

Paris, France, mars 2021

## **SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE ET SYNDROMES "POST-COVID" INFLAMMATOIRES, LES MÉCANISMES PATHOLOGIQUES ENFIN DÉCRYPTÉS !**

**Vers une solution thérapeutique, fruit de la collaboration inédite entre l'ASFC, association de patients, et une PME innovante française.**

Pour la première fois, en 2020, les mécanismes déclencheurs et la dynamique du Syndrome de Fatigue Chronique - Dysfonctionnement Immunitaire (SFC-DI) ont été décryptés par une collaboration inédite, en co-construction, entre la société Bio-Modeling Systems et l'Association française du Syndrome de Fatigue Chronique (ASFC). L'ASFC confirme par cette nouvelle initiative son rôle de référence dans le soutien aux malades et la connaissance de ce trouble systémique grave, chronique et complexe, caractérisé par un état d'épuisement profond - qui n'est pas dû à une activité physique ou intellectuelle intense, et n'est pas soulagé par le repos.



« Les efforts semblent en bonne voie d'aboutir. L'ASFC et BMSYSTEMS veulent passer à la vitesse supérieure ! Essayons d'éviter la double peine à certains malades de la Covid qui déclencheraient un Syndrome de Fatigue Chronique - Dysfonctionnement Immunitaire. »

Isabelle Fornasieri, vice-présidente de l'ASFC, et Manuel Gea, CEO de Bio-Modeling Systems

### **IMPORTANT :**

Pour ne pas répéter le nom entier, nous utiliserons indifféremment SFC-DI ou le Syndrome de Fatigue Chronique-DI pour désigner cette forme majoritaire du SFC qui est une maladie organique potentiellement diagnosticable et traitable.

# CO-CONSTRUCTION ENTRE UNE PME INNOVANTE ET UNE ASSOCIATION DE PATIENTS : UNE PREMIÈRE !

Le modèle prédictif de médecine basée sur les mécanismes de BMSystems a permis :

- de montrer que c'est un dérèglement chronique du système immunitaire qui conduit certains malades à développer un "Syndrome de Fatigue Chronique-DI" (SFC-DI),
- d'expliquer pourquoi certains malades développent cette forme de syndrome de fatigue chronique à la suite de la COVID 19.

## L'AMBITION DE CETTE COLLABORATION EST DE :

- caractériser une maladie immuno-inflammatoire systémique diagnosticable et traitable au sein d'un syndrome hétérogène et médicalement inexpliqué,
- montrer comment une approche nouvelle de la recherche biomédicale, déjà appliquée avec succès, peut apporter une réponse thérapeutique à un syndrome « orphelin mais pas rare ».

## JUSQU'ICI LA RECHERCHE SUR CETTE PATHOLOGIE ÉTAIT VICTIME À LA FOIS :

- d'une mauvaise traduction du mot américain "fatigue",
- du dogmatisme improductif du monde scientifique,
- de l'absence d'intérêt des grands groupes pharmaceutiques.

### À SAVOIR :

La médecine basée sur les mécanismes est une approche totalement différente de la médecine basée sur les preuves. Elle consiste à **décrypter les mécanismes biologiques** et les voies métaboliques à l'origine de la maladie. Elle se fonde sur la convergence des données de vraie vie et des données de la recherche clinique, qui sont contextualisées et reliées à des mécanismes biologiques et pathologiques. Les traitements ciblent la correction des mécanismes identifiés pour la maladie. La caractérisation des profils des malades permet de personnaliser ces traitements.

## AU SOMMAIRE

<b>Une maladie mal nommée</b>	<b>03</b>
<b>Des symptômes gravement invalidants</b>	<b>04</b>
Chiffres-clés	05
Une maladie orpheline mais pas rare	06
<b>Fatigue chronique, halte aux idées reçues !</b>	<b>07</b>
Le SFC-DI, une maladie immuno-inflammatoire systémique grave	08
<b>Comment se déclenche le syndrome de fatigue chronique ?</b>	<b>09</b>
Le SFC-DI : une maladie organique diagnosticable et traitable	10
<b>Le SFC-DI, une suite possible de la Covid-19</b>	<b>11</b>
Suites de la Covid-19 : quels symptômes surveiller ?	13
Mieux comprendre la maladie : une nouvelle approche décloisonnée de la recherche	13
Projet thérapeutique SFC-DI : une solution développée en co-construction avec l'ASFC	13
Accompagner les malades	14
Faire connaître la maladie	14
Glossaire / Annexes	15
L'ASFC, une équipe de bénévoles engagés	16
Contacteur l'ASFC – Faire un don	16

## UNE MALADIE MAL NOMMÉE

### DÉFINITION :

Extrêmement invalidante, l'encéphalomyélite myalgique se caractérise notamment par le malaise "post-effort". Cet état d'épuisement spectaculaire, qui survient à la suite d'un effort même minime, empêche d'effectuer les tâches les plus simples et contraint le malade à s'aliter pour récupérer. Les malades les plus sévèrement atteints sont incapables de se brosser les dents ou de se nourrir seuls.

### DES DÉNOMINATIONS DIFFÉRENTES

- L'Encéphalomyélite Myalgique (EM) est souvent nommée syndrome de fatigue chronique (SFC). Les deux noms sont associés dans la dénomination EM/SFC, qui prévaut dans la recherche internationale (ou CFS/ME en anglais).
- Elle est reconnue en tant que maladie neurologique depuis 1969 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), dans la catégorie 93.3 "Syndrome de fatigue post-viral".
- Elle est référencée par la Caisse Primaire d'Assurance Maladie dans la catégorie asthénie, qui se définit comme un état de fatigue immédiate que le repos n'efface pas.

