui justifia, on le comprendra, des recherches approfondies par de nombreux laboratoires publics ou privés. Des interférons dits recombinants sont

aujourd'hui produits à l'échelle industrielle et sont utilisés avec succès dans le traitement d'infections virales graves comme les hépatites chroniques. Ils font partie de ce groupe de cytokines dites inflammatoires responsables de l'immunité innée qui constitue la première barrière de défense de notre organisme après une agression par un agent pathogène. Ces cytokines inflammatoires ne sont malheureusement pas dépourvues d'effets délétères. Une réponse très étroitement contrôlée et limitée dans le temps permet normalement d'en limiter les effets, mais ce sont néanmoins des médicaments à manipuler avec beaucoup de précautions. Les cliniciens ont par exemple décrit très tôt un syndrome de type grippal (d'ailleurs souvent mentionné au départ d'un EM/SFC) lors de l'inoculation d'interféron à certains patients, effets secondaires tolérables dans le traitement de formes graves d'hépatites, mais excluant son utilisation pour traiter une grippe. Mon collègue et ami Ion Gresser, avait pour habitude de paraphraser Shakespeare en rappelant que « Too much of a good thing ...is a bad thing » en se référant aux effets secondaires des interférons.

La production d'interférons est désormais considérée comme un élément important de l'immunité innée, réponse cellulaire rapide et transitoire comme première barrière de défense à l'infection par de nombreux agents pathogènes.

De telles considérations ont amené les Dr K. De Meirleir (VUB Bruxelles) et D. L. Peterson (Sierra Internal Medicine), spécialistes de l'EM/SFC, à se rapprocher de biochimistes s'intéressant au mécanisme d'action antivirale des interférons comme l'équipe du Prof. R. Suhadolnik (Temple Univ, Philadelphie) ou notre propre équipe à l'Université de Montpellier. **La question posée était simple : des dysfonctionnements du mécanisme d'action antivirale de l'interféron pouvaient-ils être décelés dans des prélèvements cellulaires effectués chez des patients EM/SFC.** Les Dr C. Bisbal et T. Salehzada dans mon équipe ont effectivement pu démontrer, en accord avec les résultats de l'équipe du Prof. R. Suhadolnik, qu'une forme anormale (plus courte) de la RNaseL, l'une des enzymes clé de la réponse antivirale des interférons, était détectable chez les patients et non chez des sujets normaux. Cette publication offrait un diagnostic biochimique possible du SFC toujours proposé aux malades par le Dr K. De Meirleir. Des études complémentaires effectuées par notre équipe avec celle du Pr J. Cabane (Hôpital St Antoine, Paris) nous ont cependant amené à reconsidérer la valeur diagnostique de cette anomalie. Bien que réalisée sur un petit nombre de patients, cette étude indiquait en effet une absence de corrélation stricte entre l'évolution de la maladie et cette forme tronquée de la RNaseL. Intrigués malgré tout par nos observations initiales, nous avons entrepris d'analyser le mécanisme sous-jacent à cette forme courte de la RNaseL. Sans nous y appesantir, nos résultats ont établi sans équivoque que la forme tronquée de cette enzyme résultait de l'attaque de la forme normale par une protéase, mécanisme que nous avons pu reproduire et caractériser très précisément dans le tube à essai. Bien que sa

caractérisation soit restée partielle, cette protéase apparaissait similaire sinon identique dans son mode d'action à HLE, une protéase (enzyme dégradant les protéines) activée dans des processus inflammatoires. **Nous étions donc sur la piste d'un lien possible entre infection, réponse inflammatoire et EM/SFC.** Malheureusement, le manque d'intérêt de nos tutelles institutionnelles à l'époque nous a amené, C. Bisbal comme moi-même, à abandonner ce programme.

De nombreuses études, dont celles du Pr Y. Jammes, membre du Conseil scientifique de notre association, ont fait état de réponses immunes anormales chez des patients atteints d'un EM/SFC. Il est en particulier intéressant de noter que ces dysfonctionnements du système immunitaire des patients apparaissent souvent exacerbés après un exercice physique en liaison probable avec l'intolérance à l'effort désormais considérée comme l'un des marqueurs les plus caractéristiques de l'EM/SFC.

