

Fibromyalgie

Syndrome de fatigue chronique :

Mécanismes immunologiques et
conséquences thérapeutiques

Dr Grégoire Cozon

Conflits d'intérêt

- Table ronde pour le Laboratoire PiLeJe
- Essai thérapeutique Laboratoire Lescuyer

La fatigue

- Sensation (ressenti) normale de ne pas pouvoir effectuer un effort physique ou intellectuel que l'on peut normalement accomplir, ou qui dépasse nos capacités.
 - Je ne peux pas monter 2 étages à pied le soir après ma journée de travail ou un marathon de 42 km
 - Je ne peux pas monter 10 étages à pied car je n'en ai pas la force.
- Le soir l'étudiant ne peut plus lire ses cours
- Ce livre est trop compliqué pour moi je n'arrive pas à le comprendre



Effort musculaire : facteurs limitants

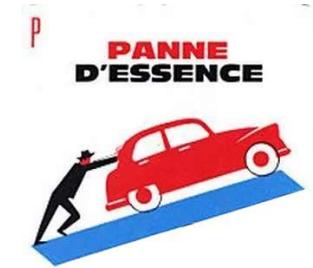
- Muscle = moteur

- Manque de carburant : hypoglycémie
 - Glycogène = réserve de carburant
 - Transformation en ATP

- Petite cylindrée ou grosse cylindrée

Manque de carburant l'oxygène : hypoxie

- Anaérobie crampes, courbatures



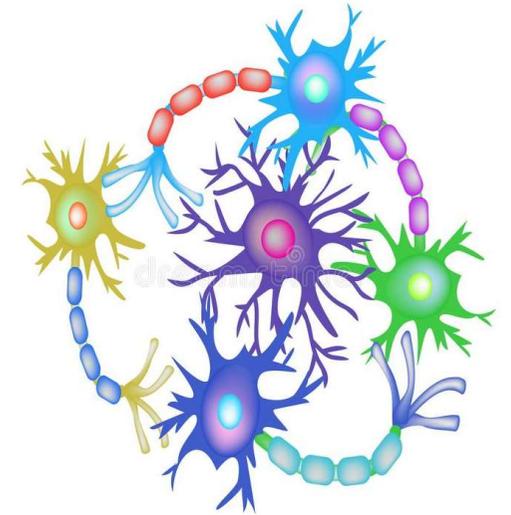
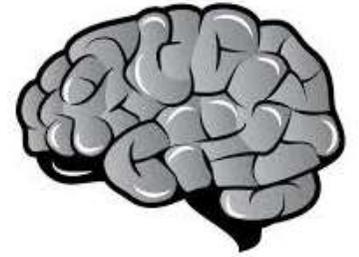
Entraînement

- Manque d'entraînement : faible masse musculaire, peu de glycogène, anaérobie
- Entraînement -> augmentation de la masse musculaire, augmentation des réserves de glycogène, fonctionnement en aérobie, augmentation des capacités respiratoires

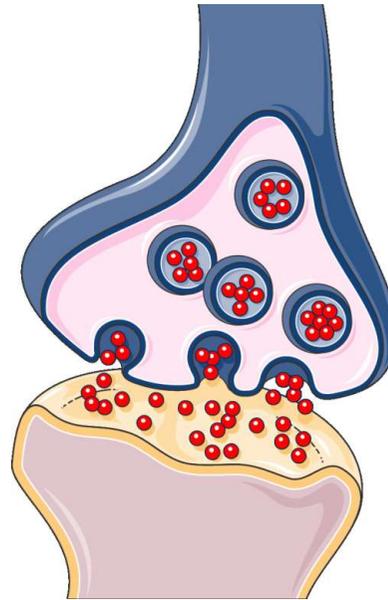


Effort intellectuel

- Met en jeu les neurones (les cellules nerveuses) cérébraux.
- Système de communication entre cellules

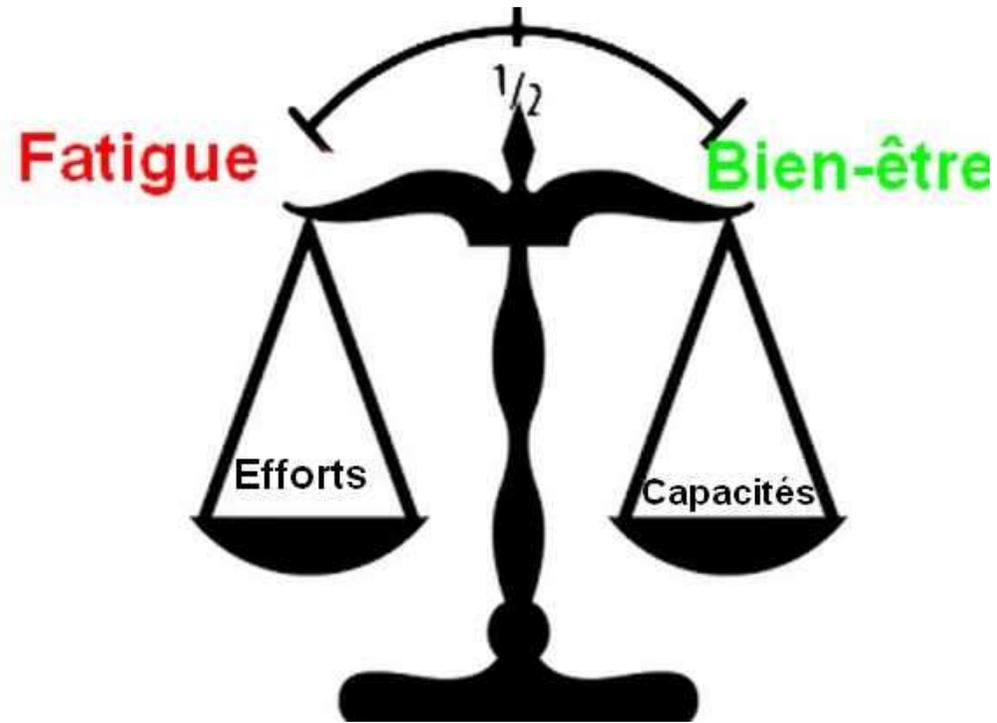


- Libération de neuromédiateurs

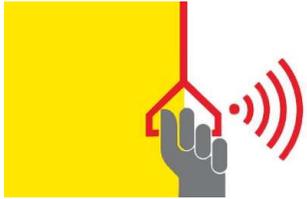


Equilibre entre effort et capacité à cet effort

- Efforts intenses
- Maladies
- inflammation



- Masse musculaire
- Entraînement
- Alimentation
- Récupération



Rôle de la fatigue

- Signal pour arrêter l'effort ou éviter l'effort que l'on ne peut pas produire.
 - Permettre la récupération ou le stockage (glycogène et mémoire)
 - Prévention d'accident :
 - Rupture tendineuse ou déchirure musculaire
 - Fracture d'effort
 - Infarctus du myocarde
 - Mort (ex soldat Philippides venant de Marathon)
 - Défauts d'attention (accidents de circulation, contrôleurs du ciel, etc.)
 - Burn-out



Importance de savoir reconnaître ses limites



- Limites physiques pour ne pas se mettre en danger et permettre la récupération.
- Limites intellectuelles pour permettre de bien récupérer, de mémoriser et de ne pas disjoncter (burn-out).