#### À SAVOIR :

Il n'est donc pas exact de parler de fatigue dans le cadre de cette maladie car :

- ▶ la fatigue est un phénomène physiologique normal dont on récupère avec le repos.
- ▶ l'épuisement est présent chez tous les malades mais il n'est pas le seul symptôme.
- ▶ "Syndrome ou Maladie d'Incapacité Systémique à l'Effort" (SISE ou MISE) est la dernière proposition en date (IOM 2015, Institute of Medicine), qui souligne bien l'incapacité à l'effort et lève toute l'ambiguïté liée au mot "fatigue".

« Le syndrome de fatigue chronique est en réalité un syndrome d'épuisement chronique. En anglais, le terme "fatigue" signifie "épuisement" et non une simple fatigue. Ce nom erroné participe à la méconnaissance de la maladie en France. »

Manuel Gea, CEO de Bio-Modeling Systems.

Dès 1990, des chercheurs avaient identifié que le SFC était un syndrome dysimmunitaire : le Dr Davis S. Bell l'avait appelé CFIDS pour "Chronic Fatigue and Immune Dysfunction Syndrome"<sup>1</sup>.

### UN SYNDROME HÉTÉROGÈNE

Le syndrome de fatigue chronique recouvre un ensemble jusqu'à présent hétérogène de symptômes, d'où de nombreux noms et nombreux critères de classification, des moins spécifiques aux plus spécifiques avec l'encéphalomyélite myalgique.

#### À SAVOIR :

Le terme de syndrome reste employé car jusqu'à présent personne n'avait élucidé les mécanismes de cette pathologie, permettant de la définir comme une maladie au sens strict.

Nous désignons la maladie sous le terme de Syndrome de Fatigue Chronique et non par l'acronyme EM/SFC qui signifie Encéphalomyélite Myalgique / Syndrome de Fatigue Chronique.

<sup>1</sup> Aussi l'ASFC propose-t-elle de désigner le sous-groupe des Syndromes de Fatigue Chronique présentant un trouble immuno-inflammatoire sous le terme SFC-DI (SFC- Dysfonctionnement Immunitaire) qui traduit CFS-ID (CFS - Immune Dysfunction).

### UNE ASTHÉNIE INTENSE DEPUIS AU MOINS 6 MOIS

Ressentie plus de la moitié du temps, “la fatigue chronique” ne résulte pas d’un effort excessif continu. Elle est augmentée par les exercices physiques modérés et réduits, ou altère de manière substantielle le niveau des activités personnelles, professionnelles et sociales. Le malade perd au moins 50% de ses capacités antérieures.

### LE MALAISE POST-EFFORT, UN SYMPTÔME CARACTÉRISTIQUE

**Pic d’épuisement neuro-immunitaire** : appelé “crash” énergétique, le malaise post-effort se manifeste par une aggravation de tous les symptômes dans les heures ou les jours qui suivent une activité, même minime :

- un épuisement intense et prolongé,
- des vertiges,
- l’incapacité à rester debout,
- une grande faiblesse.

Le pic d’épuisement neuro-immunitaire peut durer quelques heures, quelques jours, voire des mois. La multiplication des malaises post-effort est inévitable lorsque le malade force pour effectuer les tâches de la vie quotidienne. Elle aggrave durablement la maladie.

### DES SYMPTÔMES QUI TOUCHENT DE NOMBREUX SYSTÈMES

- dysfonctionnements des systèmes nerveux, immunitaire et endocrinien (inflammation latente, production anormale de cytokines)
- troubles cognitifs (mémoire, concentration)
- douleurs diverses (état subfébrile, maux de gorge, ganglions cervicaux ou axillaires sensibles, arthralgies migratrices (douleurs articulaires), myalgie (douleurs musculaires, dysfonctionnement mitochondrial, défaillance des performances bioénergétiques, anomalies des substances du métabolisme), maux de têtes...
- troubles digestifs (syndrome de l’intestin irritable, vomissements chez les enfants et les adolescents) et génito-urinaires (syndrome de la vessie irritable), déséquilibre du microbiote
- hypersensibilité sensorielle



Le syndrome de fatigue chronique touche à

# 70% les femmes

les enfants et les adolescents peuvent être également concernés,

# à 33 ans

âge moyen d'entrée en maladie

# 7 ans

en moyenne

## d'errance diagnostique

# Plus de 80%

des personnes ne seraient pas diagnostiquées<sup>1</sup>

# 25%

des malades dépendants

# Aucun traitement spécifique

<sup>1</sup> Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. National Academies Press; Washington, DC: 2015. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness.

### À SAVOIR :

Entre 10 et 30% des malades de la Covid sont susceptibles de déclarer un syndrome de fatigue chronique (**voir page 09 et 10**).

Les données épidémiologiques manquent et les estimations sont très variables selon les critères de diagnostic plus ou moins spécifiques utilisés.

### UN ÉTAT DE SANTÉ COMPARABLE AVEC LA PHASE TERMINALE D'UNE MALADIE GRAVE

Le syndrome de fatigue chronique est associé à des conditions de santé pires que le cancer ou la sclérose en plaques en phase terminale et les accidents vasculaires cérébraux.

- 25 % des malades atteints du syndrome de fatigue chronique sont dépendants, confinés à la maison ou au lit.
- 75 % des malades sont dans l'incapacité de travailler.
- seuls 19% des malades travaillent à plein temps.

## UNE ÉPIDÉMIOLOGIE MAL CONNUE

Bien des maladies provoquent de la fatigue, une fatigue persistante et invalidante de plus de 6 mois nécessite de consulter. **Si la plainte de la fatigue est fréquente dans les consultations, le syndrome de fatigue chronique ou encéphalomyélite myalgique est un diagnostic rarement pensé et posé.**

### À SAVOIR :

Une douleur et un épuisement qui durent sont anormaux. Il est important d'en rechercher les causes, ils peuvent en effet révéler la maladie grave qu'est l'encéphalomyélite myalgique.

donnent une estimation basse de 0.1% et une estimation haute de 2.2%.

