

SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE : QUEL RÔLE POUR L'ENDOCRINOLOGUE ?

par **Bernard GOICHOT** (Strasbourg)

■ *Le syndrome de fatigue chronique (SFC) est un tableau clinique très ancien et décrit sous d'autres dénominations associant une asthénie évoluant depuis plus de 6 mois et des signes fonctionnels variables, en particulier des douleurs musculo-squelettiques. Sujet de nombreuses controverses, l'hypothèse d'un syndrome somatoforme est généralement admise, les perturbations biologiques rencontrées dans certaines études paraissant non spécifiques car retrouvées dans de nombreuses autres situations de stress. L'endocrinologue, comme d'autres spécialistes, a un rôle important dans la prise en charge initiale de ces patients afin d'éliminer les diagnostics endocriniens qui pourraient être à l'origine des symptômes (dysthyroïdies, diabète, plus rarement insuffisance surrénale). Une fois cette étape réalisée, il est indispensable de savoir arrêter les investigations inutiles ou d'éviter de mettre une étiquette d'endocrinopathie « infra-clinique » qui entretiendra le patient dans la recherche d'une explication organique de ses symptômes, compliquant ainsi une approche thérapeutique souvent longue et complexe.*

Mots-clé : *Syndrome de fatigue chronique, fibromyalgie, syndrome somatoforme.*

INTRODUCTION

L'asthénie, définie comme une sensation de fatigue anormale, est un symptôme subjectif qui accompagne la plupart des maladies organiques ou psychiques. Elle constitue aussi un motif fréquent de consultation, notamment en médecine générale. Ses causes sont innombrables et la démarche diagnostique est guidée avant tout par les signes d'accompagnement. La plupart des maladies endocriniennes s'accompagnent également d'une asthénie, qui peut être au premier plan des plaintes du patient notamment dans l'insuffisance surrénale ou l'hypothyroïdie.

HISTORIQUE ET DESCRIPTION

Le syndrome de fatigue chronique (SFC) est une entité apparue dans la littérature médicale dans les années 80. Sa définition fait encore l'objet de controverses, et son individualisation en tant qu'entité nosologique doit être replacée dans un contexte historique (1). Il est difficile de "dater" précisément l'apparition du tableau d'asthénie chronique inexpliquée dans la littérature mais diverses dénominations ont été utilisées avant que le terme de SFC s'impose. Sans que ce parallèle ne soit interprété comme une volonté de "psychiatriser" le SFC, plusieurs auteurs ont noté l'influence de l'évolution du contexte socio-culturel sur la présentation clinique et la dénomination du SFC à l'instar par exemple de l'évolution des présentations des grandes crises hystériques de Charcot à nos jours. La plupart des auteurs considèrent qu'il existe une « filiation » entre l'« encéphalomyélite myalgique » décrite en 1959 dans un article du Lancet et dont on discutait déjà le cadre

nosologique (2). Si les historiens de la médecine ne s'accordent pas sur la date des premières descriptions du tableau que l'on qualifie aujourd'hui de SFC, tous montrent que la situation clinique est connue de longue date sous des noms très variables (le syndrome a même été qualifié de « maladie aux mille noms »...) (tableau 1) (1, 3). La naissance officielle du SFC peut être fixée en 1988 lorsque le CDC américain en a fait une entité autonome, étape nécessaire pour engager une recherche scientifique sérieuse et tenter d'échapper aux polémiques et aux affrontements irrationnels. Le SFC est en effet devenu dans tous les pays développés un enjeu à la fois de santé publique mais aussi un enjeu politique. Il existe une Société internationale de patients atteints de SFC et une association française. La controverse est vive entre les tenants d'une entité psychosomatique et ceux, notamment la majorité des patients, qui considèrent qu'il s'agit d'une maladie invalidante de cause organique encore inconnue et qui revendiquent à ce titre d'une part la reconnaissance de leur handicap et d'autre part des investissements dans la recherche sur cette affection. Il est très difficile dans ce contexte passionné de prendre une position rationnelle, raisonnée et compréhensible par les deux « camps ». La dénomination même du syndrome continue de faire l'objet de controverses à la fois dans le milieu médical mais aussi parmi les patients (il s'agit probablement de la première situation où les patients ont été consultés par sondage sur le nom qu'ils préféreraient voir retenu pour leur propre affection...).

