



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Le syndrome de fatigue chronique : une nouvelle maladie ?

Chronic fatigue syndrome: A new disorder?

J.-D. de Korwin^{a,*}, L. Chiche^b, I. Banovic^c, A. Ghali^d, S. Delliaux^e, F.-J. Authier^f, G. Cozon^g, P.-Y. Hatron^h, I. Fornasieriⁱ, F. Morinet^j

^a Faculté de médecine, université de Lorraine, département de médecine interne et d'immunologie clinique, CHU de Nancy, hôpital de Brabois-BPC, rue du Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy cedex, France

^b Service de médecine interne, hôpital européen, 6, rue Désirée-Clary, 13003 Marseille, France

^c UPRES PSY-NCA, EA 4700, UFR des sciences de l'homme et de la société, rue Lavoisier, 76821 Mont-Saint-Aignan, France

^d Pôle cardiovasculaire et thoracique, laboratoire de physiologie respiratoire - explorations à l'exercice, hôpital Nord, AP-HM, Aix-Marseille université, MD, DS-ACI, UMR 2, 13915 Marseille, France

^e Service de médecine interne, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 09, France

^f Centre de référence des maladies neuromusculaires, CHU Henri-Mondor, DHU Pepsy, AP-HP, Inserm U955-Eq.10 « biologie du système neuromusculaire », faculté de médecine de Créteil, 94000 Créteil, France

^g Immunologie clinique, hôpital Édouard-Herriot-Pavillon F, UFR de médecine Lyon-Est, université Claude-Bernard-Lyon-1, 69437 Lyon cedex 03, France

^h Service de médecine interne, centre national de référence maladies rares, CHU Huriez, place de Verdun, 59037 Lille, France

ⁱ Université de Strasbourg, faculté de psychologie, 12, rue Goethe, 67000 Strasbourg, France

^j Pôle biologie-pathologie-physiologie, hôpital Saint-Louis, AP-HP, université Paris-Diderot-Paris-7, 1, avenue Vellefaux, 75010 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Syndrome de fatigue chronique
Encéphalomyélite myalgique
Syndrome d'intolérance systémique à l'effort
Infections
Inflammation
Immunopathologie
Maladies auto-immunes
Fibromyalgie

Keywords:

Chronic fatigue syndrome
Myalgic encephalomyelitis
Systemic exertion intolerance disease
Infections
Inflammation
Immunologic disorders
Autoimmune diseases
Fibromyalgia

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : jd.dekorwin@chu-nancy.fr, jean-dominique.dekorwin@univ-lorraine.fr (J.-D. de Korwin).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2016.05.003>

0248-8663/© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

RÉSUMÉ

Plus de 30 ans après son individualisation, le syndrome de fatigue chronique (SFC) reste une affection invalidante pour le patient et déroutante pour le médecin, en raison des difficultés diagnostiques et d'une prise en charge mal codifiée. Malgré les très nombreux travaux réalisés, sa physiopathologie n'est pas élucidée, mais laisse entrevoir une origine multifactorielle avec des facteurs déclenchants (infections) et d'entretien (psychologiques) et la persistance d'anomalies inflammatoires (inflammation à bas bruit, activation microgliale et astrocytaire), immunitaires (diminution des lymphocytes NK, production anormale de cytokines, réactivité à différents allergènes, rôle des estrogènes) et musculaires (dysfonction mitochondriale et défaut de performance bioénergétique) à l'origine des dysfonctionnements multiples (endocriniens, neuromusculaires, cardiovasculaires, digestifs). La complexité du problème et les résultats parfois contradictoires des travaux de qualité inégale sont à l'origine de conceptions physiopathologiques et diagnostiques différentes. Basée sur une analyse rigoureuse des données scientifiques, le nouveau concept américain de Systemic Exertion Intolerance Disease (ou Syndrome d'Intolérance Systémique à l'Effort en français) proposé en 2015, simplifie l'approche diagnostique et rompt avec les terminologies antérieures de SFC et d'encéphalomyélite myalgique (EM). Il est encore trop tôt pour individualiser une nouvelle maladie, mais il s'agit d'un signal fort pour intensifier la reconnaissance et la prise en charge des patients atteints de SFC et stimuler la recherche.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

More than 30 years after its individualization, chronic fatigue syndrome (CFS) remains a debilitating condition for the patient and a confusing one to the physicians, both because of diagnostic difficulties and poorly codified management. Despite the numerous work carried out, its pathophysiology remains unclear, but a multifactorial origin is suggested with triggering (infections) and maintenance (psychological) factors as well as the persistence of inflammatory (low grade inflammation, microglial activation...), immunologic (decrease of NK cells, abnormal cytokine production, reactivity to a variety of allergens, role of estrogens...) and muscular (mitochondrial dysfunction and failure of bioenergetic performance) abnormalities at the origin of multiple dysfunctions (endocrine, neuromuscular,

cardiovasculaire, digestive...). The complexity of the problem and the sometimes contradictory results of available studies performed so far are at the origin of different pathophysiological and diagnostic concepts. Based on a rigorous analysis of scientific data, the new American concept of Systemic Disease Exertion Intolerance proposed in 2015 simplifies the diagnostic approach and breaks with the past and terminologies (CFS and myalgic encephalomyelitis). It is still too early to distinguish a new disease, but this initiative is a strong signal to intensify the recognition and management of patients with CFS and stimulate research.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

Le syndrome de fatigue chronique (SFC) est défini par une fatigue invalidante et inexpiquée, évoluant depuis au moins 6 mois. C'est un diagnostic d'élimination d'une autre cause somatique ou psychique de fatigue chronique ou d'asthénie. Le SFC est reconnu par l'Organisation mondiale de la santé et figure dans la classification internationale des maladies (code G93.3).

La prévalence du SFC est variable suivant les critères de définition, entre 0,2 et 2,6% [1–4]. Le rapport femmes/hommes est de 4/1, avec une prédominance chez l'adulte jeune (20–40 ans) mais une atteinte possible à tout âge et une prédisposition génétique. De 836 000 à 2,5 millions d'Américains en souffriraient avec des degrés d'incapacité parfois sévères générant des coûts de santé élevés [2,3]. Sa reconnaissance comme problème majeur de santé publique par les autorités sanitaires américaines et l'absence de consensus sur son diagnostic, ont conduit l'Institute of Medicine (IOM) à proposer en 2015 un nouveau cadre diagnostique et une nouvelle dénomination en vue d'une prise en charge codifiée [2,3].

La physiopathologie complexe et incertaine du SFC, l'apparente aux syndromes somatiques fonctionnels (SSF), en particulier le syndrome fibromyalgique (SFM) et le syndrome de l'intestin irritable (SII) [5,6]. L'amélioration voire la guérison du SFC surviendrait dans la moitié des cas au bout de 3 à 5 ans. Son traitement reste mal codifié, les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) et les exercices physiques gradués ayant démontré une certaine efficacité [7].

2. Évolution des concepts

Une revue de la littérature récente [8] identifie 9 cadres diagnostiques cliniques du SFC, que l'on peut synthétiser en 3 entités (Tableau 1) : le SFC selon les critères de Fukuda (1994) et du CDC (Centers for Disease Control and Prevention) [9], l'encéphalomyélite myalgique (EM) avec ou sans SFC [4], la nouvelle entité de l'IOM *systemic exercise intolerance disease* (SEID) dont la traduction pourrait être « maladie ou syndrome d'intolérance systémique à l'effort » (MISE ou SISE) (Tableau 1) [2].