Le SFC touche toutes les classes d'âge mais est plus fréquent entre 20 et 50 ans<sup>3</sup>.

Le chiffre le plus récent estimé par une méta-analyse parle de 0.89% (Journal of Translational Medicine 2020<sup>4</sup>). **En extrapolant cette prévalence, cette maladie orpheline toucherait 600 000 personnes en France.**

### À SAVOIR :

Une maladie est considérée comme rare si sa prévalence est inférieure à 0,05 %.

## COMBIEN Y A-T-IL DE MALADES ATTEINTS DE SFC EN FRANCE ?

En l'absence de données épidémiologiques, **les chiffres les plus souvent avancés sont des extrapolations des estimations faites aux USA : 0.5% de la population.** Cependant, ils sont biaisés car 80 à 90% des malades ne seraient pas diagnostiqués (IOM 2015<sup>1</sup>).

Les rares études faites en Europe (EUROMENE<sup>2</sup>)

1 Institute of Medicine. 2015. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*. Washington, DC: The National Academies Press.

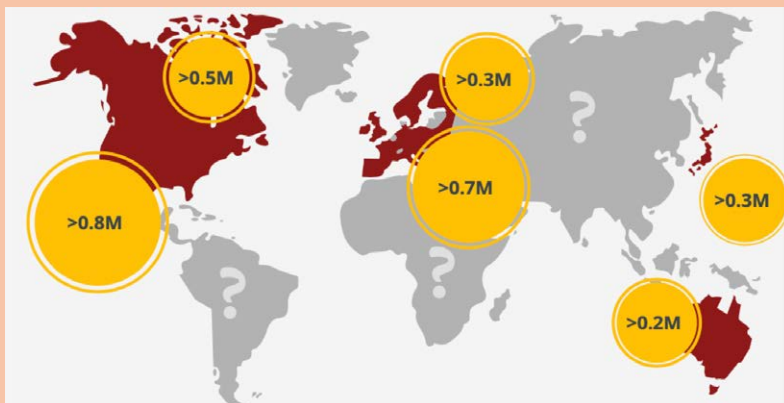
2 Estévez-López F, Mudie K, Wang-Steverding X, Bakken IJ, Ivanovs A, Castro-Marrero J, Nacul L, Alegre J, Zalewski P, Słomko J, Strand EB, Pheby D, Shikova E, Lorusso L, Capelli E, Sekulic S,

Scheibenbogen C, Sepúlveda N, Murovska M, Lacerda E. Systematic Review of the Epidemiological Burden of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Across Europe: Current Evidence and EUROMENE Research Recommendations for Epidemiology. *J Clin Med*. 2020 May 21;9(5):1557.

3 Pheby DFH, Araja D, Berkis U, Brenna E, Cullinan J, de Korwin JD, Gitto L, Hughes DA, Hunter RM, Trepel D, Wang-Steverding X. The Development of a Consistent Europe-Wide Approach to Investigating the Economic Impact of Myalgic Encephalomyelitis (ME/CFS): A Report from the European Network on ME/CFS (EUROMENE). *Healthcare (Basel)*. 2020 Apr 7;8(2):88

4 <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-020-02269-0> - Lim, EJ., Ahn, YC., Jang, ES. et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med* 18, 100 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02269-0>

## POPULATIONS CONCERNÉES PAR L'EM/SFC DANS LE MONDE



Pays	Estimation des patients EM/SFC	Dernière enquête
Europe	0.7-4M	2020
Etats-Unis	0.8-2.5M	2015
Canada	560,000	2017
Japon	300,000	2011
Australie	180,000	2002
Nouvelle Zelande	20,000	2018
Monde	0,2-1%	



0,5% de la population souffre d'EM/SFC



Le CDC estime que l'EM/SFC peut concerner entre 7,6 et 38 millions de personnes dans le monde.



Le SFC/EM coûte chaque année à l'économie américaine entre 17 et 24 milliards de dollars et à l'économie européenne environ 40 milliards d'euros en factures médicales et en pertes de revenus.



0,8 à 2,5 millions d'Américains souffrent de la maladie (CDC)



0,7 à 4,1 millions d'Européens pourraient être touchés (Euromene)

Estimations basses du nombre de malades atteints par l'EM/SFC dans le monde, sur base des données de 2015 du CDC.- <https://www.cdc.gov/me-cfs/index.html>

## FATIGUE CHRONIQUE, HALTE AUX IDÉES REÇUES !

### NE PAS CONFONDRE FATIGUE ET ÉPUISEMENT CHRONIQUE !

Le syndrome de fatigue chronique (SFC) ne doit pas être confondu avec la “fatigue chronique”, qui est le symptôme de nombreuses maladies chroniques. L'épuisement post-effort (ou malaise post-effort) est l'un des symptômes les plus caractéristiques du syndrome de fatigue chronique.

### NON, LE SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE N'EST PAS LA FLEMME !

L'épuisement, un sentiment de profonde perte d'énergie dans la durée sans possibilité de récupérer, est le premier symptôme du syndrome de fatigue chronique. Le malade a l'impression que la pile de son organisme est à plat, que **son organisme ne répond plus. Il a l'impression d'être installé pour longtemps dans un système qui tourne à vide, voire qui empire.** Mais ce ne sont pas les seuls symptômes de cette maladie.