Quelle que soit la cause du SFC, elle n'est actuellement pas connue et ne permet donc aucune approche thérapeutique étiologique. Le clinicien doit donc naviguer entre deux positions opposées, chacune étant délétère pour le patient : la « psychiatrisation » d'une part, l'obstination déraisonnable dans la recherche d'anomalies organiques, d'autre part. La première position est souvent mal comprise - et mal acceptée - par les patients et leurs proches ; elle peut aussi mettre les psychiatres dans une position ambiguë si l'étape

TABLEAU 1

Exemples de dénominations utilisées au cours du temps pour désigner le SFC (adapté des réf. 1 et 3). Les termes ont volontairement été laissés en anglais pour faciliter la recherche bibliographique) :

Myalgic Encephalomyelitis,
Benign Myalgic Encephalomyelitis,
Epidemic Neuromyasthenia,
Chronic Epstein-Barr Virus Syndrome,
Chronic Mononucleosis Syndrome,
Raphé Nucleus Encephalopathy,
Low Natural Killer Cell Disease,
Atypical Poliomyelitis,
Epidemic Vasculitis,
Chronic Fatigue Syndrome,
Post-Viral Fatigue Syndrome,
Chronic Fatigue Immune Dysfunction Syndrome,
Myalgic Encephalopathy,
Chronic Neuroendocrineimmune Dysfunction Syndrome,
Neuroendocrineimmune Dysfunction Syndrome,
Yuppie flu,
Florence Nightingale disease (de façon plus surprenante, Charles Darwin est aussi considéré par certains auteurs comme ayant été atteint de SFC).

Par ailleurs, certaines dénominations sont liées à la localisation géographique de certaines épidémies :

Iceland Disease,
Akureyri's Disease,
Royal Free Disease (Il s'agit ici du Royal Free Hospital de Londres),
Tapanui Flu.

« organique » n'a pas été menée à son terme. C'est ainsi que la catégorie diagnostique « syndromes somatoformes », assez large et dans laquelle pouvait s'inscrire le SFC dans la classification américaine DSM-4, a été revue dans la version DSM-5, suscitant beaucoup de controverses dans la communauté psychiatrique, notamment du fait de la notion de « diagnostic d'exclusion ». La nouvelle version considère que pathologies somatique et psychiatrique au sens large, ne sont pas forcément mutuellement exclusives, ce qui apporte sans doute une complication nosologique, au prix, peut-être, d'une meilleure prise en compte de la réalité de l'intrication « somato-psychique » ! Dans ce contexte, le clinicien doit savoir, néanmoins, identifier les frontières du « somatique pathologique » et engager le patient à les partager. En effet, la deuxième position, la quête sans fin d'une cause somatique, ne peut que contribuer à maintenir les patients dans une errance diagnostique source de nomadisme médical, d'anxiété et de coûts injustifiés.

L'objectif de ce texte n'est pas de discuter de façon exhaustive de l'intérêt et des risques de mettre une étiquette diagnostique sur ces situations de prise en charge complexe. Si elle ne doit être ni hâtive ni systématique, cette étape peut avoir certains aspects positifs. Le fait de poser un diagnostic de SFC, de prendre la décision de « dire », permet d'interrompre l'engrenage souvent infernal des examens complémentaires et des multiples consultations spécialisées dans lequel la plupart des patients sont ou ont été pris à un moment ou à un autre. Il offre au patient une reconnaissance de ses symptômes, étape indispensable pour obtenir une adhésion à un projet thérapeutique, et autorise une identification vis-à-vis d'autres patients - notamment via internet. Les inconvénients de cette « étiquette » ne sont pas négligeables : « nommer » enferme aussi le patient dans un diagnostic qui selon les cas peut s'avérer contre-productif pour la prise en charge ultérieure ; l'identification à un groupe, si elle peut être intéressante, peut aussi constituer un écueil si les informations glanées à l'extérieur deviennent un obstacle entre le patient et le thérapeute. Nous n'aborderons pas dans la suite du texte la question de la prise en charge, difficile, de ces patients mais plusieurs revues récentes sont disponibles (4-7). Il nous a paru cependant utile de rappeler que l'endocrinologue, comme les nombreux spécialistes successivement consultés, s'il ne sera pas partie prenante de cette prise en charge thérapeutique, a un rôle important. Il faut savoir dire et expliquer au patient et aux médecins qui le suivent que les affections endocriniennes ont été éliminées de façon formelle et que les bilans ne doivent pas être répétés. À défaut de pouvoir dire « ce que c'est », il faut affirmer « ce que cela n'est pas », sans jamais nier les symptômes du patient et notamment en s'interdisant le « ce n'est rien ».