Les critères de Fukuda associent des manifestations somatiques à la fatigue chronique, mais sont peu spécifiques [9]. Ceux de l'EM sont plus restrictifs, exigeant la présence d'un malaise post-effort et combinant d'autres manifestations en nombre variable suivant des catégories diagnostiques définies parallèlement aux hypothèses physiopathologiques sous-tendant les symptômes [4]. Les critères « consensuels » d'EM, définis en 2011, sont difficiles à utiliser en pratique [4]. Il existe un chevauchement avec d'autres SSF (par exemple SFM ou SII, fréquemment associés à la fatigue) ou avec des maladies inflammatoires ou auto-immunes caractérisées (connectivites, thyroïdites auto-immunes...) [2,4,5].

C'est dans ce contexte que le rapport de l'IOM, fondé sur une analyse exhaustive et critique de la littérature avec audition de diverses parties prenantes, a isolé un nouvel ensemble avec

seulement 4 critères cliniques (Tableau 2) [2,8]. L'entité SEID/MISE exige comme celle de l'EM l'existence d'un « malaise post-effort », dont la prévalence est élevée (69–100%). Elle s'en écarte néanmoins en proposant une nouvelle terminologie pour rompre avec la confusion induite par les précédentes définitions [10]. Cette nouvelle conception paraît séduisante par sa démarche rigoureuse et la simplicité des critères retenus [3,10]. Néanmoins, l'identification d'une nouvelle maladie à la place d'un syndrome paraît contestable, en raison de l'absence de cause identifiée et de validation actuelle dans une cohorte de patients, et aussi du manque de spécificité et de sensibilité de ces critères. Ainsi, de nombreux patients ne semblent pas se reconnaître dans cette nouvelle définition (enquête en cours de l'Association française du syndrome de fatigue chronique) et le changement de dénomination soulève aussi des critiques [10,11]. Peut-être s'agit-il d'un sous-groupe de SFC plus sévère [8], à l'instar de l'EM, au sein de la fatigue chronique inexpiquée au sens large [5,6]. Le débat n'est pas tranché en raison de l'hétérogénéité et des insuffisances méthodologiques des études publiées, aucune des classifications actuelles n'ayant été correctement testée pour identifier les patients avec SFC en cas d'incertitude diagnostique [8].

3. Bases physiopathologiques

3.1. Infections

De nombreux agents infectieux ont été recherchés pour expliquer le SFC, sans qu'aucun n'ait été formellement reconnu. Suite à la mise en évidence d'anticorps spécifiques IgM ou d'un titre élevé en IgG vis-à-vis du virus Epstein-Barr (EBV), des entérovirus, du parvovirus B19 et de *Coxiella burnetti* chez des adultes d'âge moyen 40 ans présentant un SFC, les études transcriptomiques (88 gènes étudiés) de 8 sous-types de ce syndrome (A à H), ont permis une analyse plus fine mais aussi plus complexe [12]. Une association entre l'agent infectieux et des sous-types précis a été mise en évidence pour l'EBV et les entérovirus, ces deux derniers agents étant le plus souvent cités dans la littérature comme agents « déclenchant » du SFC. Le rôle de l'EBV a été retrouvé chez 13%, 7% et 4% des adolescents qui, 6, 12 et 24 mois après une mononucléose infectieuse remplissaient les critères cliniques et biologiques du SFC [13]. En 2009, une nouvelle hypothèse virale a concerné un gamma rétrovirus, apparenté au virus de la leucémie murine, isolé dans le sang de patients présentant un SFC mais non confirmée par des équipes internationales, à la grande déception des patients [14]. Très récemment, l'hypothèse microbienne est relancée par la description d'une similitude clinique entre le syndrome de Lyme chronique (SLC) et le SFC en comparant 13 patients présentant un SLC, 25 présentant un SFC, 12 sujets témoins et 11 présentant un lupus [15]. La difficulté pour apprécier cette étude réside dans la définition des critères cliniques et biologiques du SLC [15,16]. Il persiste des incertitudes quant au rôle des pathogènes (cause ou facteur déclenchant) dans l'apparition d'un SFC, ce qui est renforcé par l'absence de résultats concluant à long terme de l'utilisation d'antibiotiques, d'antiviraux et d'agents stimulants l'immunité.

Tableau 1

Critères diagnostiques du syndrome de fatigue chronique (SFC) : analyse comparée des principales classifications : SFC de Fukuda et du Center for Disease Control and Prevention (CDC), encéphalomyélite myalgique (EM) avec ou sans SFC, syndrome de l'intolérance systémique à l'effort (SISE)/systemic exercise intolerance disease (SEID).

Manifestations cliniques	SISE/SEID 2015	EM ± SFC 2011	Fukuda/CDC 1994
<i>Générales</i>			
Fatigue	X ^a		≥ 6 mois
Début brutal ou acquis	X ^b		
Incapacité fonctionnelle quotidienne	≥ 6 mois ^b		
<i>Neuromusculaires/cognitives/douloureuses</i>			
Myalgies		X ^d	X ^e
Malaise post-effort	X ^a	X ^c	X ^e
Céphalées nouvelles			X ^e
Arthralgies migratrices		X ^d	X ^e
Troubles du sommeil	X ^a	X ^d	X ^e
Anomalies neurologiques/psychiatriques		X ^d	
Troubles cognitifs/mnésiques	X ^f	X ^d	X ^e
Anomalies thermorégulation		X ^g	
<i>Neuro-endocriniennes/immunitaires</i>			
Mal de gorge		X ^{h,i}	X ^e
Adénopathies douloureuses		X ^{h,i}	X ^e
Dysfonction neuroendocrinienne		X ^g	
Susceptibilité infections virales		X ⁱ	
Hypersensibilité chimique (aliments, médicaments. . .)		X ⁱ	
<i>Autres anomalies</i>			
Cardiovasculaires	X ^f	X ^g	
Pulmonaires		X ^g	
Gastro-intestinales		X ⁱ	
Génito-urinaires		X ⁱ	

^a Les 3 critères requis (fatigue, malaise post-effort et sommeil non réparateur).

^b Incapacité fonctionnelle quotidienne et début brutal/acquis inclus dans fatigue chronique.

^c Critère EM obligatoire.

^d Au moins un symptôme de 3 des 4 groupes symptomatiques (neurocognitif, douleur, sommeil, neurosensoriel/moteur).

^e ≥ 4 symptômes simultanément présents pendant au moins 6 mois.

^f Au moins un des 2 nécessaires (troubles cognitifs, intolérance orthostatique)

^g Au moins un dysfonctionnement requis des 4 catégories production/transport d'énergie (thermorégulation, intolérance chaleur, cardiovasculaire, pulmonaire).

^h Symptômes pseudogrippaux récidivants ou chroniques ou aggravés par l'effort.

ⁱ Au moins un symptôme dans au moins 3 des 5 catégories de dysfonction immunitaire (susceptibilité infections virales, hypersensibilité chimique, symptômes pseudo-grippaux, gastro-intestinaux et génito-urinaires).