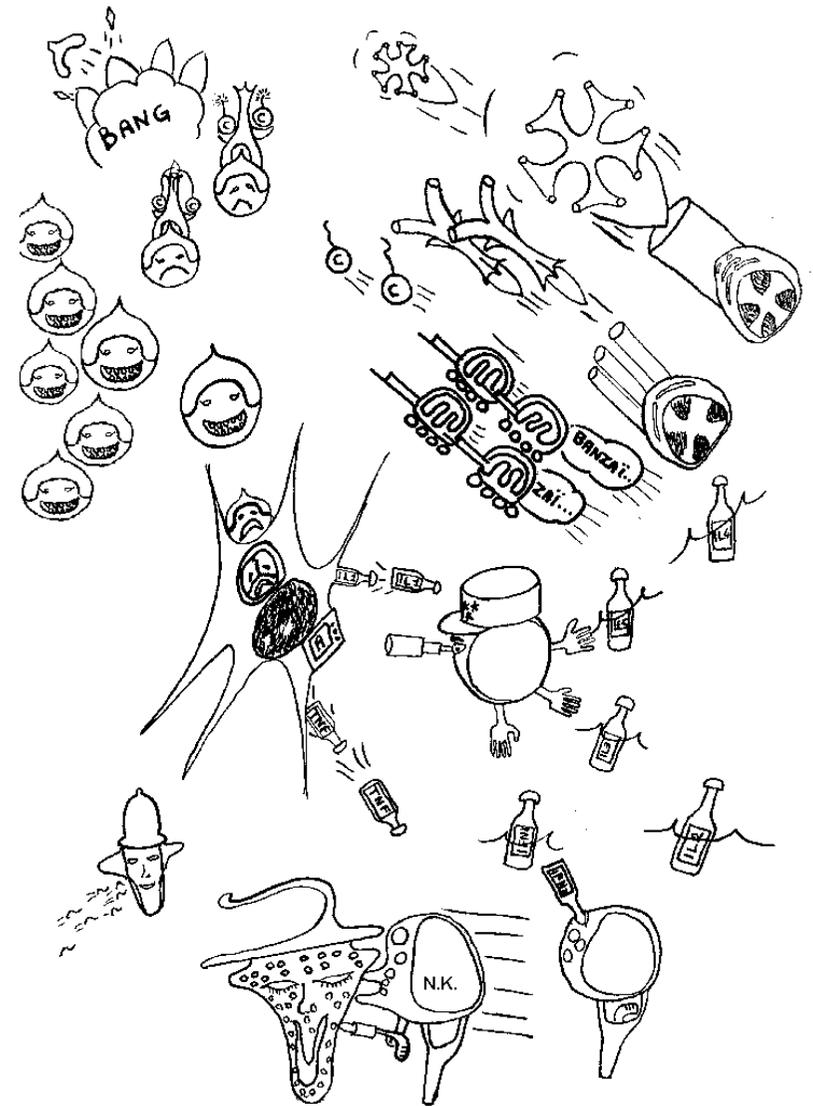
Fatigue normale



- Après tout effort, il est normal d'être fatigué en fonction de la quantité de l'effort et des capacités.
- Récupération en 24 à 48 heures en fonctions de l'intensité de l'effort pour permettre la reconstitution des stocks d'énergie de neuromédiateurs, l'élimination des toxines, l'augmentation de la masse musculaire ou des réseaux de communication entre neurones.
- Fatigue normale lors de maladies :
 - Déficit respiratoire, cardiaque, rénal etc....
 - Inflammation avec production de cytokines

Les cytokines

- Médiateurs produits par les cellules du système immunitaire pour informer d'autres cellules
- Cytokines de l'inflammation
 - IL-1, IL-6, TNF, interférons
- Cytokines régulatrices
 - IL-10, TGF β



Interférons et fatigue



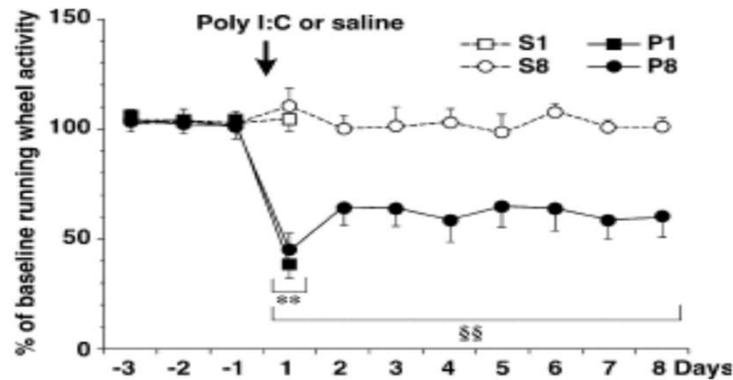
- Les interférons induisent une fatigue
 - Syndrome grippal d'une infection virale
 - Fatigue des maladies inflammatoires chroniques
 - Fatigue induite chez les patients traités par interféron (Hépatite C, SEP, cancer)



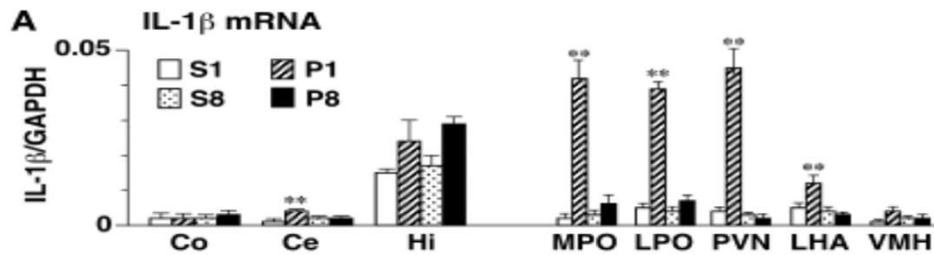
Modèle animal

- Rat Wistar
- Injection IP de Poly I:C/saline
- Mesure de l'activité physique
- Quantification par PCR des ARNm de cytokines dans le cortex pariétal (Co), le cervelet (Ce), l'hippocampe (Hi), les aires pré-optiques médianes et latérales (MPO, LPO), le noyau hypothalamique para-ventriculaire (PVN) ou ventro-médian (VMH), l'aire hypothalamique latérale (LHA)

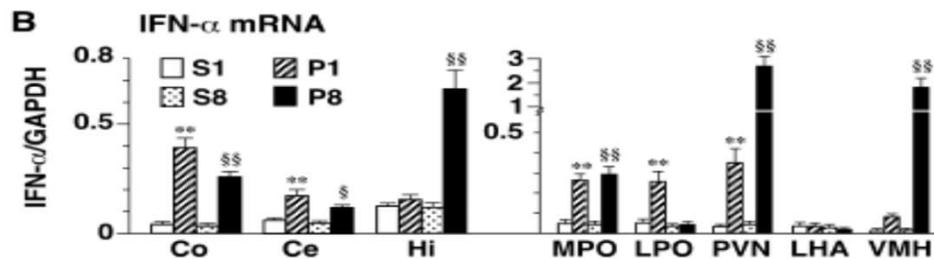
Modèle animal



Diminution de l'activité de J1 à J8



Augmentation de l'ARNm d'IL-1 β à J1 dans certaines structures



Augmentation de l'ARNm d'IFN- α à J1 et J8 idem pour l'ARNm du transporteur de sérotonine.