DIAGNOSTIC DU SFC

De nombreuses publications ont tenté de définir des critères de diagnostic du SFC (4,5). Elles se heurtent évidemment à l'absence de « gold standard » et leur utilité est très limitée dans la pratique clinique. La définition de critères est cependant indispensable pour la recherche clinique. Le *tableau 2* présente un résumé de ces critères tiré de publications récentes (8). La question pratique est toute différente, l'enjeu n'étant pas d'affirmer le diagnostic de SFC mais d'éliminer les diagnostics différentiels dans une démarche raisonnable notamment en sachant arrêter l'escalade d'examens complémentaires. Quelques articles proposent une attitude pragmatique résumée dans le *tableau 3*.

Anomalies endocriniennes décrites dans le SFC et les syndromes apparentés

De très nombreux travaux ont mis en évidence des anomalies immunitaires, neuroendocriniennes et/ou d'imagerie cérébrale dans diverses maladies inflammatoires dans

TABLEAU 2

| Critères simplifiés du diagnostic de SFC |
|--|
| Sensation de fatigue évoluant depuis plus de 6 mois associée à au moins 4 des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> - Troubles mnésiques subjectifs, - Adénopathies sensibles à la palpation, - Douleurs musculaires, - Douleurs articulaires, - Céphalées, - Sommeil non réparateur, - Sensation de malaise durant plus de 24h après un effort. |

lesquelles la fatigue est un symptôme fréquent et ont tenté de proposer un schéma physiopathologique visant à relier ce symptôme aux diverses anomalies décrites (9-14). Certaines de ces anomalies ont également été rapportées chez des patients porteurs de SFC apportant ainsi des arguments aux tenants d'une dysfonction organique à l'origine du SFC. Cependant des constatations identiques ont été faites chez patients souffrant de syndromes dépressifs où la fatigue est un symptôme quasi-constant. Outre un certain nombre de problèmes méthodologiques qui doivent rendre prudent sur leur interprétation, ces études semblent plutôt apporter une base pour la compréhension mécanistique du symptôme que d'établir une relation de causalité. De façon extrêmement schématique, toutes ces études montrent des perturbations de la réponse immunitaire et inflammatoire, et notamment sur le versant endocrinien, de l'axe corticotrope, mais il semble plus s'agir de perturbations non spécifiques puisqu'elles sont retrouvées aussi bien dans le SFC, la fibromyalgie, diverses maladies rhumatismales, mais également dans la dépression ou diverses situations de stress physique ou psychologique. Ainsi, s'il est possible que ces perturbations expliquent les mécanismes d'apparition de certains symptômes, en particulier la fatigue et certaines manifestations douloureuses communes à toutes ces situations, il semble plus s'agir d'une « voie finale commune » que d'une piste étiologique possible.

Aspects pratiques pour l'Endocrinologue

La première étape consiste bien sûr à recueillir les éléments cliniques qui pourraient orienter vers une endocrinopathie. La vérification de la fonction thyroïdienne (par la TSH) et de la fonction corticotrope (par un cortisol basal à 8 h) doivent être systématiques (tableau 3). En l'absence de contexte évocateur ou de symptômes d'orientation, il n'y a pas lieu de poursuivre les explorations. À ce stade, le plus grand danger est de vouloir expli-

TABLEAU 3

| Bilan minimal à réaliser devant un tableau évocateur de SFC (adapté d'après la ref. 8) |
|--|
| Numération formule sanguine, Vitesse de sédimentation, Créatinine et électrolytes (Na, K, Ca, Ph), Glycémie à jeun, Transaminases, TSH, Ferritine, CPK, ACTH et cortisol le matin, Test de grossesse chez les femmes en âge de procréer, Analyse urinaire minimale (protéines, sang, glucose). |