3.2. Anomalies immunitaires

Les manifestations somatiques fréquentes au cours du SFC (état subfébrile, maux de gorge, ganglions cervicaux ou axillaires sensibles, myalgies, arthralgies migratrices) ont fait rechercher une dysfonction immunitaire [17,18]. Les systèmes immunitaires inné et adaptatif semblent concernés. Un déficit immunitaire favorisant la survenue d'infections répétées, ou une auto-immunité ont été évoqués [19]. Les anomalies recensées récemment résultent de l'utilisation de différentes techniques : analyses sanguines des sous-populations lymphocytaires en cytométrie de flux, dosages de cytokines (Elisa), tests fonctionnels, prélèvements tissulaires, méthodes d'analyse à haut débit ou « omics » (transcriptome, SNPs) et étude de l'effet de l'exercice sur les anomalies immunologiques [20] (Tableau 3). Une anomalie fréquente concerne les lymphocytes de type *natural killer* (NK), en nombre constamment abaissé, avec

des fonctions de cytotoxicité diminuées. Les NK sont impliqués dans le contrôle des infections virales (notamment herpes virus) et dans la production de l'interféron-γ, impliqué dans la pathogénie de certaines maladies auto-immunes, qui était soit abaissé, soit élevé dans différents travaux. Les différences d'expression de certaines cytokines en fonction de l'ancienneté de la maladie, rapportées récemment, demandent à être confirmées dans une étude longitudinale [21]. Les études concernant les lymphocytes T et B sont discordantes ou non informatives.

Tous ces travaux souffrent de nombreuses limitations : échantillons faibles de patients, rarement des groupes témoins satisfaisants et des études de l'impact de l'exercice physique ou des données longitudinales, presque jamais de données concernant les traitements et/ou les comorbidités ou infections intercurrentes des patients testés, résultats non reproduits par des équipes indépendantes ou discordants, biais statistiques avec risque de faux positifs. . .

Malgré l'absence de preuve sur la causalité des anomalies observées et sur le rôle d'une auto-immunité sous-jacente, l'observation d'une amélioration clinique du SFC suite à des biothérapies anti-lymphocytaires a motivé l'initiation d'essais cliniques [22,23], créant une attente forte des patients et la proposition de nouveaux protocoles avec le rituximab (NCT02229942) ou le cyclophosphamide (NCT02444091). D'un point de vue conceptuel, on ne peut pas exclure la possibilité d'une dérégulation immunitaire en réponse à un signal de « danger » [24] provenant par exemple d'une dysfonction musculaire [25] ou d'une hyperréactivité contre des agents infectieux commensaux [26]. La constitution de biobanques prospectives et l'utilisation systématique de techniques d'analyses à haut débit pourraient permettre des avancées physiopathologiques et l'identification de biomarqueurs diagnostiques.

Tableau 2

Critères diagnostiques du SEID/SISE proposés par l'IOM [2,3].

Les trois symptômes suivants sont obligatoires

Fatigue depuis au moins 6 mois, intense, nouvelle ou d'un début défini, ne résultant pas d'un effort excessif continu et non améliorée par le repos, avec réduction substantielle ou altération du niveau des activités personnelles, professionnelles ou sociales auparavant réalisées

Malaise post-effort^a

Sommeil non réparateur^a

Et au moins un des deux manifestations suivantes

Altération cognitive^a ou

Intolérance orthostatique

^a La fréquence et la sévérité des symptômes doivent être évaluées. Le diagnostic SEID/SISE doit être revu si le patient ne présente pas ces symptômes au moins la moitié du temps avec une intensité moyenne, substantielle ou sévère.

Tableau 3

Anomalies immunologiques (+ : élévation ; - : diminution) au cours du syndrome de fatigue chronique (revue systématique de la littérature Pubmed pour la période 2004-2015).

	Anomalies observées	Techniques	Références
<i>Immunité innée</i>			
Complément	+ C4a ^a	Elisa plasma	Nijs J Intern Med 2010
NK	- cytotoxicité K562 ; - sous-population CD56 bright + degranulation ; + IFN production ; - GZB + perforine - perforine + NKp46 - NKp46 ^c	Cytométrie Cytométrie Cytométrie Cytométrie Cytométrie Cytométrie	Brenu J Transl Med 2010 Brenu Int Immunol 2014 Brenu J Transl Med 2011 Maher Clin Exp Immunol 2005 Curriu J Transl Med 2013 Hardcastle BMC Immunol 2015
Neutrophiles	- respiratory burst + apoptose + compte	Cytométrie Cytométrie Cytométrie	Brenu J Transl Med 2010 Kennedy J Clin Pathol 2004 Niblett 2007 Exp Biol Med 2007
Cellules dendritiques	- compte (pDc)	Cytométrie	Brenu Int Immunol 2014
Cytokines	+ TGF- β ^b - IFN- γ ; + TNF- α + IL-10 ; + IFN- γ ; + TNF- α + cytokines « Th2 » + LT- α ; + IL-1 α ; + IL-1 β ; + IL-4 ; + IL-5 + IL-6 ; + IL-12 ; -IL-8 ; -IL-13 ; -IL-15 Pas de différences : 51 cytokines ^d + TGF- β + IL-10 ^e + IL-6R Pas de différences - IL-10 (sur 27 cytokines)	Cytokines sang PBMC stimulés CD4+ cytokines Cytokines plasma Cytokines plasma Cytokines plasma Cytokines plasma PCR ARNm Microarray/PCR PCR ARNm, Elispot LCR BioPlex assays	Blundell Brain Behav Immun 2015 Brenu Int Immunol 2014 Brenu J Transl Med 2011 Broderick Brain Behav Immun 2010 Fletcher J Transl Med 2009 Hornig Sci Adv 2015 Kennedy J Clin Pathol 2004 Light J Intern Med 2012 Kerr J Infect Dis 2008 Nakamura Clin Vaccine Immunol 2013 Peterson Mediators Inflamm 2015
<i>Immunité adaptative</i>			
Lymphocytes B	- LyB expression des gènes + LyB naïfs et translationnelle ; - plasmablastes - LyB immatures ; + LyB mémoires Pas de différence réponse vaccinale influenza	Microarray Cytométrie Cytométrie Cytométrie	Aspler Behav Brain Funct 2008 Bradley Clin Exp Immunol 2013 Brenu Int Immunol 2014 Prinsen 2012
Lymphocytes T	+ Treg compte - TCD8+ cytotoxicité P815 + HSR <i>Candida albicans</i> - TCD8+ activation ; -T mémoires - EBNA-1-specific TNF- α /IFN- γ /IL-2 + TCD4+/TCD8+ - perforine + Th2	Cytométrie Cytométrie, IDR Cytométrie Cytométrie Cytométrie Stimulés CD4+/8+ T cytokines cellulaires	Brenu BMC Immunol 2012 Brenu J Transl Med 2011 Brunet Allerg Immunol 2002 Curriu J Transl Med 2013 Loebel PLoS One 2014 Maher Clin Exp Immunol 2005 Skowera Clin Exp Immunol 2004

HSR : hypersensibilité retardée ; GZB : granzyme ; IL : interleukine ; pDc : cellules dendritiques plasmacytoïdes.

^a Patients avec malaise post-effort.^b Cinq études sur 8, non modifié par exercice physique.^c Patients avec un SFC sévère.^d Différences observées pour les patients à un stade précoce (< 3 ans) de la maladie versus ceux à un stade plus tardif (ex : IFN- γ diminué chez ces derniers versus témoins sains).^e Post-effort.