Modification du métabolisme du glucose lors de Tt par l'IFN- α

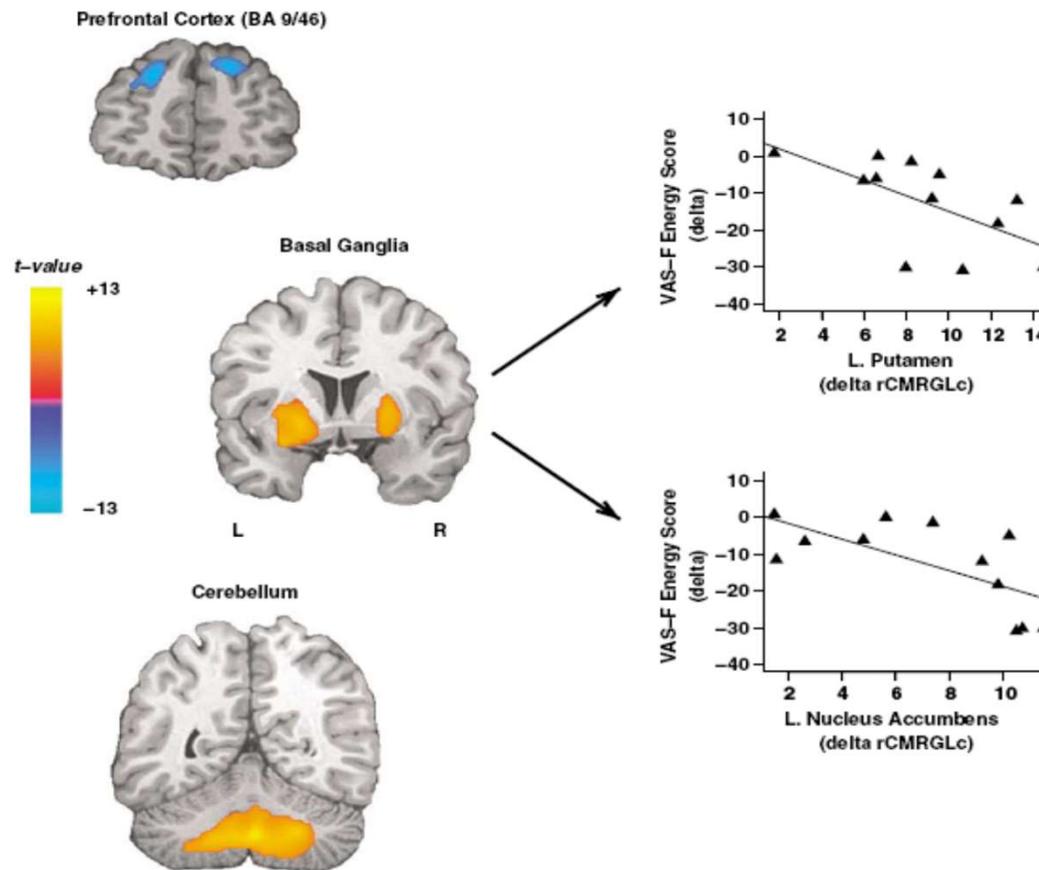


Figure 1 Changes in regional brain glucose metabolism during IFN- α therapy. Whole-brain metabolic activity was assessed using positron emission

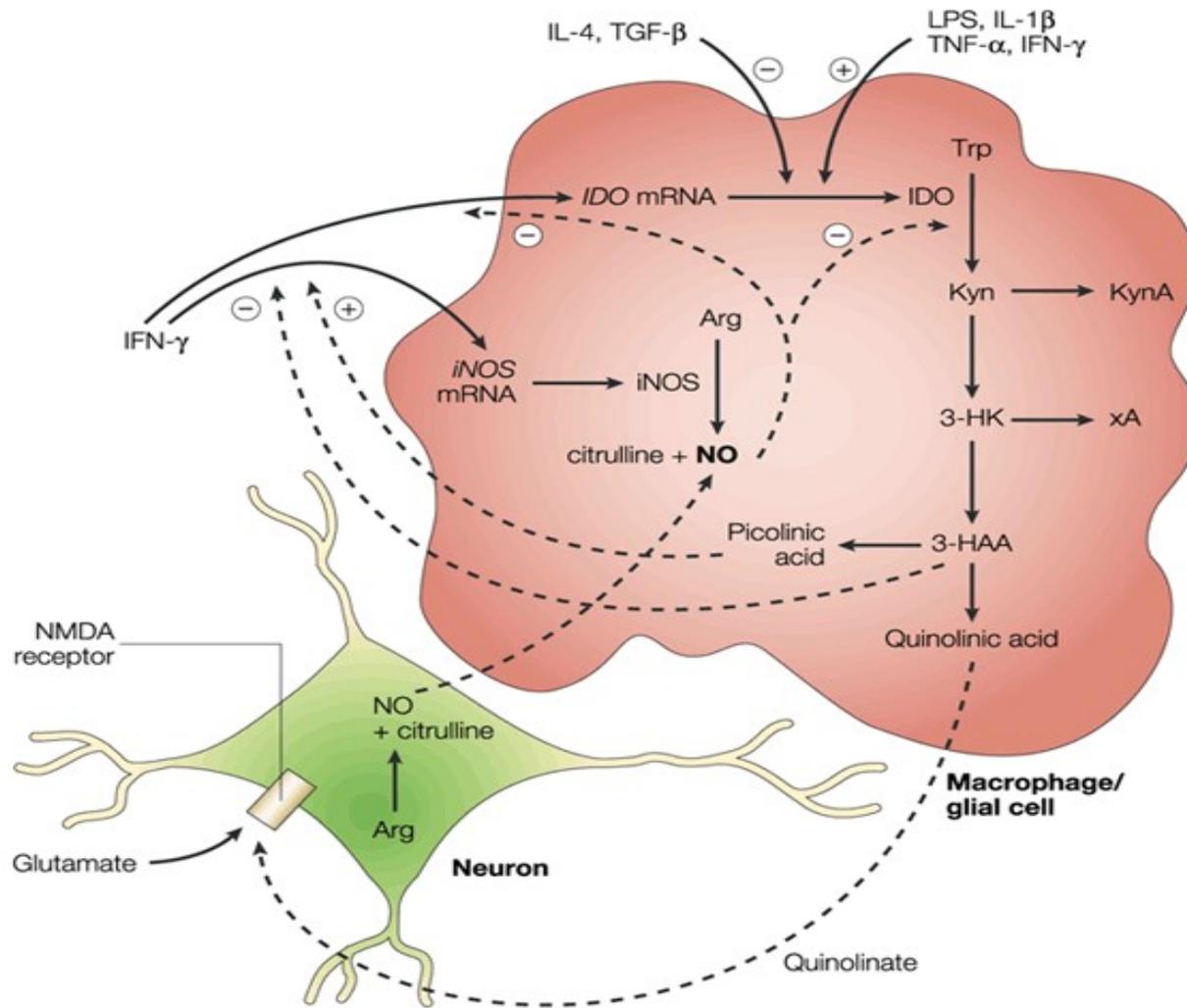
Basal ganglia hypermetabolism and symptoms of fatigue during interferon-alpha therapy. Capuron L, et al. Neuropsychopharmacology. 2007;32:2384-92