Autre signe d'alerte : toute tentative de réentraînement à l'effort - parfois préconisé à tort par les médecins - **provoque un nouvel effondrement ou crash énergétique.**

### NON, LE SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE N'EST PAS UNE MALADIE PSYCHOSOMATIQUE !

**Les thérapies comportementales** ou les séjours en centre de sommeil ne soignent pas le Syndrome de Fatigue Chronique.

Le syndrome de fatigue chronique est une pathologie grave d'origine physiologique encore méconnue des médecins. Nombre d'entre eux privilégient ainsi à tort la recherche de troubles psychologiques, en particulier la dépression.

### NE PAS CONFONDRE SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE ET FIBROMYALGIE !

**La fibromyalgie** est un trouble de modulation de la douleur qui touche les ligaments, les tendons et les muscles et qui entraîne de la fatigue chronique. Il est souvent déclenché par un traumatisme physique. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) le classe comme un rhumatisme non articulaire.

Les programmes de réentraînement à l'effort sont indiqués pour la fibromyalgie, mais déconseillés dans le cas du syndrome de fatigue chronique car ils causent le malaise post-effort.

On peut malheureusement cumuler syndrome de fatigue chronique et fibromyalgique.

**RETOUR AUX SOURCES**

Déjà dans les années 1990, le Dr David S. Bell, avait ouvert une voie en proposant le terme CFIDS (Chronic Fatigue and Immune Dysfunction Syndrome), qu'on peut traduire en français par Syndrome de Fatigue Chronique - Dysfonctionnement Immunitaire (SFC-DI).



Le modèle construit par Bio-Modeling Systems montre que c'est bien un dysfonctionnement du système immunitaire qui conduit à un état inflammatoire chronique et explique l'ensemble des symptômes.

**UNE APPROCHE DE R&D NOUVELLE, FONDÉE  
SUR LA COMPRÉHENSION DES MÉCANISMES  
BIOLOGIQUES DE LA MALADIE**

Cette découverte est un nouveau succès des équipes de biologistes intégrateurs de Bio-Modeling Systems (<https://www.bmsystems.org/start-ups-and-out-licensing>). Cette PME innovante créée en 2004 (<https://www.bmsystems.org>) a réussi, pour la première fois, à décrire les mécanismes de la maladie en collaboration avec les équipes de l'ASFC.

**La recherche et développement de Bio-Modeling Systems s'appuie sur son approche unique de "Mechanisms-Based Medicine", la médecine basée sur la compréhension des mécanismes biologiques.**

**POURQUOI CE CHANGEMENT DE PARADIGME  
DE RECHERCHE A-T-IL CONDUIT À LA  
SOLUTION ?**

En fait, depuis des décennies, les scientifiques recherchent désespérément la cause de ce syndrome qui a de multiples symptômes. Malheureusement pour eux, plusieurs causes peuvent agir sur un même mécanisme et un même mécanisme peut déclencher des symptômes différents. Or c'est exactement ce que l'on observe pour le syndrome de fatigue chronique, qui d'ailleurs a plusieurs noms en fonction des symptômes observés.

**UN OUTIL DE DIAGNOSTIC ET UNE SOLUTION  
THÉRAPEUTIQUE**

**Grâce à sa plateforme CADI™ Discovery, l'équipe de biologistes intégrateurs de la société Bio-Modeling Systems a réussi à expliquer les mécanismes biologiques de la maladie. La robustesse des prédictions a été testée sur la capacité du modèle à expliquer les observations antérieures et le vécu des patients.**

Puis, à partir de cette compréhension, l'équipe a recherché les meilleures cibles biologiques pour construire l'outil de diagnostic et la solution thérapeutique.

La première version thérapeutique, combinant des molécules connues pour leur action biologique sur ces cibles, pourra être rapidement testée sur l'homme dans le cadre d'essais cliniques autorisés.



# COMMENT SE DÉCLENCHE LE SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE-DI ?

# 09

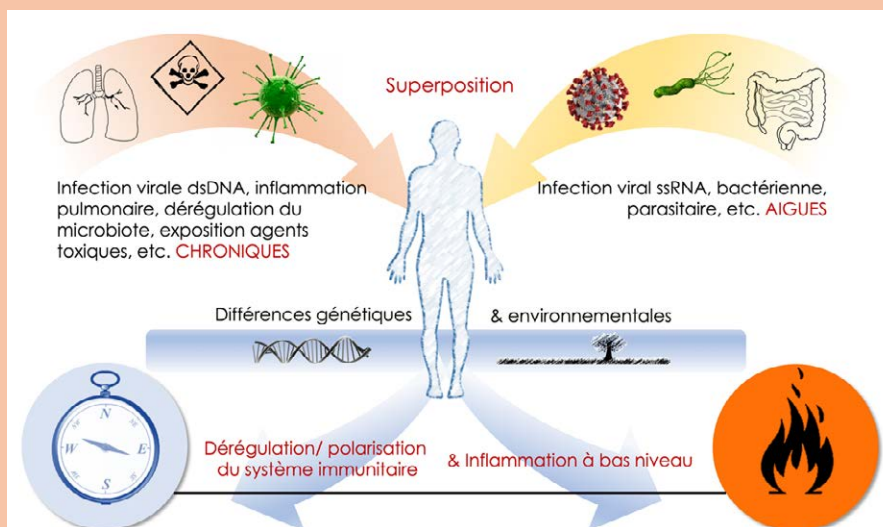
## UN MÉCANISME À DOUBLE DÉTENTE

Nous sommes tous exposés à des **environnements inflammatoires** produits par des infections virales chroniques, des dérégulations du microbiome, des expositions à des agents toxiques, etc. Mais la menace peut rester à l'état latent et asymptomatique pendant des années sans poser de problème à la grande majorité de la population.