3.3. Intolérances et allergie

Le rôle d'une intolérance ou d'une allergie est souvent évoqué par les patients. Pour l'allergie IgE dépendante, une étude de 50 patients n'a retrouvé une augmentation des IgE totales (> 100 UI/mL) que dans 22% des cas. La prévalence des IgE spécifiques à un ou plusieurs des allergènes était de 36% de la population étudiée, à la limite supérieure des valeurs trouvées dans une population standard (20 à 35%) sans que la différence soit significative [27]. La maladie cœliaque est un diagnostic différentiel exceptionnellement retrouvé devant un SFC typique. Par contre, il existe souvent une sensibilité au gluten non cœliaque avec une amélioration par un régime sans gluten des troubles digestifs fonctionnels, souvent associés au SFC, dans plus de 80% des cas, mais sans amélioration notable de la fatigue, des douleurs et des troubles cognitifs [28]. Une réactivité anormale lymphocytaire T à des antigènes microbiens est retrouvée cliniquement par un test cutané avec une hypersensibilité retardée systémique à 48 heures chez plus de 50% des cas [26], ou biologiquement dans 57% (*Candida albicans*) et 48% (*Staphylococcus aureus*) des patients (n = 505) qui

présentent un SFC et/ou une fibromyalgie [29]. La présence en excès de ces micro-organismes au niveau des muqueuses ORL et/ou intestinales entraînerait l'activation de lymphocytes T et la production de cytokines comme l'interféron- γ en partie responsable de la symptomatologie clinique. Ces travaux soulignent le rôle potentiel du microbiote intestinal, dans le SII comme dans le SFC, qui pourrait être amélioré par la modulation du microbiote à l'aide de la transplantation fécale [30].

3.4. Troubles endocriniens

Parmi les anomalies endocriniennes, le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) a été particulièrement étudié dans le SFC. En effet, c'est un élément clé dans la réponse au stress de l'organisme, qui orchestre des changements à travers un large éventail de systèmes biologiques. Bien que de qualité inégale, les études ont montré principalement un hypocortisolisme modéré, une atténuation des variations diurnes du cortisol, une augmentation du rétrocontrôle négatif des

glucocorticoïdes sur la sécrétion d'ACTH et une réactivité diminuée de l'axe HHS [31]. En outre, les changements de l'axe HHS semblent associés à des symptômes plus graves et/ou une invalidité plus marquée et une moindre efficacité des traitements habituels du SFC [31]. Une méta-analyse de 85 études concernant le SFC, le SFM et le SII n'a montré un hypocortisolisme basal significatif par rapport aux témoins qu'en cas de SFC [32]. Le sexe féminin était un facteur prédictif indépendant d'hypocortisolisme basal, suggérant un rôle des œstrogènes. En utilisant un modèle d'interaction des variables moléculaires des axes HHS et hypothalamo-hypophysogonadique (HHG) avec le système immunitaire chez les femmes atteintes de SFC, Craddock et al. [33] ont émis l'hypothèse d'un entretien du dysfonctionnement cortico-surrénalien lié à une interaction persistante entre l'axe HHG (augmentation de l'œstradiol) et le système immunitaire (réponse anti-inflammatoire de type Th2). D'autres facteurs pourraient intervenir pour réduire le niveau du cortisol comme un faible niveau d'activité, la dépression et le stress en début de vie, tandis que la consommation de médicaments psychotropes augmenterait le cortisol. Cela renforce l'intérêt thérapeutique des TCC, susceptibles d'augmenter le cortisol, alors que la supplémentation en stéroïdes est généralement déconseillée [31].

3.5. Troubles neurologiques

La fatigue est un symptôme fréquent au cours des maladies neurologiques, au premier rang desquelles la sclérose en plaques [34]. Le diagnostic de SFC implique par définition l'absence de maladie neurologique ou psychiatrique à l'origine de la fatigue. En revanche, le dysfonctionnement cognitif est une composante majeure du SFC, rapporté chez 50 à 80% des patients [35]. Il affecte principalement les fonctions exécutives et se manifeste typiquement par des problèmes de concentration/attention, des difficultés à trouver ses mots, une moindre vitesse de traitement de l'information, un ralentissement moteur et un épuisement mental [35]. Le profil de l'atteinte neuropsychologique peut être très variable dans son expression et son intensité, sans être toujours corrélé au degré de fatigue mentale [35].

Les mécanismes du dysfonctionnement cognitif sont mal compris. Leur étude repose principalement sur la neuroimagerie morphologique (IRM) et fonctionnelle (SPECT, TEP) en l'absence de base neuropathologique définie. L'imagerie standard est normale et sert surtout pour le diagnostic différentiel du SFC. Les approches de morphométrie IRM orientent vers une réduction régionale du volume de la substance grise et/ou de la substance blanche principalement dans le cortex préfrontal et les lobes occipitaux, mais avec des résultats parfois contradictoires d'une étude à l'autre [34,36]. Les études d'imagerie fonctionnelle sont difficiles à synthétiser en raison des différences méthodologiques. Les études de perfusion montrent globalement que le débit sanguin cérébral (reflet indirect de l'activité cérébrale en l'absence de pathologie vasculaire) peut être diminué dans le cortex et le cervelet [34]. L'IRM fonctionnelle a montré une diminution d'activation des cortex préfrontal, dorsomédial et dorsolatéral durant des tâches induisant de la fatigue alors que la sévérité ressentie de la fatigue est corrélée avec une augmentation de l'activation des régions frontales, temporales et cérébelleuses. Enfin, par la tomographie par émission de positrons (TEP) qui évalue directement l'activité neuronale, a été montré un hypométabolisme du cortex préfrontal chez les patients avec SFC [34]. L'utilisation d'un traceur spécifique de l'activation microgliale et astrocytaire permet de visualiser la neuro-inflammation de manière non invasive. Une première étude est en faveur d'une corrélation entre neuro-inflammation et troubles cognitifs dans le SFC [37] et une telle approche serait utile dans l'évaluation et le suivi des patients.

3.6. Dysfonction musculaire

L'implication musculaire dans la physiopathologie du SFC est évoquée depuis les années 1970. La nouvelle dénomination américaine SEID formalise ce lien intrinsèque entre le muscle et le SFC à travers la notion d'effort.

Les études anatomopathologiques et fonctionnelles ont permis d'écarter la myopathie et la défaillance de la fonction musculaire [38]. Les structures et fonctions tissulaires, cellulaires et myofibrillaires, supports du raccourcissement du sarcomère puis du muscle sont conservées. De même, la force musculaire, l'endurance à l'effort, et les capacités maximales aérobie (VO₂) ne sont pas altérées. Mais le muscle qui se contracte nécessite une importante production d'ATP et la spectrométrie de résonance magnétique a permis d'objectiver dès 1992 un déficit post-effort en ATP associé à un défaut du métabolisme oxydatif du muscle se contractant [39]. Cette anomalie du métabolisme oxydatif a depuis été précisée [34]. Lors d'une contraction, la production et la régénération musculaires d'ATP, en particulier par les phosphorylations oxydatives, sont diminuées et le transport d'électrons par la chaîne respiratoire déficiente (déficit ou dysfonction du coenzyme-Q10). Ces dysfonctions conduisent à une hyperproduction de substances réactives dérivées de l'oxygène alors dommageable tant au niveau musculaire que systémique à l'origine d'un stress oxydant. La concentration plasmatique de marqueurs du stress oxydant semble être corrélée à des anomalies fonctionnelles musculaires (potentiels évoqués, onde-M) [40]. Alors qu'aucune anomalie n'est identifiée au repos, le temps de conduction neuromusculaire est allongé et l'excitabilité du sarcolemme diminuée au décours d'un exercice fatigant. Plus récemment, une étude du transcriptome a objectivé une altération de l'expression des gènes de la fonction mitochondriale et de la balance oxydative (dont la superoxyde dismutase) ainsi que des gènes des récepteurs nicotiques suggérant une association stress oxydant-anomalie de la transmission neuromusculaire [41]. Malgré les limites des critères diagnostiques de SFC utilisés dans les études, la dysfonction mitochondriale et un défaut de performance bioénergétique sont des traits marquants du SFC [34].