Interféron et dépression

- Les IFN entraînent des dépressions (SEP, Hépatite C, mélanomes malins)
- Rôle physiologique pour éviter la prise de risque lors d'une infection virale
- Mécanismes :
 - IFN → IDO
 - Dégradation du Tryptophane
 - → acide quinolinique
 - → agoniste des récepteurs NMDA → douleurs
 - Déficit en 5 hydroxy tryptophane → dépression et troubles du sommeil

Hypothèse immunologique

Interféron et métabolisme du tryptophane



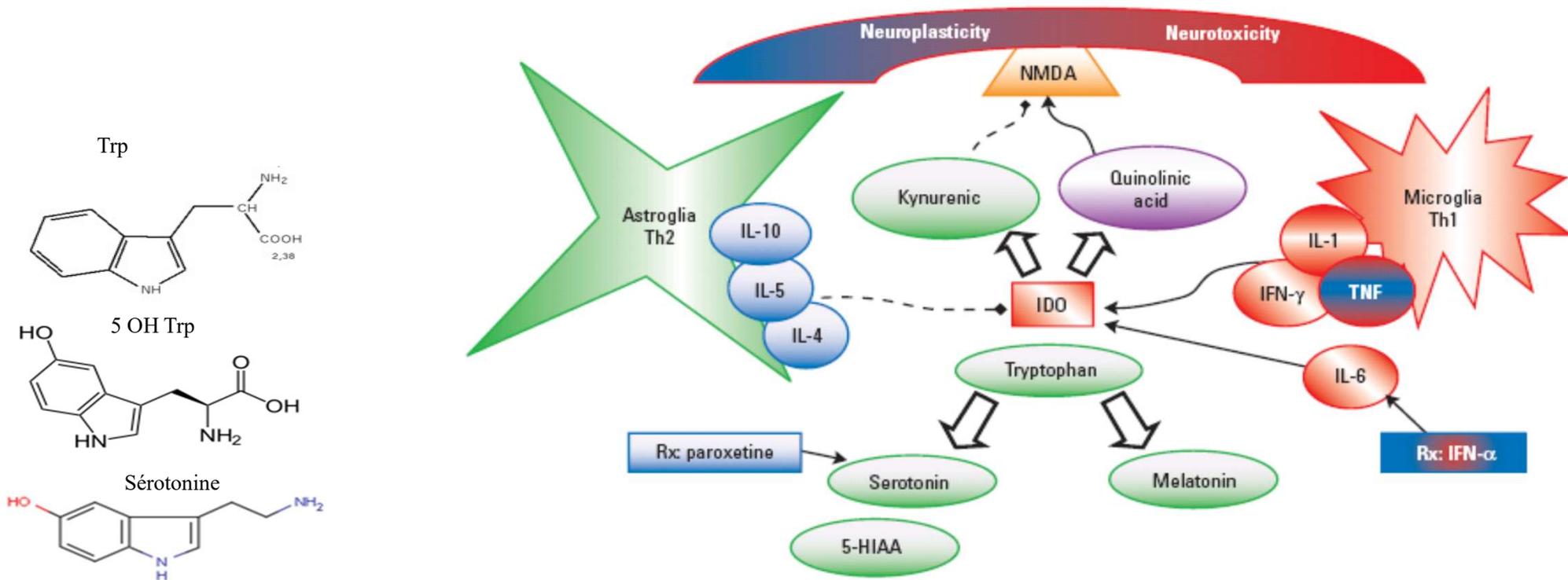
Trevor W. Stone & L. Gail Darlington.
Endogenous kynurenes as targets for drug
discovery and development

Nature Reviews Drug Discovery 2002; 1: 609-
620

Hypothèse immunologique

Métabolisme du tryptophane

Tryptophan, kynurenine, and quinolinic acid'



McNally L, Bhagwagar Z, Hannestad J. Inflammation, glutamate, and glia in depression: a literature review. CNS Spectr. 2008 ;13:501-10.

Hypothèse immunologique

Rôle de la fatigue normale lors de maladies

- Permettre le rétablissement de l'équilibre de l'organisme une fois la phase inflammatoire passée.
- Eviter à l'individu de prendre des risques inutiles et dangereux pour sa survie.

Fatigue anormale

- La fatigue devient anormale lorsqu'elle perdure ou persiste après guérison de la maladie infectieuse ou inflammatoire.
- Fatigue persistante : entre 1 et 6 mois
- Fatigue chronique : > 6 mois
- Fatigue est le symptôme le plus fréquent en médecine
- Liée à une maladie chronique connue (maladie inflammatoire PR, maladie auto-immune LED etc.)
- Maladies invisibles dites fonctionnelles.

Syndromes fonctionnelles somatiques (FSS)

29 syndromes reconnus dans la littérature scientifique

Management of functional somatic syndromes.

Henningsen P, Zipfel S, Herzog W.