quer les symptômes par des anomalies biologiques discrètes, non significatives ou de signification clinique inconnue. Le patient en attendra logiquement une proposition thérapeutique. La situation la plus fréquente concerne l'axe thyroïdienne si la TSH est modérément augmentée ou diminuée. La démarche diagnostique doit bien entendu être poursuivie afin de déterminer s'il s'agit d'une anomalie transitoire ou d'une dysthyroïdie « infra-clinique ». Dans ce dernier cas, il convient de suivre les recommandations publiées, françaises ou européennes pour l'hypothyroïdie, européennes pour l'hyperthyroïdie, malgré leur faible niveau de preuve (15-17). Que la décision soit celle de traiter ou de surveiller, il est important que l'endocrinologue soit conscient que les chances d'obtenir un bénéfice clinique sont faibles et imprévisibles et qu'il en prévienne son patient. La logique voudrait que si un traitement a été entrepris sur l'argument d'un « test thérapeutique », il soit interrompu après quelques mois s'il s'avère inefficace. Cette démarche est malheureusement probablement assez rarement effectuée, ce qui ouvre le risque de transformer un patient atteint de SFC en un patient dont on n'arrive pas à équilibrer l'affection thyroïdienne... Là aussi l'attitude de l'endocrinologue doit être ferme car il est beaucoup plus difficile et parfois dangereux de maintenir le patient dans un mauvais cadre diagnostique, effet pervers largement démontré dans d'autres situations qui partagent nombre de points communs avec la SFC comme la maladie de Lyme « chronique » où l'entêtement des patients et surtout de leurs médecins à conserver une étiquette erronée aboutit non seulement à des antibiothérapies injustifiées mais surtout à des erreurs diagnostiques majeures avec des retards très préjudiciables (18). Une fois l'équilibre biologique obtenu, et même si, comme dans le cas particulier de l'hypothyroïdie, la question de la persistance de symptômes continue de susciter régulièrement des controverses dans la littérature, il faut savoir répéter au patient que ce n'est plus l'affection thyroïdienne qui explique le tableau clinique et que le traitement ne doit en aucun cas être modifié sur des critères cliniques subjectifs. Une étude déjà ancienne avait bien démontré l'absence d'indication à traiter des patients ayant des signes d'hypothyroïdie, signes dont on connaît la faible spécificité, mais biologiquement euthyroïdiens (19).

Pour l'insuffisance surrénalienne (ou corticotrope), des recommandations de la Société Française d'Endocrinologie sont en cours de publication. Là aussi il existe une littérature un peu polémique sur l'existence de maladies d'Addison qui pourraient échapper à l'approche diagnostique biologique classique (20, 21). Cette attitude rencontre heureusement peu d'échos dans la communauté endocrinologique et il convient absolument d'éviter la prescription d'hydrocortisone sans confirmation biologique formelle car cette pratique s'apparente à une corticothérapie - dont on peut imaginer, en effet, que dans un premier temps elle améliore la fatigue - avec tous ses effets indésirables au long cours, y compris la possibilité d'entraîner une authentique insuffisance surrénale iatrogène !

Un article anglais émanant d'un service d'endocrinologie a rapporté une série consécutive de 101 patients présentant un tableau de SFC adressés pour recherche d'une cause endocrinienne (22). L'intérêt de cette étude rétrospective de cohorte est d'avoir analysé l'évolution à distance (6 ans en moyenne) de ces patients. Les explorations étaient orientées en fonction de l'analyse clinique faite par l'endocrinologue. Toutes les dysthyroïdies, avérées ou infra-cliniques, et les troubles de la régulation glycémique, avaient déjà été diagnostiqués par le médecin généraliste. Aucun nouveau diagnostic d'endocrinopathie n'a été porté par le service. Seuls quelques nouveaux cas de diabète de type 2 et d'hypothyroïdie ont été identifiés dans le suivi au long cours, dans une proportion probablement comparable à ce qui aurait été attendu dans la population générale. L'attitude proposée

consistant à se limiter aux dosages de la glycémie et de la TSH, et en cas de doute à l'exploration de la fonction surrénalienne, en l'absence d'élément clinique d'orientation autre, paraît donc raisonnable et sûre.

CONCLUSIONS

Le SFC est une entité clinique très ancienne dont la dénomination a souvent évolué, traduisant à la fois l'incapacité des médecins et des scientifiques à en approcher les mécanismes et à répondre à la demande de reconnaissance des patients. Les perturbations endocriniennes qui ont pu être rapportées dans le SFC n'ont aucune spécificité et ne doivent pas entraîner le patient et les médecins dans une recherche sans fin d'explication organique à un tableau qui s'intègre vraisemblablement dans le contexte plus large des syndromes somatoformes, au risque de favoriser l'enkystement des symptômes sous une étiquette erronée et de retarder une prise en charge thérapeutique, qui bien que difficile et souvent longue, est possible. L'endocrinologue éliminera facilement une dysthyroïdie, un diabète ou plus rarement une insuffisance surrénalienne ou corticotrope mais sa place dans la prise en charge de ces patients est surtout de savoir arrêter les investigations diagnostiques inutiles.