3.7. Facteurs psychologiques et stress

S'il semble exister un lien entre SFC, facteurs psychologiques et stress, il est nécessaire de préciser que leur nature et leurs différentes modalités d'expression demeurent à explorer [42,43]. En effet, si la dépression et l'anxiété sont fréquentes, elles seraient plus probablement liées aux conséquences du SFC sur la vie et le quotidien des patients [44]. Les facteurs psychologiques interviendraient alors plus dans le maintien que l'apparition du SFC en raison des croyances, cognitions et comportements relatifs au SFC et à ses causes [45]. En effet, le SFC et la détresse psychologique liée notamment au handicap d'une fatigue constante et à l'absence de traitement efficace, confronteraient les patients à des difficultés d'adaptation à différents stress physiologiques et d'ajustement psychologique [46]. Par ailleurs, l'absence de reconnaissance médicale et sociale de leur syndrome pourrait aussi majorer l'intensité de la souffrance anxio-dépressive des patients [47]. L'ensemble de ces facteurs renforceraient les manifestations du SFC chez les patients et leurs limitations fonctionnelles, et entraveraient le rétablissement des patients en aggravant leur perception négative du syndrome et en renforçant leur sentiment d'impuissance et d'inefficacité. Enfin, en ce qui concerne les traits de personnalité, les patients atteints du SFC sont décrits comme perfectionnistes, consciencieux sans pour autant présenter des troubles avérés de la personnalité [48]. Il a été montré que le neuroticisme et le perfectionnisme auraient un rôle de médiateur sur la gravité de la dépression et donc un rôle indirect sur la gravité du

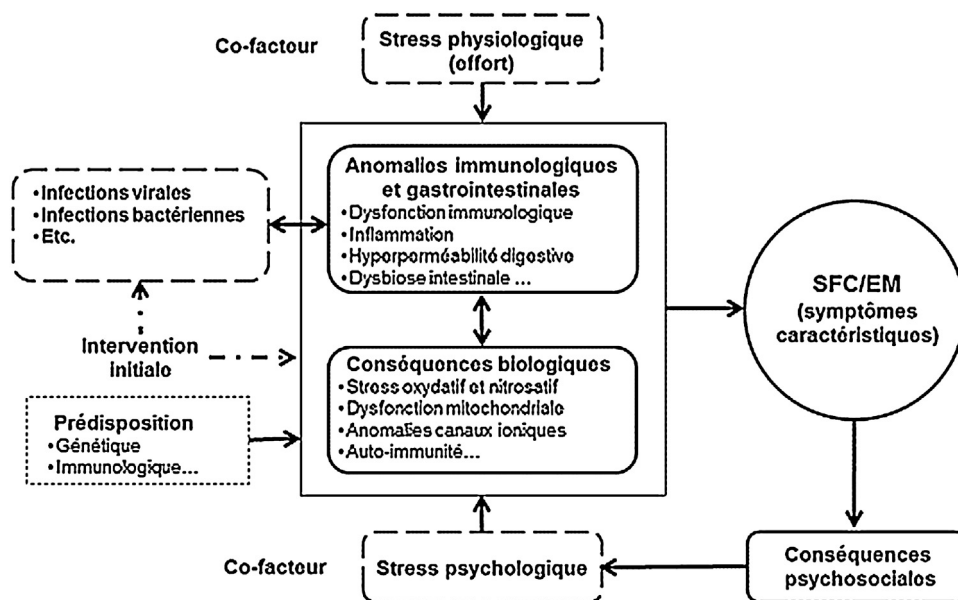


Fig. 1. Modèle physiopathologique, biopsychosocial, du syndrome de fatigue chronique (SFC)/encéphalomyélite myalgique (EM) d'après Maes et Twisk [43].

SFC [49]. Il apparaît donc nécessaire d'étudier le rôle de la personnalité, indépendamment de la question d'un éventuel trouble, dans une perspective dynamique et évolutive conforme à l'existence de l'individu. Si les facteurs psychologiques sont impliqués dans le SFC, leur rôle doit être étudié en considérant la complexité des différents éléments à l'œuvre et l'hétérogénéité des patients.

3.8. Modèle physiopathologique

Deux théories physiopathologiques caractérisent l'évolution des concepts et la nosologie du SFC [5,7,43]. L'une « psychosomatique » dérive de celle de la neurasthénie à la fin du XIX^e siècle et insiste sur la présence d'une fatigue mentale et d'une détresse psychique. L'autre, défendant une cause organique inflammatoire ou immunologique à l'origine des dysfonctionnements multiples constatés, sous-tend le concept d'EM et a la faveur de groupes de malades et de médecins [6].

Les critères diagnostiques du SFC/EM combinent diverses anomalies définissant une image clinique compatible avec une maladie singulière et une physiopathologie unique. L'entité SFC pourrait être considérée, à l'inverse, comme regroupant un spectre de maladies dans lesquelles des processus physiopathologiques différents produiraient une expression clinique voisine [43]. Cette proposition suggère l'existence de mécanismes centraux (activation des cellules gliales et dysfonction mitochondriale) secondaires à l'inflammation périphérique et à l'activation immunitaire, à l'origine de la fatigue aussi bien dans des maladies neuro-inflammatoires (sclérose en plaques, maladie de Parkinson) et auto-immunes qu'au cours du SFC [43].

Le modèle biopsychosocial appliqué au SFC implique à la suite de facteurs déclenchants de la fatigue (infections virales, stress...) des facteurs d'entretien psycho-comportementaux (traits de personnalité, repos prolongé, fluctuations brutales du niveau d'activité) et conforte l'intérêt des TCC [50]. Maes et Twisk l'ont enrichi, en faisant intervenir un terrain dysimmunitaire, des désordres gastro-intestinaux (hyperperméabilité intestinale et interactions avec le microbiote) et des processus inflammatoires (à bas niveau avec participation nerveuse centrale et dysfonction astrocytaire) et immunologiques entretenus à la suite de l'agression initiale, impliquant une activation des voies du stress oxydatif et nitrosatif [36,43]. Les stress physiologiques (effort)

et psychologiques agiraient comme cofacteurs pour produire les manifestations caractéristiques du SFC (faiblesse musculaire, malaise post-effort, troubles neurocognitifs...) et d'autres symptômes d'accompagnement (douleurs, troubles digestifs...), dont les conséquences psychosociales entretiendraient le stress psychologique (Fig. 1).

Les nouveaux critères diagnostiques (SEID) encouragent le développement de nouveaux axes de recherches [51].

4. Nouvelle approche diagnostique (SEID/SISE)

Les nouveaux critères diagnostiques de l'IOM (Tableau 2) comportent 4 critères :

- « fatigue chronique » responsable d'une réduction importante de la capacité fonctionnelle quotidienne (contrastant avec l'état antérieur du patient) ;
- « malaise post-effort » pour un effort auparavant bien toléré, physique ou cognitif ou faisant suite à un stress émotionnel ou à une infection, avec aggravation des autres symptômes ou épuisement de survenue immédiate ou retardée et une période de récupération anormalement lente (≥ 24 heures) ;
- « sommeil non réparateur » en l'absence de troubles objectifs des schémas du sommeil ;
- « altération cognitive » (troubles de la mémoire, déficit de l'attention, altération de la fonction psychomotrice, ralentissement du traitement de l'information) et/ou « intolérance orthostatique » (incapacité d'exercer de façon soutenue une activité en position verticale) [2,8].