C'est donc avec intérêt que nous avons vu depuis quelques années plusieurs groupes apporter de nouveaux arguments expérimentaux à l'**hypothèse d'une association entre infection par un pathogène (ou réactivation d'une infection latente), activation d'une réponse immunitaire de type inflammatoire et EM/SFC.** Citons par exemple, plusieurs travaux faisant état chez des patients EM/SFC d'altérations de l'activité des cellules NK ou « Natural killer » (un groupe de cellules jouant un rôle important dans la surveillance immunitaire) ou de niveaux sériques élevés de plusieurs cytokines inflammatoires (comme TNF ou IL-6). **Aucune de ces nombreuses observations n'a malheureusement pu être généralisable à tous les patients EM/SFC en relation probable avec la grande hétérogénéité des populations étudiées.**

De même et c'est un autre point faible de ce genre d'études, peu d'entre elles ont été réalisées de manière longitudinale c'est-à-dire, reproduites à plusieurs reprises chez les mêmes patients en relation possible avec l'évolution de leur maladie.

Une fois encore donc et malgré leur intérêt, ces travaux n'ont pas permis pour l'instant de proposer un diagnostic fiable de la maladie et de son évolution.

Si donc l'activation de cytokines inflammatoires apparaît comme souvent associée à l'EM/ SFC, il reste à comprendre pourquoi cette réponse normalement transitoire se maintient ou se réactive chez ces patients. L'une des explications possibles pourrait être la découverte d'une mémoire de l'immunité innée permettant sa réactivation, phénomène que l'on croyait initialement réservé à l'immunité acquise et en particulier à la production d'anticorps.

Intégrer l'ensemble de ces découvertes dans un schéma cohérent et un modèle de l'EM/ SFC est le challenge que s'est proposé BM Systems, une société avec qui l'ASFC s'est associée pour mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et proposer à terme, un meilleur diagnostic et des thérapeutiques innovantes.

Bernard Lebleu, Professeur Émérite Université Montpellier

Pour des notions de base sur l'immunité : vidéo : <https://www.reseau-canope.fr/corpus/video/l-immunite-adaptative-43.html>

Cours d'immunologie niveau débutant : <https://www.maxicours.com/se/fiche/6/7/395876.html/ts>

Cours d'immunologie niveau avancé : <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/limmunite-innee.html>

Save the date



Programme

9h45 : Ouverture

10h : Actualités scientifiques et projets de recherche

▶ Dr Frédérique Retornaz : *Microbiote intestinal et muscle dans l'EM/SFC*

▶ Pr François-Jérôme Authier : *Troubles cognitifs et EM/SFC*

▶ Manuel Gea (Bio-Modeling Systems) EM/SFC: *Une nouvelle maladie inflammatoire ?*

▶ Jean-Dominique de Korwin (CHRU de Nancy et Université de Lorraine) : *Projets de recherche en cours*

12h : Temps d'échange (questions/réponses) avec les experts du Conseil Scientifique : François-Jérôme Authier, Dr Grégoire Cozon, Pr Jean-Dominique de Korwin, Pr Bernard Lebleu, Dr Frédérique Retornaz

12h30 : Déjeuner (plateau repas, sur réservation)

14h : Représentation de Théâtre forum animée par la Compagnie « L'Archipel » avec la participation de malades et proches - Interpellation du public

15h30 : Assemblée Générale de l'ASFC (réservée aux adhérents)

Journée ouverte à tout public ; inscription gratuite en ligne (ouverte à partir du 1^{er} avril, lien à venir sur le site de l'ASFC)

Paroles de bénévoles : S'engager...

Corinne (Lyon) met des mots sur son engagement en tant que bénévole de l'ASFC

Aujourd'hui,
besoin de m'interroger sur ce qui m'a amenée à m'engager bénévolement
en tant que malade
en tant que citoyenne

Peut-être cet engagement a-t-il trouvé ses racines
avec cette révolte
qui m'a habitée
quand j'ai compris que l'EM/SFC mettait un terme à tous mes rêves

Peut-être cet engagement a-t-il été le moyen
de transformer cette colère
qui a grondé en moi au début de la maladie
en un moteur pour agir, faire connaître et reconnaître l'EM/SFC

Peut-être cet engagement correspond-il au besoin
à mon tour, d'apporter à d'autres
l'aide que j'ai reçue
à un moment où j'en avais tant besoin

Peut-être cet engagement contribue-t-il aujourd'hui
à enrichir ma vie
avec les partages et les échanges
et le soutien que j'apporte à d'autres

Peut-être cet engagement m'aide-t-il aussi
à retrouver un peu de cette dignité
à renouer avec une estime de soi
que l'EM/SFC m'avait volées

Aujourd'hui,
dans le respect de mes possibles, de mes forces et de mes faiblesses,
je suis fière de collaborer à des projets autour de l'EM/SFC
aux côtés d'autres bénévoles, anciens et... futurs

Portraits de bénévoles

Maria (Paris) répond à notre questionnaire de Socrate.