Adresse pour la correspondance : Professeur Bernard Goichot - Service de Médecine interne, Endocrinologie et Nutrition - Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg - Faculté de Médecine de Strasbourg - Avenue Molière - 67098 Strasbourg Cedex

Tél : 03 88 12 75 94

Mèl : bernard.goichot@chru-strasbourg.fr

CHRONIC FATIGUE SYNDROME : THE ENDOCRINOLOGIST'S CONTRIBUTION

by **Bernard GOICHOT** (Strasbourg)

ABSTRACT

Chronic fatigue syndrome (CFS) is a very old clinical situation previously described under various other names, associating asthenia evolving for more than 6 months and various functional signs, particularly musculoskeletal pain. Subject of much controversy, the hypothesis of a somatoform disorder is generally accepted, biological disturbances encountered in some studies appearing non-specific as found in many other stressful situations. Endocrinologists, like other specialists each in one's domain, have an important role in the initial management of these patients to exclude endocrine diagnoses that could be causing the symptoms (thyroid dysfunction, diabetes, rarely adrenal insufficiency). Beyond this step, it is essential to be able to stop unnecessary investigations, as well as to avoid sticking a label of "subclinical" endocrinopathy which will a) encourage the patient to seek an organic cause to one's symptoms and b) make more difficult the therapeutic management which is often long and complex.

Key-words: Chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, somatoform disorder

BIBLIOGRAPHIE

1. **Straus SE.** History of Chronic Fatigue Syndrome. *Rev Infect Disease* 1991; **13**: S2-S7. - 2. **Ramsay M.** A new clinical entity? *Lancet.* 1956; **270**: 789-90. - 3. **Tavel ME.** Somatic symptom disorders without known physical causes: one disease with many names? *Am J Med.* 2015; **128**: 1054-8. - 4. **Morris G, Maes M.** Case definitions and diagnostic criteria for Myalgic Encephalomyelitis and Chronic fatigue Syndrome: from clinical-consensus to evidence-based case definitions. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013; **34**(3): 185-99. - 5. **Haney E, Smith ME, McDonagh M, Pappas M, Daeges M, Wasson N et al.** Nelson HD. 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. - 6. **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. - 7. **Bourke J.** Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: management issues. *Adv Psychosom Med.* 2015; **34**: 78-91. - 8. **Cornuz J, Guessous I, Favrat B.** Fatigue: a practical approach to diagnosis in primary care. *CMAJ.* 2006; **174**: 765-7. - 9. **Neeck G.** Pathogenic mechanisms of fibromyalgia. *Ageing Res Rev.* 2002; **1**: 243-55. - 10. **Tanaka M, Ishii A, Watanabe Y.** Neural mechanisms underlying chronic fatigue. *Rev Neurosci.* 2013; **24**: 617-28. - 11. **Armstrong CW, McGregor NR, Butt HL, Gooley PR.** Metabolism in chronic fatigue syndrome. *Adv Clin Chem.* 2014; **66**: 121-72. - 12. **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. - 13. **Dell'Osso L, Bazzichi L, Baroni S, Falaschi V, Conversano C, Carmassi C, et al.** The inflammatory hypothesis of mood spectrum broadened to fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; **33**: S109-16. - 14. **Morris G, Berk M, Walder K, Maes M.** Central pathways causing fatigue in neuroinflammatory and autoimmune illnesses. *BMC Medicine* 2015; **13**: 28. DOI 10.1186/s12916-014-0259-2 - 15. Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hypothyroidies_frustes_-_recommandations_vf.pdf - 16. **Pearce SH, Brabant G, Duntas LH, Monzani F, Peeters RP, Razvi S, et al.** 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur Thyroid J.* 2013; **2**: 215-28. - 17. **Biondi B, Bartalena L, Cooper DS, Laszlo Hegedüs L, Laurberg P, Kahaly GJ.** The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2015; **4**: 149-163. - 18. **Reid MC, Schoen RT, Evans J, Rosenberg JC, Horwitz RI.** The consequences of overdiagnosis and overtreatment of Lyme disease: an observational study. *Ann Intern Med.* 1998; **128**: 354-62. - 19. **Weetman AP.** Thyroxine treatment in biochemically euthyroid but clinically hypothyroid individuals. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002; **57**: 25-7. - 20. **Baschetti R.** Chronic fatigue syndrome: an endocrine disease off limits for endocrinologists? *Eur J Clin Invest.* 2003; **33**: 1029-31. - 21. **Van der Meer JW, Lamberts SW, Buchwald D.** Dr Baschetti rides/writes again. *Eur J Clin Invest.* 2004; **34**: 317. - 22. **Evans KM, Flanagan DE, Wilkin TJ.** Chronic fatigue: is it endocrinology? *Clin Med.* 2009; **9**: 34-38.

TRENTE-SEPTIÈMES

*JOURNÉES NICOLAS GUÉRITÉE D'ENDOCRINOLOGIE
ET MALADIES MÉTABOLIQUES*

SE TIENDRONT LES

VENDREDI ET SAMEDI NOVEMBRE 2017

au Grand Amphithéâtre de la Faculté de Médecine des Saints-Pères
à Paris (VI^e)

NOTES