Chez certains individus, en revanche, en fonction de facteurs génétiques et environnementaux spécifiques,

le **système immunitaire se retrouve en surcharge**, ce qui crée un terrain propice à une inflammation de faible intensité. Sur ce fond inflammatoire, même asymptomatique, la survenue d'événements viraux aigus déclenche, comme si on franchissait un seuil, un syndrome inflammatoire grave, et surtout chronique.

Cela peut se produire avec la grippe et tous les autres coronavirus à l'origine d'infections aiguës et de syndromes inflammatoires.



Les mécanismes découverts pour le syndrome de fatigue chronique immunitaire sont ceux d'**une maladie immuno-inflammatoire systémique grave** qui "détrique" le système immunitaire. Ce dernier reste en mode "lutte contre l'infection" alors qu'il devrait "nettoyer" et réparer les tissus et les organes après un effort.

## UN SYSTÈME IMMUNITAIRE DÉBOUSSOLÉ

Le système immunitaire, au-delà de la protection contre les infections, est responsable des fonctions de "nettoyage" de l'organisme, en particulier de la surveillance et de la réparation des tissus et des organes, notamment après un effort physique. C'est normal d'avoir des courbatures après une longue séance de sport, mais on récupère rapidement par le repos.

**Après une infection aiguë comme la Covid-19**, le système immunitaire peut ne pas revenir à son état normal. Il reste en mode de lutte contre l'infection de sorte que, chaque fois qu'il reçoit un signal pour remplir ses fonctions de "nettoyage" et de réparation, il le prend pour un signal d'infection, et son intervention fait encore plus de dégâts. En alerte jour et nuit, il se manifeste alors par des symptômes pseudo-grippaux, épuise votre énergie et empêche le sommeil de jouer son rôle réparateur. Il peut même polluer la circulation sanguine, entraînant à plus ou moins long terme des troubles de la concentration et de la mémoire.



Système immunitaire activé > Faiblesse et douleurs musculaires > Cerveau « embrouillé » et perte de mémoire > déplétions énergétiques et épuisement.

Inflammation de bas grade: maintient le système immunitaire actif : symptômes de type grippal (courbatures, frissons...)

## UN TRAITEMENT PIONNIER GRÂCE À UNE MODÉLISATION QUI A DÉJÀ FAIT SES PREUVES

La modélisation CADI, inventée par Bio-Modeling Systems en 2004 et utilisée avec succès à de nombreuses reprises, consiste à **décrypter les mécanismes biologiques** et les voies métaboliques à l'origine de la maladie. La robustesse des prédictions permet de proposer des solutions thérapeutiques qui, ensuite, sont validées in-vivo.

Sur la base de son modèle CADI EM/SFC-DI, Bio-Modeling Systems a pu :

- évaluer la robustesse de son modèle pathologique du Syndrome de Fatigue Chronique-DI,
- proposer une solution pour le diagnostic et le traitement de la pathologie.

### À SAVOIR :

Le traitement pionnier conçu par Bio-Modeling Systems repose sur la **recombinaison de molécules thérapeutiques existantes** inoffensives.

## LA THÉRAPIE POUR LE SFC-DI VISE À :

- rétablir l'équilibre du système immunitaire,
- éteindre l'inflammation de bas grade,
- rétablir le rôle de surveillance et de réparation de l'organisme que joue le système immunitaire,
- restaurer les machines de production d'énergie de l'organisme (rééducation énergétique).

**Les outils de diagnostic** et de suivi de BMSystems seront donc conçus pour surveiller l'état immunitaire du patient de manière personnalisée. Le traitement sera ensuite adapté, en utilisant des **combinaisons pharmaceutiques standardisées**, un peu comme l'assemblage de briques de Lego, pour correspondre à l'état réel du patient.

Ce projet thérapeutique est validé pour sa robustesse lors de la phase de preuve de concept. **Une étude clinique d'investigation** sera bientôt lancée avec des sujets souffrant du Syndrome de Fatigue Chronique-DI et de la Covid longue répondant aux critères du Syndrome de Fatigue Chronique-DI. Elle sera suivie d'un essai clinique de phase 2b/3a.

### À SAVOIR :

Le traitement s'applique également à des cas de **Désordres Inflammatoires de Bas-Grade (Chronic Low-Grade Inflammatory Disorders (CLGID))** qui partagent les mêmes mécanismes pathologiques, en particulier le syndrome post-covid inflammatoire.

« Avec la découverte thérapeutique réalisée par Bio-Modeling Systems en partenariat avec l'ASFC, le Syndrome de Fatigue Chronique-DI deviendra une maladie organique diagnosticable et traitable. »

Manuel Gea, CEO de Bio Modeling Systems

# LE SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE-DI, UNE SUITE POSSIBLE DE LA COVID-19

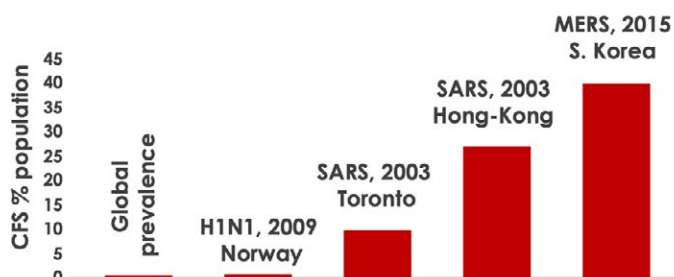
11

Les virus à ARN comme le SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 sont parmi les virus susceptibles de provoquer un Syndrome de Fatigue Chronique-DI au titre de l'infection aiguë qui survient sur fond inflammatoire chronique.

« Les données patients montrent clairement qu'une proportion importante de patients guéris du SRAS/SRM (Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient) présentent à la suite des symptômes du Syndrome de Fatigue Chronique ou dans les 6 à 9 mois suivant leur guérison. »

Manuel Gea, CEO de Bio-Modeling Systems.