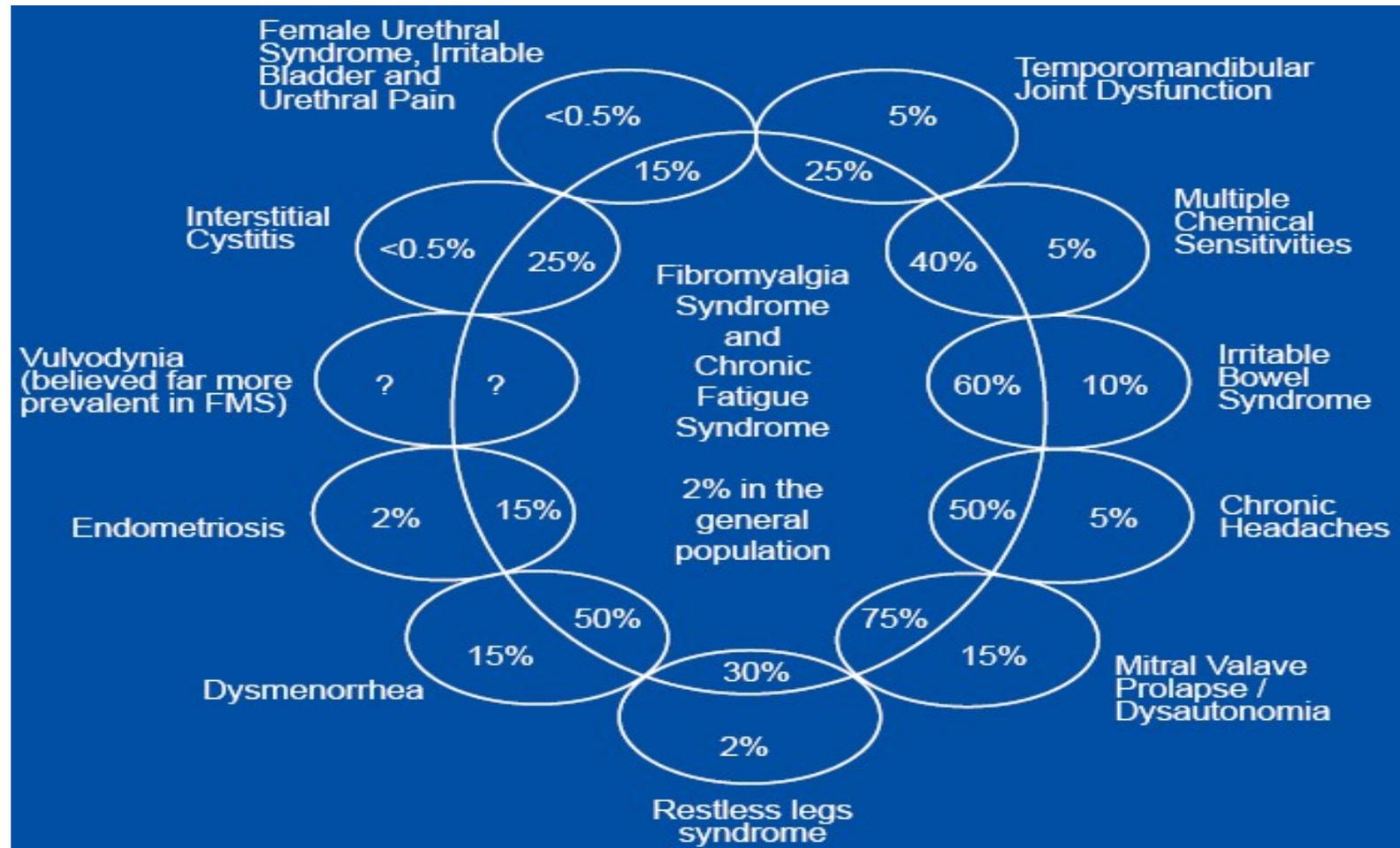
Lancet. 2007 ;369 : 946-55.

Irritable bowel syndrome (IBS)	5
Chronic fatigue syndrome (CFS)	5
Fibromyalgia (FMS)	5
Multiple chemical sensitivity	4
Nonspecific chest pain	4
Premenstrual syndrome	3
Non-ulcer dyspepsia	3
Repetitive strain injury	3
Tension headache	3
Temporomandibular joint disorder	3
Atypical facial pain	3
Hyperventilation syndrome	2
Globus syndrome	2
Sick building syndrome	2
Chronic pelvic pain	2
Chronic whiplash syndrome	2
Chronic lyme disease	2
Silicone breast implant effects	2
Candidiosis hypersensitivity	2
Food "allergy"	2
Gulf War syndrome	2
Mitral valve prolapse	2
Hypoglycaemia	2
Chronic low back pain	2
Dizziness	2
Interstitial cystitis	1
Tinnitus	1
Pseudoseizures	1
Insomnia	1

Table 1: Number of reviews in which individual FSS are mentioned^{1,2,4-6}

Une seule maladie ?

- Sous des formes très différentes



Syndrome de fatigue chronique

Critères de Fukuda 1996

- 2 critères majeurs

- Fatigue chronique épuisement (>6mois)
- Cause inexpliquée (diagnostic d'exclusion)

- 4/8 critères mineurs

- Troubles Neuro-cognitifs
- Pharyngites ou angines à répétition
- ADP cervicales ou axillaires
- Myalgies
- Arthralgies migratrices
- Céphalées nouvelles
- Sommeil non réparateur
- Fatigue > 24 heures

- 0,5% de la pop
- 8F/2H
- Yuppies Sd
- Épidémie (Lac Tahoe)
- Début brutal
- SFC post-infectieux
- Bilan bio normal
- conclusion fréquente : maladie psycho-somatique.

Encéphalomyélite myalgique/Syndrome de fatigue chronique/SEID

- Critères Canadiens 2003
- Consensus 2011
- Critères IOM 2015 :
 - Systemic exertion intolerance disease (SEID)
 - Maladie ou Syndrome d'Intolérance Systémique à l'Effort (MISE ou SISE)

Proposed Diagnostic Criteria for ME/CFS

Diagnosis requires that the patient have the following three symptoms:

1. A substantial reduction or impairment in the ability to engage in pre-illness levels of occupational, educational, social, or personal activities, that persists for more than 6 months and is accompanied by fatigue, which is often profound, is of new or definite onset (not lifelong), is not the result of ongoing excessive exertion, and is not substantially alleviated by rest, and
2. Post-exertional malaise,* and
3. Unrefreshing sleep*

At least one of the two following manifestations is also required:

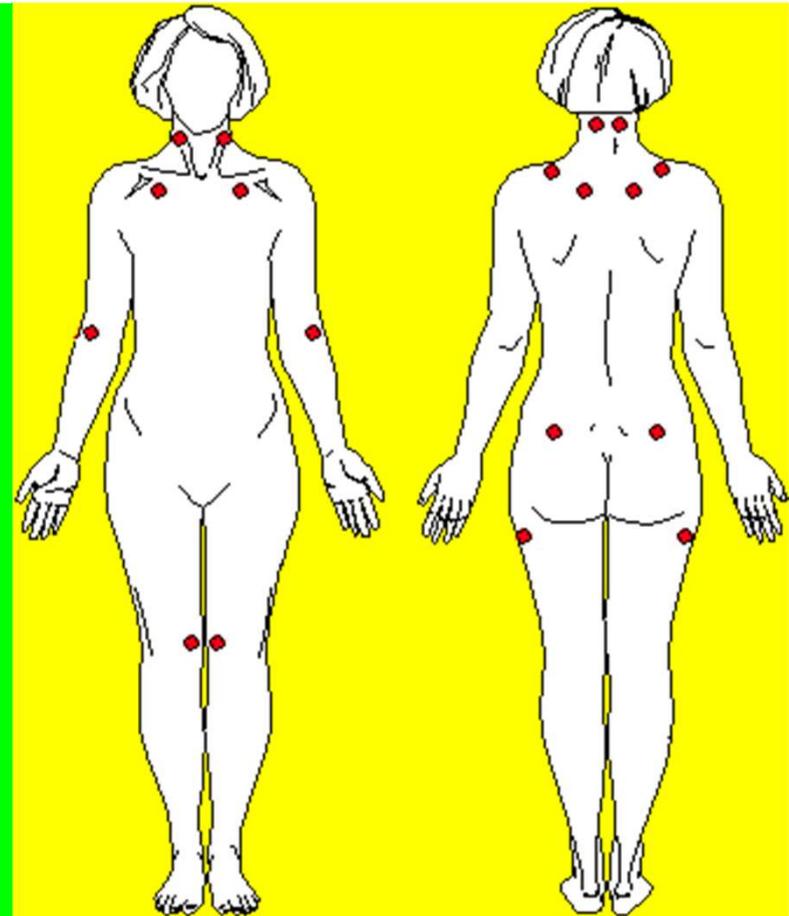
1. Cognitive impairment* or
2. Orthostatic intolerance

* Frequency and severity of symptoms should be assessed. The diagnosis of ME/CFS should be questioned if patients do not have these symptoms at least half of the time with moderate, substantial, or severe intensity.