Ces symptômes doivent être présents au moins 6 mois et la moitié du temps avec une intensité moyenne à sévère. Les patients symptomatiques depuis moins de 6 mois doivent être suivis pour confirmer ou infirmer le diagnostic. Les autres manifestations, présentes dans les classifications précédentes (Tableau 1) sont possibles, mais non prises en compte. L'application de ces critères est facilitée par la mise à disposition d'un set de questions-réponses types (à traduire et à adapter au contexte français) et d'outils diagnostiques cliniques [2]. L'objectif est d'offrir un cadre diagnostique simple pour proposer une prise en charge adéquate et favoriser les recherches fondamentales et thérapeutiques [2,3,7,51].

5. Diagnostic différentiel et formes frontières

Devant une fatigue chronique, la démarche diagnostique a pour but de la caractériser en identifiant la plainte et la demande du patient et d'en déterminer la ou les causes et facteurs favorisants. Les signes d'alarme doivent être recherchés : douleur thoracique et dyspnée (cardiopathies et broncho-pneumopathies), anomalies neurologiques/cognitives (neuropathies centrales ou périphériques, maladie de Parkinson, sclérose en plaques, démences), douleur et inflammation articulaire (rhumatismes inflammatoires, maladies auto-immunes systémiques), amaigrissement et/ou adénopathies et/ou hépatomégalie et/ou splénomégalie (cancers, hémopathies malignes). En cas de fatigue isolée, sans orientation particulière, une batterie d'explorations systématiques (biologie et imagerie) est généralement mise en œuvre [52].

5.1. Diagnostics d'exclusion

Chez 904 patients présentant les critères classiques du SFC, une cause potentielle de fatigue était identifiée chez 441 (48%) d'entre eux dès l'entretien téléphonique [53]. L'examen clinique, la consultation psychiatrique et les examens biologiques permettaient de détecter une cause médicale ou psychiatrique dans 443 (49%) cas supplémentaires [53]. Les causes les plus fréquentes étaient la dépression, suivie des troubles bipolaires, des dysthyroïdies, des addictions et du diabète. L'existence d'une obésité augmentait les chances de trouver une cause médicale ou psychiatrique. D'autres

études ont montré des résultats similaires, avec une fréquence élevée de maladies concomitantes chez les patients rapportant une fatigue depuis plus de 6 mois [50].

En l'absence de test spécifique, le diagnostic de SFC nécessite souvent une consultation spécialisée, l'interniste étant particulièrement concerné. L'IOM recommande un avis psychiatrique systématique [2]. Un bilan complémentaire « raisonnable » est justifié pour écarter d'autres causes de fatigue chronique [2,8,52]. Les investigations listées (Tableau 4) sont assez concordantes avec la pratique des internistes français [52] et les recommandations américaines du CDC [54]. Certaines ont été déjà réalisées lors de l'installation de la fatigue (bilan sanguin inflammatoire, biochimique et hormonal, hémogramme, sérologies virales...). Le dépistage des comorbidités (pas forcément diagnostics d'exclusion) concerne principalement les prises médicamenteuses, les troubles du sommeil, les troubles psychiatriques (dépression surtout et troubles bipolaires, anorexie mentale, schizophrénie, addictions) et le bilan des douleurs éventuelles rhumatismales (rhumatismes inflammatoires et/ou fibromyalgie), digestives (entéropathies inflammatoires, SII) [53].

5.2. Fatigue et syndrome fibromyalgique

Le SFC et le SFM associent de façon variable fatigue, douleurs et troubles du sommeil. Ils ont aussi en commun des facteurs génétiques, des liens physiopathologiques, et certaines comorbidités (fonctionnelles, psychiatriques). Leur mode évolutif,

Tableau 4
 Principaux diagnostics d'exclusion du syndrome de fatigue chronique et examens d'orientation.

Pathologies	Diagnostics	Investigations
Infectieuses	Hépatites virales chroniques B et C	Sérologies ± WB et PCR
	Autres virus : VIH, EBV, CMV Maladie de Lyme, syphilis Déficit immunitaire Tuberculose Maladie de Whipple	EPP, DPIG, typage lymphocytaire Radiographie pulmonaire, Quantiferon PCR, biopsies duodénales
Endocrinienne	Hypothyroïdie, hyperthyroïdie Hyper- et hypo-parathyroïdies Insuffisances surrénaliennes, insuffisance antéhypophysaire, hypercorticismes Diabète, hypoglycémie	TSH, T4 Calcémie, phosphorémie, PTH ACTH, cortisolémie
	Auto-immunes et inflammatoires systémiques	Syndrome de Gougerot-Sjögren Lupus systémique Maladie cœliaque MICI Sarcoïdose Vascularites (Horton, PAN)
Génétiques	Hémochromatose génétique Surcharge (Fabry, Gaucher, Wilson)	Ferritinémie, CSTf, ± tests génétiques Dosages enzymatiques/biochimiques, génétique
Neurologiques	Myopathies/myosites/mitochondriopathies Sclérose en plaques Myasthénie	CPK, ENMG, biopsie musculaire, test d'effort IRM cérébrale, ponction lombaire
	Néoplasies Hématologiques	Cancers (pancréas, rein,...)/hémopathies Anémie Carence martiale
Troubles du sommeil	SAS, narcolepsie, mouvements périodiques hypersomnie idiopathique	Polysomnographie
Autres	Troubles ioniques Déficits vitaminiques Régimes alimentaires déséquilibrés Insuffisance hépatique Insuffisance rénale	Natrémie, kaliémie B12, folates, homocystéinémie Enquête diététique Albuminémie, TQ, enzymes hépatiques, créatininémie, albuminurie... BGSA, biopsies dirigées
	Psychiatriques	Amyloses Anxio-dépression Toxicomanie

VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; EBV : virus d'Epstein-Barr ; CMV : cytomégalovirus ; WB : western blot ; PCR : amplification génique ; EPP : électrophorèse protéines plasmatiques ; DPIG : dosage pondéral des immunoglobulines ; Ac : anticorps ; BGSA : biopsie glandes salivaires accessoires ; PAN : panartérite noueuse ; ECA : enzyme de conversion de l'angiotensine ; CSTf : coefficient saturation transferrine ; ENMG : électroneuromyogramme ; SAS : syndrome d'apnée du sommeil ; TAP : thoraco-abdomino-pelvien ; TQ : temps de Quick ; HAD : Hospital Anxiety and Depression Scale.

l'étude comportementale et certaines modalités thérapeutiques peuvent les différencier [55]. Dans le SFC, survenue brutale parfois associée à des douleurs ayant tendance à s'estomper ou à apparaître secondairement et permanence de la fatigue. Dans le SFM, installation progressive des douleurs chroniques devenant permanentes et perturbant le sommeil (non récupérateur) avec apparition secondaire de la fatigue, compromettant la poursuite des nombreuses activités réalisées volontiers auparavant, parfois au prix de douleurs mais longtemps sans fatigue importante. Ce trait de personnalité hyperactive, relaté par tant de patientes nous paraît très caractéristique du SFM et peu présent dans le SFC typique. Dans le cas du SFC, « le coup de tonnerre dans un ciel serein » est plus évocateur bien qu'inconstant, de même que le syndrome infectieux souvent inaugural, même si certains facteurs déclenchants paraissent communs avec le SFM (maladies aiguës, traumatismes physique ou psychologique, stress et surmenage...).