## DES DONNÉES ANTÉRIEURES NOMBREUSES



Le pourcentage de survenue du syndrome de fatigue chronique a doublé après la grippe A de 2009, selon une étude norvégienne<sup>1</sup>.

## LA COVID-19, UN DÉCLENCHEUR DU SFCI-DI

Un pic du Syndrome de Fatigue Chronique est redouté cette année. Six mois après l'infection par le SARS-Cov2, des patients manifestent déjà plusieurs symptômes du syndrome de fatigue chronique, notamment :

- épuisement aggravé par l'effort
- intolérance à l'effort
- myalgies
- troubles du sommeil
- intolérance à la station debout
- dérégulation du système nerveux autonome
- brouillard mental
- troubles de la mémorisation et de la concentration...

Ils subissent le même parcours du combattant pour faire entendre leur souffrance et la même errance thérapeutique que les malades atteints de "fatigue chronique".

Face à la méconnaissance des syndromes post-viraux et apparentés, et du fait de bilans cliniques souvent normaux qui déroutent leurs médecins, la plupart se voient rangés dans la catégorie "post-traumatique" et reçoivent pour seule réponse "C'est dans la tête".

« Des données inquiétantes et allant dans ce sens nous avaient déjà été fournies par les précédentes épidémies de SARS et de MERS », explique le Pr Carmen Scheibenbogen, de l'Hôpital universitaire de la Charité de Berlin, et membre du réseau de recherche Euromene. Il est cependant important de bien distinguer l'asthénie post-infectieuse et le syndrome de fatigue chronique qui est d'ordre neuro-immunologique »<sup>2</sup>.

Pour Anthony Fauci, **directeur du National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) et principal membre de la cellule de crise sur le coronavirus aux États-Unis, suite au covid-19,**

« il existe un nombre considérable d'individus qui développent un syndrome post-viral. Ils ont des symptômes tels que le brouillard cérébral, des difficultés de concentration et de la fatigue, qui évoquent les symptômes de l'EM/SFC. »

Des chercheurs du monde entier, y compris en France, sont mobilisés pour analyser ce qu'il se passe pendant et après un épisode de Covid et pourquoi certains profils immunitaires sont propices à des formes longues de la maladie.

Des preuves s'accumulent comme le montrent plusieurs études de suivi des malades à la suite de la Covid-19, y compris chez des personnes jeunes et en parfaite santé avant Covid<sup>2</sup>.

L'ASFC a d'ailleurs alerté la Haute Autorité de Santé (HAS) et les Commissions santé de l'Assemblée nationale et du Sénat sur le risque sanitaire d'avoir à faire face à une "épidémie" de syndrome de fatigue chronique.

⇒ Consulter la tribune de notre partenaire [Bio-Modeling Systems](#) à ce sujet.

⇒ Voir annexe [page 23](#).

<sup>1</sup> Magnus, Pet al. *Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is associated with pandemic influenza infection, but not with an adjuvanted pandemic influenza vaccine.* *Vaccine* 33, 6173–6177, doi:10.1016/j.vaccine.2015.10.018 (2015)

<sup>2</sup> <https://www.mecfs.de/kein-ende-der-krankheit-postvirale-symptome-nach-corona-infektion/>

<sup>3</sup> Perrin R, Riste L, Hann M, Walther A, Mukherjee A, Heald A. *Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Jun 27]. Med Hypotheses.* 2020;144:110055. doi:10.1016/j.mehy.2020.110055  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7320866/> Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. *Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19.* *JAMA.* 2020;324(6):603–605. doi:10.1001/jama.2020.12603  
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2768351>

### POURQUOI UNE FATIGUE EXTRÊME ET PERSISTANTE APRÈS LA COVID-19 ?

Après un épisode plus ou moins grave de la Covid-19, les malades ressentent tous une grosse fatigue. C'est à priori normal après une infection virale aux symptômes multiples mais agressifs - fièvre, maux de têtes, diarrhées, troubles du sommeil, difficultés respiratoires, troubles de la coagulation - obligeant l'organisme à une longue et parfois difficile récupération. Surtout quand, dans les cas les plus graves, la fameuse **tempête de cytokines** aura provoqué un emballement du système immunitaire.

**Mais, au-delà de six mois, cet épuisement extrême n'est pas normal** et doit être pris au sérieux.

Autre symptôme révélateur : toute tentative de réentraînement à l'effort **provoque une exacerbation des symptômes ou effondrement**.

⇒ Voir test [page 21](#)

### TÉMOIGNAGE

Marie-Aude Visine était une sportive amatrice de bon niveau. Sa vie a basculé en 2020 avec la Covid. Aujourd'hui Marie-Aude ne travaille plus, de nouveaux symptômes étant apparus au fil des mois.

#### Quand avez-vous attrapé la Covid ?

Je suis tombée malade fin février 2020. Je peux dire que j'ai eu une Covid modérée, j'ai été en détresse respiratoire, sans pour autant être hospitalisée. Pendant six semaines, j'ai dû dormir assise. Je dormais les premiers mois 20 heures par jour.

#### Pouvez-vous me parler de vos séances de kiné ?

En juin, je n'avais plus de force pour ouvrir une bouteille de lait, j'étais essoufflée au moindre effort. On m'a prescrit une réadaptation musculaire globale et aussi en cardio. J'ai commencé les séances en juillet et elles ont été bénéfiques pendant deux mois. Je suis redevenue autonome pour les gestes du quotidien. J'ai pu à nouveau marcher, mais pas au niveau de ce que je pouvais faire avant. Après avoir stagné pendant plusieurs mois, au mois de novembre mes performances se sont mises à décliner. Pour moi, à partir de septembre les séances ont commencé à devenir douloureuses et la marche plus difficile.