For more information, visit www.iom.edu/MECFS

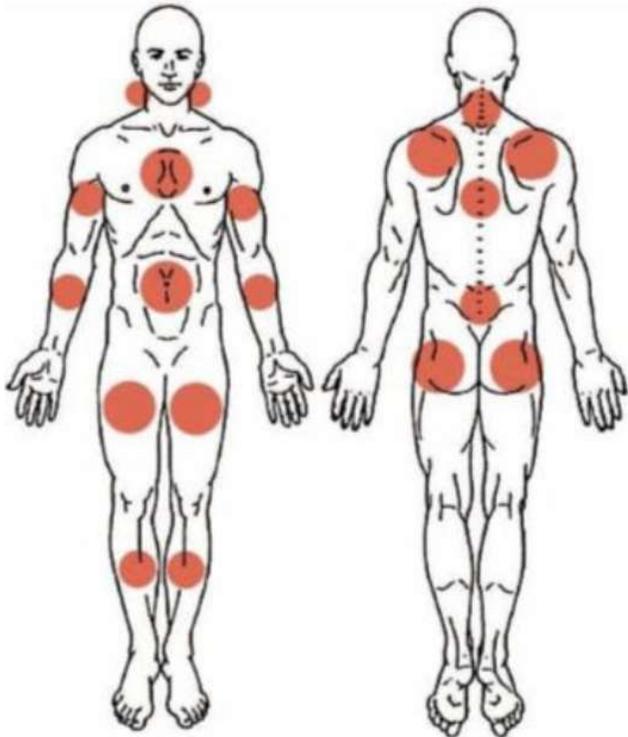
Fibromyalgie

- Douleurs diffuses chroniques SPID (>3mois)
 - Musculaires, tendineuses, articulaires
- Douleurs provoquées (>11/18 points)
- Fatigue et fatigabilité d'effort
- Tr. du sommeil (60-80%)
- Colopathie fonctionnelle (>50%)
- Céphalées ou migraines vraies (40%)
- Dépression, anxiété, stress
- 1 à 2 % de la population



Critères de fibromyalgie 2010

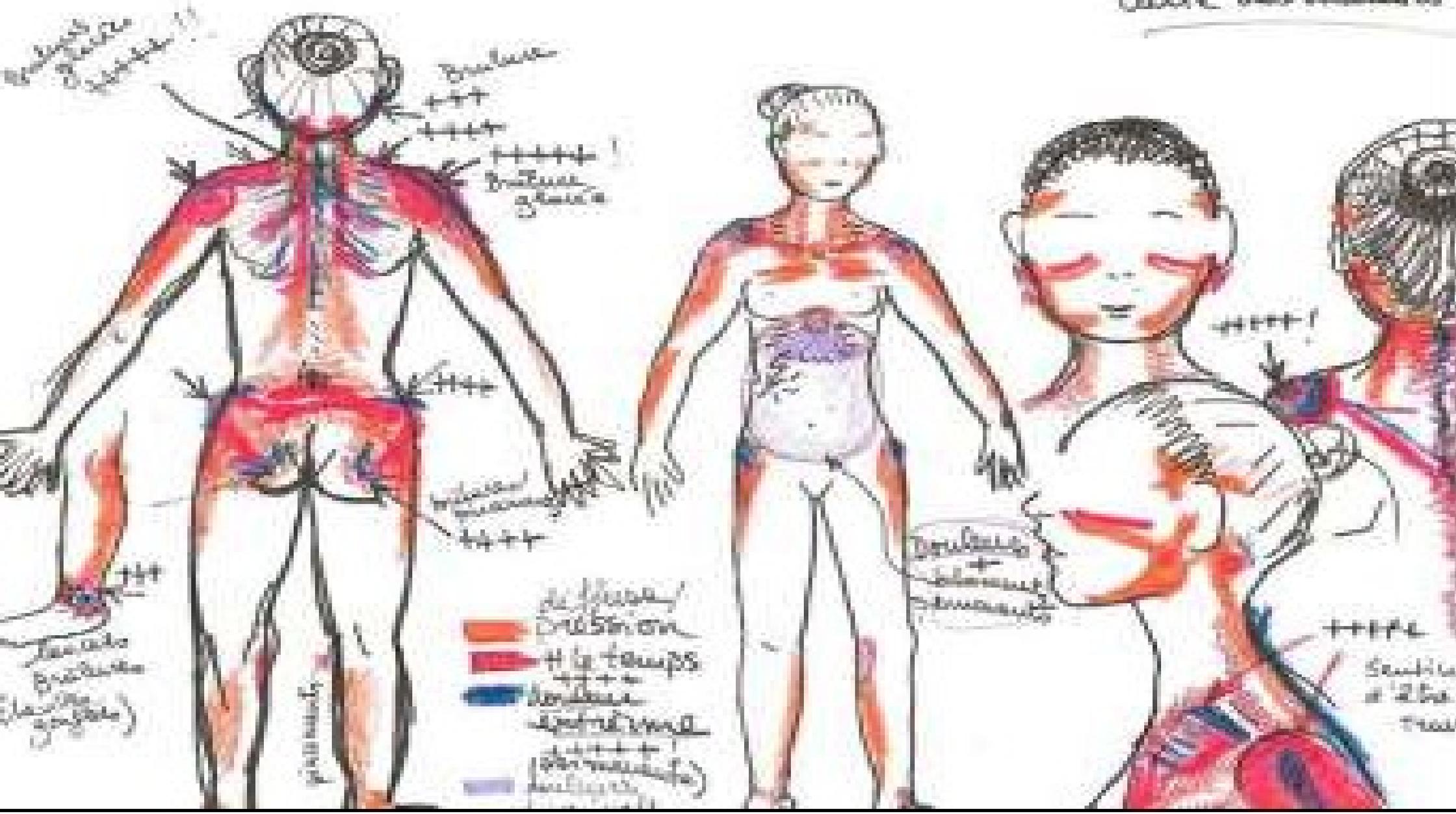
(widespread pain index, symptom severity scale)



- 40 questions

- douleurs musculaires
- colon irritable
- fatigue ou lassitude
- problème de mémoire ou de concentration
- faiblesse musculaire
- mal de tête
- douleurs ou crampes abdominales
- engourdissements, picotements
- vertiges
- insomnie
- dépression
- constipation
- douleurs de l'estomac
- nausées
- nervosité
- douleurs dans la poitrine
- vision trouble
- fièvre
- diarrhées
- bouche sèche
- démangeaisons
- respiration sifflante
- syndrome de Raynaud