Les critères de classification prennent en compte différemment fatigue et douleurs. Pour le SFM, la fatigue chronique et d'autres troubles (extension des zones douloureuses, troubles du sommeil, troubles cognitifs, troubles digestifs fonctionnels, dépression...) sont maintenant intégrés, par rapport aux critères classiques de l'ACR (douleur chronique diffuse et *tender points* de Yunus) [56]. L'hypothèse de syndromes de chevauchement ou d'association SFM et SFC est envisagée dans le concept d'EM qui intègre la dimension douloureuse [8], sans toutefois prise en compte de la douleur dans le nouveau cadre SEID/SISE [2]. L'absence d'études cliniques comparatives avec les nouveaux critères de SFC/SEID ne permet pas de conclure.

5.3. Fatigue et connectivités

La fatigue est souvent jugée par les patients comme le symptôme le plus invalidant au cours des connectivités. Surtout étudiée au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS), la fatigue affecte deux tiers des patients [57]. C'est la plainte la plus fréquente en cas de lupus érythémateux disséminé (LED), concernant 50 à 90 % des patients [58], comme au cours de la sclérodémie systémique, trois quarts des patients se plaignant de fatigue, symptôme le plus pénible pour deux tiers d'entre eux [59].

Cette fatigue au cours des connectivités est d'origine multifactorielle, mais en grande partie inexplicée. La gravité ou la sévérité de la maladie n'en est pas la raison principale, et il a bien été montré au cours du SGS qu'il n'y avait aucune relation entre la sévérité de la fatigue et la gravité systémique de la maladie. Il en est de même pour le LED au cours duquel la fatigue n'est pas corrélée avec les paramètres cliniques et biologiques d'évolution, et pour la sclérodémie, sans différence entre les formes diffuses et les formes localisées. Bien que non exceptionnelle, la dépression est loin d'être l'explication univoque de la fatigue : 60 % des patients fatigués atteints de SGS ne sont pas dépressifs [57]. La douleur est l'autre plainte fréquente de ces patients et plusieurs études ont montré une fréquence élevée de SFM au cours du SGS (30 à 50 %) comme au cours du LED. Cependant, il ne s'agit pas non plus de l'explication unique à la fatigue en cas de connectivité, nombre de ces patients ne répondant pas aux critères diagnostiques de la fibromyalgie [60].

D'autres facteurs participent à la fatigue comme les troubles du sommeil, un niveau d'anxiété élevé, un déconditionnement à l'effort fréquent et un dysfonctionnement mitochondrial.

En pratique, il convient donc de rechercher une cause « curable » de cette fatigue sur laquelle on pourrait agir : pathologie de sommeil, état anxieux et/ou dépressif, douleur chronique, carence martiale ou en vitamine D. Le reconditionnement à l'effort avec exercice aérobie est la mesure thérapeutique la plus efficace [58].

6. Conclusion

Le message principal adressé par l'IOM est que le SFC au sens large est un désordre complexe et grave, justifiant une démarche positive et active des professionnels de santé. Il est trop tôt pour affirmer que le concept SEID/SISE, qui s'apparente plus à une nouvelle définition du syndrome plus opérationnelle qu'à une maladie, va améliorer l'attitude des soignants, l'adhésion des patients et leur prise en charge. La reconnaissance des patients atteints de SFC et leur prise en charge doivent être développées. Cela passe par l'intensification de la recherche et la collaboration entre les professionnels de santé et les patients (associations...), avec de nouveaux moyens pour identifier les facteurs contributifs, mieux caractériser l'affection (sous-groupes de patients...) et son épidémiologie, identifier des biomarqueurs éventuels, adapter les mesures thérapeutiques et former les acteurs de santé.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs de cet article sont membres du conseil scientifique de l'Association française du syndrome de fatigue chronique dont la charte stipule l'indépendance scientifique vis-à-vis des responsables de l'association.

Références

- [1] Wessely S, Chalder T, Hirsch S, Wallace P, Wright D. The prevalence and morbidity of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective primary care study. *Am J Public Health* 1997;87:1449–55.
- [2] IOM (Institute of Medicine). Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: redefining an illness. Washington, DC: The National Academies Press; 2015 <http://www.iom.edu/mecfs>.
- [3] Clayton EW. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an IOM report on redefining an illness. *JAMA* 2015;313:1101–2.
- [4] Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, Mitchell T, et al. Myalgic encephalomyelitis: international consensus criteria. *J Intern Med* 2011;270:327–38.
- [5] Henningsen P, Ziefel S, Herzog W. Management of functional somatic syndromes. *Lancet* 2007;369:946–55.
- [6] Toïnon M, Cathébras P. Fatigue chronique : facteurs de risque, pronostic, et prise en charge. *Rev Prat Med Gen* 2014;28:549–54.
- [7] Smith ME, Haney E, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Treatment of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review for a national institutes of health pathways to prevention workshop. *Ann Intern Med* 2015;162:841–50.
- [8] Haney E, Smith MEB, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N, et al. Diagnostic methods for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: a systematic review for a national institutes of health pathways to prevention workshop. *Ann Intern Med* 2015;162:834–40.
- [9] Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 1994;121:953–9.
- [10] What's in a name? Systemic exertion intolerance disease. *Lancet* 2015;385(9969):663.
- [11] Petrisson L. Survey results (Pt. 1): evaluating a proposed name to replace "ME/CFS"; 2015 <http://paradigmchange.me/wp/name-results/>.
- [12] Zhang L, Gough J, Christmas D, Matthey DL, Richards S, Main J, et al. Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Clin Pathol* 2010;63:156–64.
- [13] Katz BZ, Jason LA. Chronic fatigue syndrome following infections in adolescents. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:95–102.
- [14] Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J, Pfost MA, Hagen K, Peterson DL, et al. Detection of an infectious retrovirus XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 2009;326:585–9.
- [15] Patrick DM, Miller RR, Gardy JL, Parker SM, Morshed MG, Steiner TS, et al. Lyme disease diagnosed by alternative methods: a common phenotype with chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 2015;61:1084–91.
- [16] Halperin JJ, Baker P, Wormser GP. Common misconceptions about Lyme disease. *Am J Med* 2013;126(264):e11 e7.
- [17] Brenu EW, Hardcastle SL, Atkinson GM, van Driel ML, Kreijkamp-Kaspers S, Ashton KJ, et al. Natural killer cells in patients with severe chronic fatigue syndrome. *Auto Immun Highlights* 2013;4:69–80.
- [18] Lorusso L, Mikhaylova SV, Capelli E, Ferrari D, Ngonga GK, Ricevuti G. Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimmun Rev* 2009;8:287–91.
- [19] Morris G, Berk M, Galecki P, Maes M. The emerging role of autoimmunity in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/cfs). *Mol Neurobiol* 2014;49:741–56.