Suite aux séances, j'avais des poussées inflammatoires, des décharges électriques, des spasmes musculaires. J'avais besoin de faire une sieste avant et après. Les douleurs devenaient telles que l'on m'a prescrit un médicament antiépileptique. En décembre, lorsque les séances de kiné ont été suspendues, les douleurs se sont calmées.

#### Quels sont les nouveaux symptômes qui sont apparus au fil des mois ?

Au-delà d'une asthénie croissante, j'ai des vertiges lorsque je change rapidement de position, je ne peux plus tenir debout immobile : dans les files d'attente il faut que je m'assoie. J'ai développé des intolérances alimentaires, des problèmes de sommeil, des douleurs variées, toujours une petite fièvre, mal à la gorge, des courbatures...

#### Vous avez vu de nombreux spécialistes. Qu'ont-ils dit de votre cas ?

J'ai eu en janvier 2021 un diagnostic : je suis atteinte du syndrome de fatigue chronique.

## MIEUX COMPRENDRE LA MALADIE : UNE NOUVELLE APPROCHE DÉCLOISONNÉE DE LA RECHERCHE

# 13

### SORTIR DU CLOISONNEMENT DE LA RECHERCHE MÉDICALE

Une **approche systémique** du diagnostic est nécessaire pour identifier le Syndrome de Fatigue Chronique-DI. Pour faire avancer la recherche, le décroisonnement et les échanges s'imposent entre acteurs des sciences médicales, biologiques et humaines et malades.

« La crise de la Covid-19 aura au moins eu le mérite de mettre en pleine lumière les limites de notre système de santé ultra-spécialisé (taylorisme) et la dérive "administrative" de la prescription du fait de la mise sous tutelle des médecins, dernier acte du réductionnisme sanitaire à l'œuvre depuis des décennies, dont nous récoltons aujourd'hui les fruits amers »

Manuel Gea, CEO de Bio-Modeling Systems, président de Centrale-Santé et d'Adebiotech (tribune publiée sur LinkedIn le 19 novembre 2020).

« Le patient n'est pas un puzzle. Sa santé est un tout, physique et mental, qui demande à être pris en charge (et en compte) dans sa globalité. »

Manuel Gea, CEO de Bio-Modeling Systems

## PROJET THÉRAPEUTIQUE SFCI-DI : UNE SOLUTION DÉVELOPPÉE EN CO-CONSTRUCTION AVEC L'ASFC

L'**action des associations de patients** dynamiques et pragmatiques, et notamment des « scientifiques malades », est un facteur clé de succès majeur de ce type de programme. Le projet de R&D que Bio-Modeling Systems a élaboré en collaboration avec l'ASFC est le fruit d'un partenariat fort dans le temps. L'association apporte le vécu et l'**expertise d'une scientifique malade** dotée d'une connaissance exceptionnelle de la maladie et des patients.

« Contrairement à certaines associations de malades qui sont dans la pure revendication et attendent souvent passivement des solutions (ce que je comprends), nous avons été impressionnés par le dynamisme, la connaissance de la maladie, le "vécu patient" des administrateurs de l'ASFC »

Manuel Gea, CEO de Bio-Modeling Systems.

Les membres de l'association ont été informés des avancées du projet au travers de webinaires d'information qui ont été depuis étendus aux membres de l'European ME Alliance. Ce projet est développé avec le soutien de cette dernière.

➡ Plus d'informations : [www.bmsystems.org](http://www.bmsystems.org)

**ACCOMPAGNER LES MALADES**

L'Association française des patients souffrant d'encéphalomyélite myalgique / syndrome de fatigue chronique (ASFC) a été créée en 1998. C'est la seule association nationale représentative du syndrome de fatigue chronique reconnue d'intérêt général et agréée par le Ministère de la Santé.

**UN ÉTAT D'ESPRIT POSITIF**

Ses valeurs sont :

- l'engagement
- le partage d'expérience et de connaissances
- la bienveillance

**UN ÉCOSYSTÈME ASSOCIATIF À CONSTRUIRE**

L'ASFC déploie ses projets en interaction avec un écosystème d'associations, comme [Millions Missing France](#) ("des millions d'oubliés"), qu'elle continue à développer. Ses partenaires potentiels sont les suivants :

- AFA (maladie de Crohn)
- Endofrance (endométriose)
- Lutte contre la mononucléose
- Association de la douleur chronique
- Alliance Apnées du sommeil

**L'ASFC EST MEMBRE DE**

- France Assos Santé (association des usagers du système de santé)

**ÉCHANGE ET PARTAGE D'EXPÉRIENCE**

La plupart des bénévoles de l'ASFC sont des malades. Ils apportent aux adhérents écoute, informations et compréhension.

**PRISE EN CHARGE MÉDICALE**

L'ASFC oriente les malades vers les médecins et services compétents de leur région.

**PRISE EN CHARGE ADMINISTRATIVE**

L'ASFC oriente les malades vers les services administratifs et organismes compétents pour les aider à faire reconnaître leurs droits. L'ASFC agit en lien avec un écosystème d'associations et partenaires qu'elle a à cœur de développer constamment.

**FAIRE CONNAÎTRE LA MALADIE****EXEMPLE D'ACTION EN 2020 :  
LE RELAIS DES CONFINÉS À DISTANCE**

« En mai dernier, nous avons organisé par voie dématérialisée le relais des confinés, qui permet de courir pour notre cause », témoigne Anne Benvenuti.