Centre des Amalants

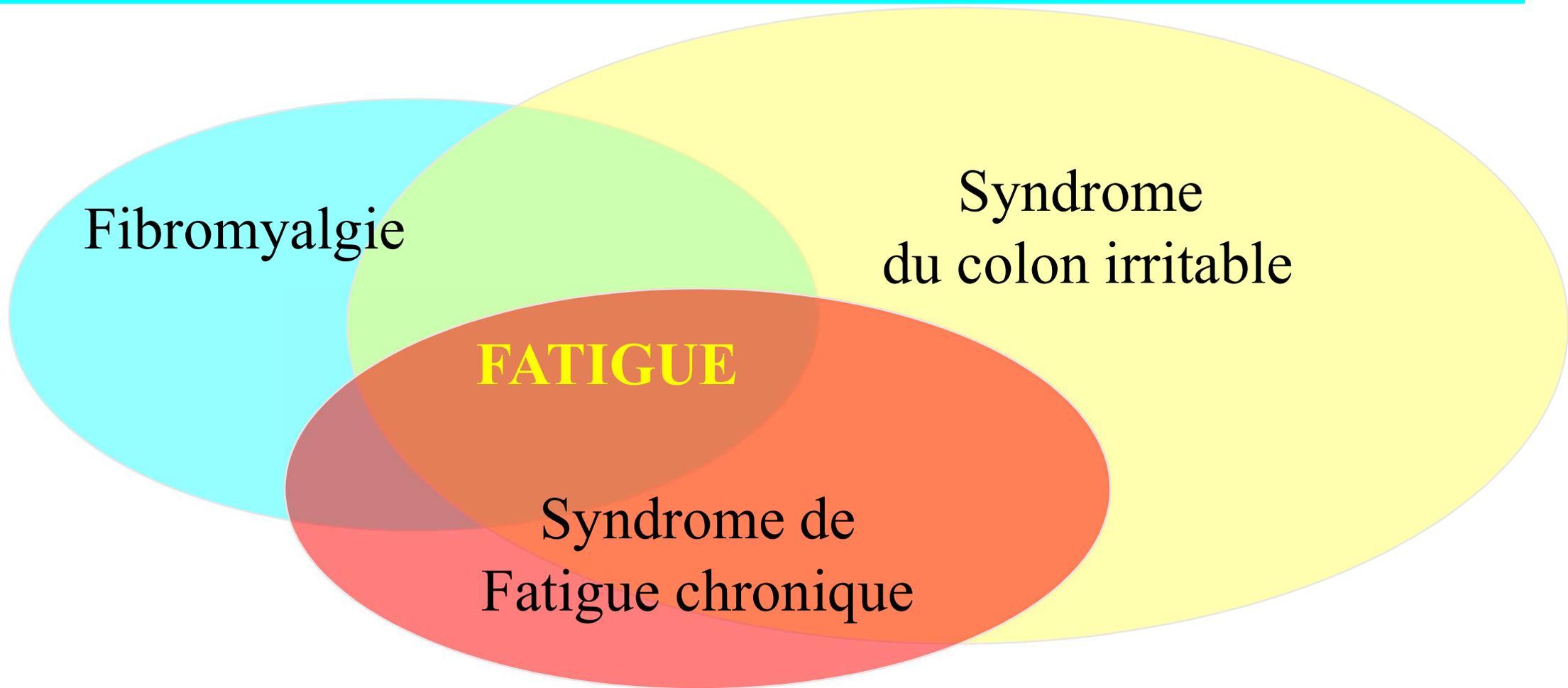


Syndrome de l'intestin irritable

- **Critères de Rome III**

- douleurs ou gêne abdominales :
 - durant au moins 3 jours/mois au cours des 3 derniers mois
 - ayant débuté depuis plus de 6 mois
- avec au minimum deux des signes suivants :
 - amélioration après défécation
 - début avec une modification de la fréquence des selles
 - début avec une modification de la consistance et de l'aspect des selles