- ▶ **Votre mot ou expression préféré(e) pour parler de l'EM/SFC ?**
Je me sens comme un poireau bouilli.
- ▶ **Enfant ou adolescent, votre héros ?**
Jean Moulin.
- ▶ **Votre animal totem / favori ?**
La chèvre.
- ▶ **La phrase sur l'EM/SFC que vous ne voudriez plus jamais entendre ?**
Moi aussi, je suis fatigué(e).
- ▶ **Le déclencheur de votre engagement comme bénévole ?**
Sortir de l'isolement et retrouver une utilité sociale.
- ▶ **Votre plus belle satisfaction en tant que bénévole ?**
Voir les initiatives et les actions de l'association se multiplier... et trouver un écho.
- ▶ **Le témoignage ou la parole de malade qui vous a le plus marquée ?**
Plus qu'un témoignage particulier, ce sont le courage et l'humour de nombreux malades qui m'ont marquée.
- ▶ **Quel est votre démon le plus difficile à combattre ?**
L'anxiété.
- ▶ **L'idée reçue qui vous choque ?**
Une maladie sans marqueurs biologiques connus n'est pas une vraie maladie.
- ▶ **La victoire dont vous êtes la plus fière ?**
Avoir encore un peu d'humour.
- ▶ **L'illusion dont vous vous bercez ?**
Guérir, mais ça ne berce pas souvent.
- ▶ **Les penseurs, philosophes, écrivains qui vous accompagnent ?**
Ce sont surtout des poètes : Valérie Rouzeau, Philippe Jaccottet, Odysseas Elytis, et ceux que je découvre au fil des rencontres.
- ▶ **Le lieu qui vous ressourçe ?**
La Bretagne.

- ▶ **Ce que vous emporteriez sur une île déserte ?**
De l'eau fraîche, un cahier et un stylo ? Mais dans mon état, j'évite les îles désertes.
- ▶ **Une musique qui vous rend heureuse ?**
Les sonates pour violoncelle de Bach ou des chansons de Barbara, de Nougaro.
- ▶ **Si vous pouviez vous téléporter, où iriez-vous ?**
En Corse.
- ▶ **Le premier conseil que vous auriez aimé qu'on vous donne en tant que malade ?**
Apprenez à reconnaître ce qui vous fait du bien.
- ▶ **Le conseil le plus idiot qu'un ami/un proche vous ait donné ?**
Je l'ai oublié.
- ▶ **La chose la plus bizarre que vous ayez faite pour essayer aller mieux ?**
J'ai surtout fait des choses inutiles.
- ▶ **La situation la plus cocasse que l'EM/SFC vous ait fait vivre ?**
Aller acheter des comprimés d'acides aminés dans une boutique fréquentée par des Monsieur Musclor.
- ▶ **La chose qui vous changerait la vie avec l'EM/SFC ?**
Les taxis gratuits ou une voiture avec chauffeur.
- ▶ **Dans ce que vous ne pouvez plus faire, qu'est-ce qui vous manque le plus ?**
Parcourir l'espace au rythme de la marche, en ville, à la mer, en montagne.
- ▶ **Si vous retrouviez votre énergie d'avant pendant une journée, qu'aimeriez-vous faire ?**
Une longue promenade sur une plage.
- ▶ **Votre devise face à l'EM/SFC ?**
Se battre avec patience.
- ▶ **Guéri demain, votre première pensée ?**
Bon sang, j'y crois pas !

Brèves Brèves

■ OPÉRATION PRESSE (SUITE)

Dernier article : le témoignage de Myriam (Toulouse) paru dans la dépêche du midi

<https://bit.ly/2HNxuiP>

■ NOUVEAU : PAIEMENT EN LIGNE

Il est désormais possible de payer votre adhésion, de faire des dons, de régler vos achats (Totebag, plateau-repas pour la journée annuelle...), grâce au **module de paiement en ligne** :

<https://www.apayer.fr/asfc-assfrancaisesyndromefatig>