« Nous avons cumulé 5 000 kilomètres. Les malades qui le pouvaient, selon leur état de santé et sans jamais dépasser leurs limites, et leurs proches ont participé également de chez eux. Les quelques pas qu'ils faisaient chaque jour d'une pièce à l'autre étaient comptabilisés.

Cette idée est venue d'un parent de malade qui est marathonnier. D'autres marathoniens ont participé de Grèce, du Japon, de Chine... Cela a créé un bel élan ! ».

➡ Le syndrome de fatigue chronique en images, découvrez la bande-annonce du documentaire de Jennifer Brea Unrest, prix spécial du jury du Festival de Sundance 2017 : [www.unrest.film](http://www.unrest.film)

**ARN:** acide nucléique. Le virus à ARN ou ribovirus, est génétiquement constitué d'ARN.

**CADI™ Discovery :** Computer Assisted Deductive Integration, Intégration biologique déductive assistée par ordinateur

**CDC:** Centers for Disease Control and Prevention, Centres pour le contrôle et la prévention des maladies.

**CLGIDs :** désordres Inflammatoires de bas grade (Chronic Low-Grade Inflammatory Disorders)

**EM/SFC :** encéphalomyélite myalgique / syndrome de fatigue chronique

**Euromene :** European Network on Myalgic Encephalomyelitis

**Fund raising :** levée de fonds

**MERS-CoV :** Middle East Respiratory Syndrome, syndrome respiratoire du Moyen-Orient

**NHI :** National Health Institute

**OMS :** Organisation Mondiale de la Santé

**R & D :** recherche et développement

**SARS-COV 1:** Severe acute respiratory syndrome coronavirus, Coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère

**Voies métaboliques :** réactions chimiques qui se déroulent dans une cellule vivante

## ANNEXES

### LE SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE INFLAMMATOIRE, UNE SUITE POSSIBLE DE LA COVID-19

● **L'épidémie de SRAS en 2003** a engendré une augmentation du syndrome de fatigue chronique.

● Sur les 233 survivants du SRAS à l'hôpital de **Hong Kong**, évalués 4 ans après l'épidémie virale, **27,1% ont reçu un diagnostic de syndrome de fatigue chronique.**

(Source : Lam, M. H. et al. *Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up.* Arch Intern Med 169, 2142-2147,

doi:10.1001/archinternmed.2009.384 (2009))

● Sur 229 survivants du SRAS à **Toronto**, **10% présentaient des symptômes du syndrome de fatigue chronique** 3 ans après l'infection.

(Source : Moldofsky, H. & Patcai, J. *Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study.* BMC Neurol 11, 37, doi:10.1186/1471-2377-11-37 (2011) PMC3071317.)

● 40% des 369 survivants du SRAS suivis **en Chine** ont signalé un « problème de fatigue chronique » et **27% répondaient à la définition du syndrome de fatigue chronique** dans les Centres de Contrôle et Prévention des maladies (CDC)

(Source : CDC° aux États-Unis, selon une étude publiée par le Journal de l'American Medical Association en 2009)

● Sur 148 survivants du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (SRM) **évalués 12 et 18 mois après l'apparition du SRM en Corée, en 2015**, 72 (48,65%) présentaient une fatigue chronique

(Source : Lee, S. H. et al. *Depression as a Mediator of Chronic Fatigue and Post-Traumatic Stress Symptoms in Middle East Respiratory Syndrome Survivors.* Psychiatry Investig 16, 59-64, doi:10.30773/pi.2018.10.22.3 (2019) PMC6354037.)

● D'après l'étude publiée par *The Lancet* le 8 janvier dernier, **76% des patients ayant été hospitalisés pour COVID-19 souffrent encore d'au moins un trouble plus de six mois après l'apparition des symptômes.** Cette étude a été menée par des chercheurs chinois sur plus de 1 700 malades ayant été hospitalisés pour Covid-19, six mois après l'infection aiguë, les survivants de la COVID-19 souffraient principalement de fatigue ou de faiblesse musculaire, de troubles du sommeil et d'anxiété ou de dépression.

(Source : 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study *Chaolin Huang, MD \* Lixue Huang, MD \* Yeming Wang, MD \* Xia Li, MD \* Lili Ren, PhD \* Xiaoying Gu, PhD \* et al., 2021)*

## L'ASFC, UNE ÉQUIPE DE BÉNÉVOLES ENGAGÉS

ASSOCIATION AGRÉÉE PAR LE  
MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA  
SANTÉ

N° d'agrément : N2020RN0004  
Reconnue d'Intérêt général

### FORTE DE

- 500 adhérents
- 19 bénévoles dont
- 3 Représentants des usagers nommés par leur Agence Régionale de Santé dans divers établissements hospitaliers.

Membre de l'Alliance des Maladies Rares (AMR), de France Assos Santé, d'EMEA (European ME Alliance).



Les bénévoles : Robert, Bernard, Corinne, Anne, Céline, Mijo, Anne, Arnaud, Jean-Didier, François, Armelle, Johann, Maria, Blandine, Monique, Denise, Jeanne, Sylvie, Isabelle.

## CONTACTER L'ASFC – FAIRE UN DON À L'ASSOCIATION



©Claude Marchand

Président de l'ASFC : Robert Schenk  
[asfc.president@asso-sfc.org](mailto:asfc.president@asso-sfc.org)

Vice-Présidente chargée des questions scientifiques :  
Isabelle - [asfc.est@sfr.fr](mailto:asfc.est@sfr.fr)

### COORDONNÉES

[www.asso-sfc.org](http://www.asso-sfc.org)

ASFC Maison des associations  
19 rue Wicardenne  
F-62200 BOULOGNE S/MER

NOUS SUIVRE :



### CONTACT PRESSE

Isabelle - [asfc.est@sfr.fr](mailto:asfc.est@sfr.fr)