- [20] Nijs J, Nees A, Paul L, De Koning M, Ickmans K, Meeus M, et al. Altered immune response to exercise in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a systematic literature review. *Exerc Immunol Rev* 2014;20:94–116.
- [21] Hornig M, Montoya JG, Klimas NG, Levine S, Felsenstein D, Bateman L, et al. Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. *Sci Adv* 2015;1:e1400121.
- [22] Fluge Ø, Bruland O, Risa K, Storstein A, Kristoffersen EK, Sapkota D, et al. Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS One* 2011;6:e26358.
- [23] Fluge Ø, Risa K, Lunde S, Alme K, Rekeland IG, Sapkota D, et al. B-Lymphocyte depletion in myalgic encephalopathy/chronic fatigue syndrome. An open-label phase II study with rituximab maintenance treatment. *PLoS One* 2015;10:e0129898.
- [24] Matzinger P. Friendly and dangerous signals: is the tissue in control? *Nat Immunol* 2007;8:11–3.
- [25] Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, et al. Position statement. Part one: immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev* 2011;17:6–63.
- [26] Brunet JL, Liaudet AP, Later R, Peyramond D, Cozon GJ. Delayed-type hypersensitivity and chronic fatigue syndrome: the usefulness of assessing T-cell activation by flow cytometry –preliminary study. *Allerg Immunol* 2001;33:166–72.
- [27] Kowal K, Schacterle RS, Schur PH, Komaroff AL, DuBuske LM. Prevalence of allergen-specific IgE among patients with chronic fatigue syndrome. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:35–9.
- [28] Qanneta R, Fontova R, Castel A. Response to: fibromyalgia and chronic fatigue syndrome caused by non-celiac gluten sensitivity. *Rheumatol Clin* 2015;11:185.
- [29] Cozon G, Brunet JL. Réactivité lymphocytaire dans le syndrome de fatigue chronique et la fibromyalgie. *Med Longev* 2011;3:33–8.
- [30] Borody T, Nowak A, Torres M, Campbell J, Finlayson S, Leis S. Bacteriotherapy in chronic fatigue syndrome (CFS): a retrospective review. *Am J Gastroenterol* 2012;107:S591–2.
- [31] Papadopoulos AS, Cleare AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2011;8:22–32.
- [32] Tak LM, Cleare AJ, Ormel J, Manoharan A, Kok IC, Wessely S, et al. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol Psychol* 2011;87:183–94.
- [33] Craddock TJ, Fritsch P, Rice Jr MA, del Rosario RM, Miller DB, Fletcher MA, et al. A role for homeostatic drive in the perpetuation of complex chronic illness: gulf war illness and chronic fatigue syndrome. *PLoS One* 2014;9:e84839.
- [34] Morris G, Berk M, Walder K, Maes M. Central pathways causing fatigue in neuroinflammatory and autoimmune illnesses. *BMC Med* 2015;13:28–51.
- [35] Capuron L, Welberg L, Heim C, Wagner D, Solomon L, Papanicolaou DA, et al. Cognitive dysfunction relates to subjective report of mental fatigue in patients with chronic fatigue syndrome. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1777–84.
- [36] Barnden LR, Crouch B, Kwiatek R, Burnet R, Mermone A, Chryssidis S, et al. A brain MRI study of chronic fatigue syndrome: evidence of brainstem dysfunction and altered homeostasis. *NMR Biomed* 2011;24:1302–12.
- [37] Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, Wada Y, Tanaka M, Tazawa S, et al. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an ¹¹C-(R)-PK11195 PET Study. *J Nucl Med* 2014;55:945–50.
- [38] Lloyd AR, Gandevia SC, Hales JP. Muscle performance, voluntary activation, twitch properties and perceived effort in normal subjects and patients with the chronic fatigue syndrome. *Brain* 1991;114(Pt 1A):85–98.
- [39] Wong R, Lopaschuk G, Zhu G, Walker D, Catellier D, Burton D, et al. Skeletal muscle metabolism in the chronic fatigue syndrome. In vivo assessment by ³¹P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chest* 1992;102:1716–22.
- [40] Jammes Y, Steinberg JG, Mambrini O, Brégeon F, Delliaux S. Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise. *J Intern Med* 2005;257:299–310.
- [41] Pietrangolo T, Mancinelli R, Toniolo L, Montanari G, Vecchiet J, Fanò G, et al. Transcription profile analysis of vastus lateralis muscle from patients with chronic fatigue syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009;22:795–807.
- [42] Romano GF, Tomassi S, Russell A, Mondelli V, Pariante CM. Fibromyalgia and chronic fatigue: the underlying biology and related theoretical issues. *Adv Psychosom Med* 2015;34:61–77.
- [43] Maes M, Twisk FN. Chronic fatigue syndrome: Harvey and Wessely's (bio)psychosocial model versus a bio(psychosocial) model based on inflammatory and oxidative and nitrosative stress pathways. *BMC Med* 2010;15:35.
- [44] Dancy CP, Friend J. Symptoms, impairment and illness intrusiveness – their relationship with depression in women with CFS/ME. *Psychol Health* 2008;23:983–99.
- [45] Maher-Edwards L, Fernie BA, Murphy G, Wells A, Spada MM. Metacognitions and negative emotions as predictors of symptom severity in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2011;70:311–7.
- [46] van Houdenhove B, Kempke S, Luyten P. Psychiatric aspects of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12:208–14.
- [47] McInnis OA, Matheson K, Anisman H. Living with the unexplained: coping, distress, and depression among women with chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia compared to an autoimmune disorder. *Anxiety Stress Coping* 2014;27:601–18.
- [48] van Geelen SM, Sinnema G, Hermans HJ, Kuis W. Personality and chronic fatigue syndrome: methodological and conceptual issues. *Clin Psychol Rev* 2007;27:885–903.
- [49] Valero S, Sáez-Francàs N, Calvo N, Alegre J, Casas M. The role of neuroticism, perfectionism and depression in chronic fatigue syndrome. A structural equation modeling approach. *Compr Psychiatry* 2013;54:1061–7.
- [50] Harvey SB, Wessely S. Chronic fatigue syndrome: identifying zebras amongst the horses. *BMC Med* 2009;7:58.
- [51] Green CR, Cowan P, Elk R, O'Neil KM, Rasmussen AL. National institutes of health pathways to prevention workshop: advancing the research on myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Ann Intern Med* 2015;162:860–5.
- [52] Cathébras P, Toinon M. Asthénie: conduite à tenir. *Rev Prat Med Gen* 2012;26:111–6.
- [53] Jones JF, Lin JM, Maloney EM, Boneva RS, Nater UM, Unger ER, et al. An evaluation of exclusionary medical/psychiatric conditions in the definition of chronic fatigue syndrome. *BMC Med* 2009;7:57.
- [54] Tests for routine diagnosis of CFS: diagnostic tests to exclude other causes; 2012 <http://www.cdc.gov/cfs/diagnosis/testing.html>.
- [55] Cabane J. Qu'est-ce qui se cache derrière la fibromyalgie? *Rev Med Intern* 2011;32:455–60.
- [56] Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res* 2010;62:600–10.
- [57] Segal B, Thomas W, Rogers T, Leon JM, Hughes P, Patel D, et al. Prevalence, severity, and predictors of fatigue in subjects with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2008;59:1780L 7.
- [58] Yuen HK, Cunningham MA. Optimal management of fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ther Clin Risk Manag* 2014;10:775–86.
- [59] Sandusky SB, McGuire L, Smith MT, Wigley FM, Haythornthwaite JA. Fatigue: an overlooked determinant of physical function in scleroderma. *Rheumatology* 2009;48:165–9.
- [60] Giles I, Isenberg D. Fatigue in primary Sjögren's syndrome: is there a link with the fibromyalgia syndrome? *Ann Rheum Dis* 2000;59:875–8.