Pathologies souvent intriquées



Fibromyalgie

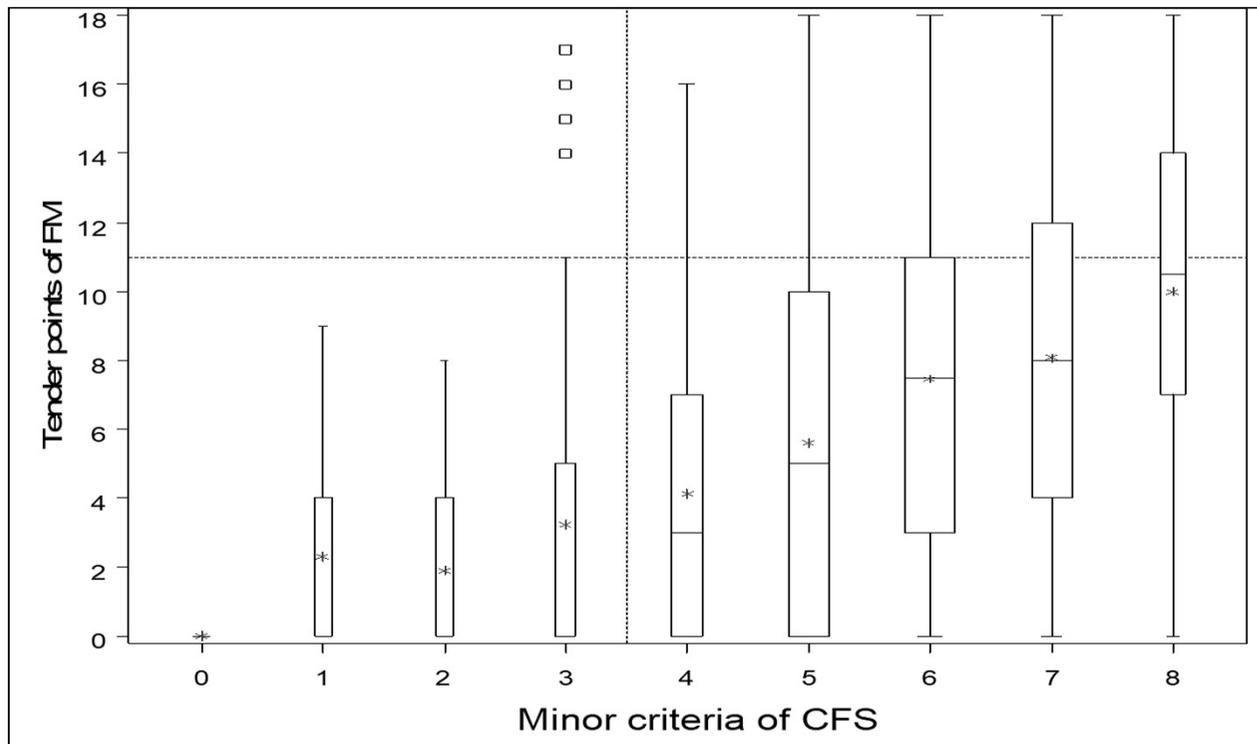
Syndrome
du colon irritable

FATIGUE

Syndrome de
Fatigue chronique

Étude clinique
2006-2009

SFC et Fibromyalgie

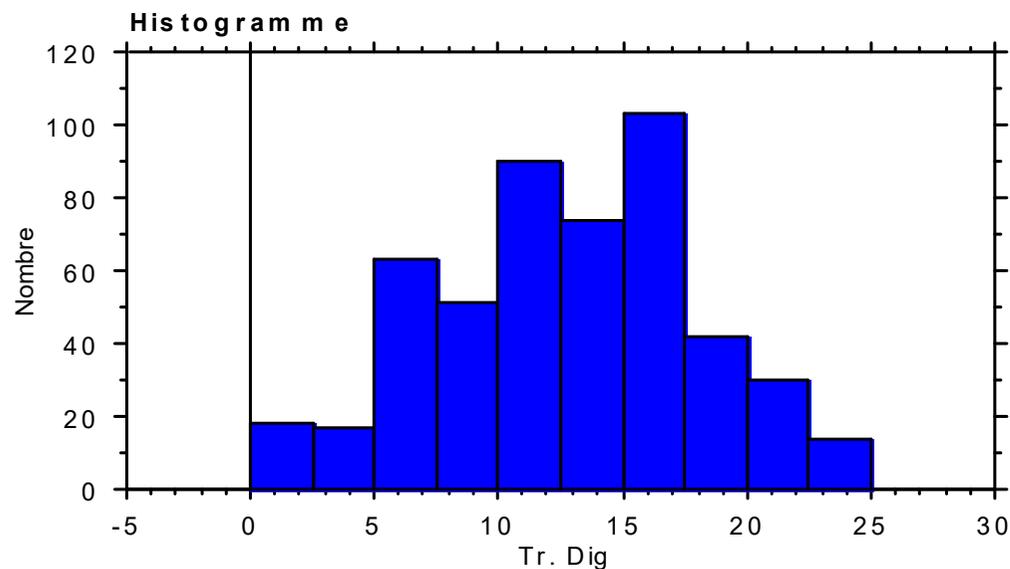


181 Fibro 26%
441 SFC 63%
82 incomplet 11%

704 patients entre janvier 2006 et juin 2009 adressés pour fatigue chronique ou fibromyalgie.

Corrélation significative entre le nombre de critères mineurs de SFC et le nombre de points typiques de fibromyalgie ($r = 0.407$, $p < 0.001$)

Colopathie fonctionnelle associée



Score <5 : 36/505 **7,1%**

Score [5-10[: 113/505 **22,4%**

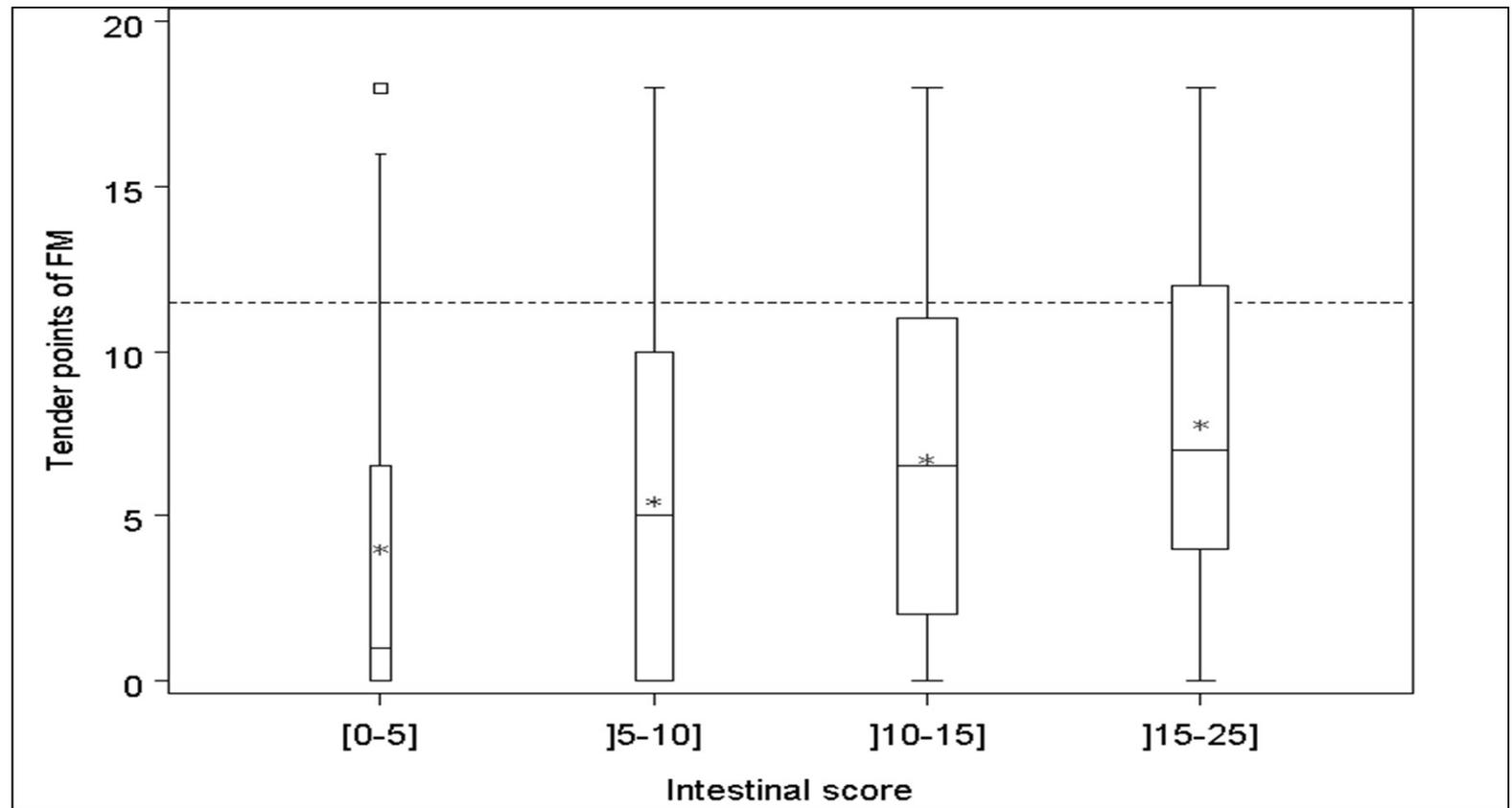
Score ≥10 : 356/505 **70,5%**

Questionnaire de troubles digestifs cotés de 0 (absence)

à 5 (maximal) :

- Météorisme (gaz, ballonnements) 0----1----2----3----4----5
- douleurs abdominales 0----1----2----3----4----5
- Diarrhée 0----1----2----3----4----5
- Constipation 0----1----2----3----4----5
- Douleurs d'estomac 0----1----2----3----4----5

Relation Fibromyalgie/troubles digestifs



Relation between intestinal scores (X-axis) and number of tender points of fibromyalgia (Y-axis) ($r = 0.261$; $p < 0.001$)

Étude clinique

Fatigue chronique et dépression

Questionnaire de Beck :

13 questions score de 0 à 39

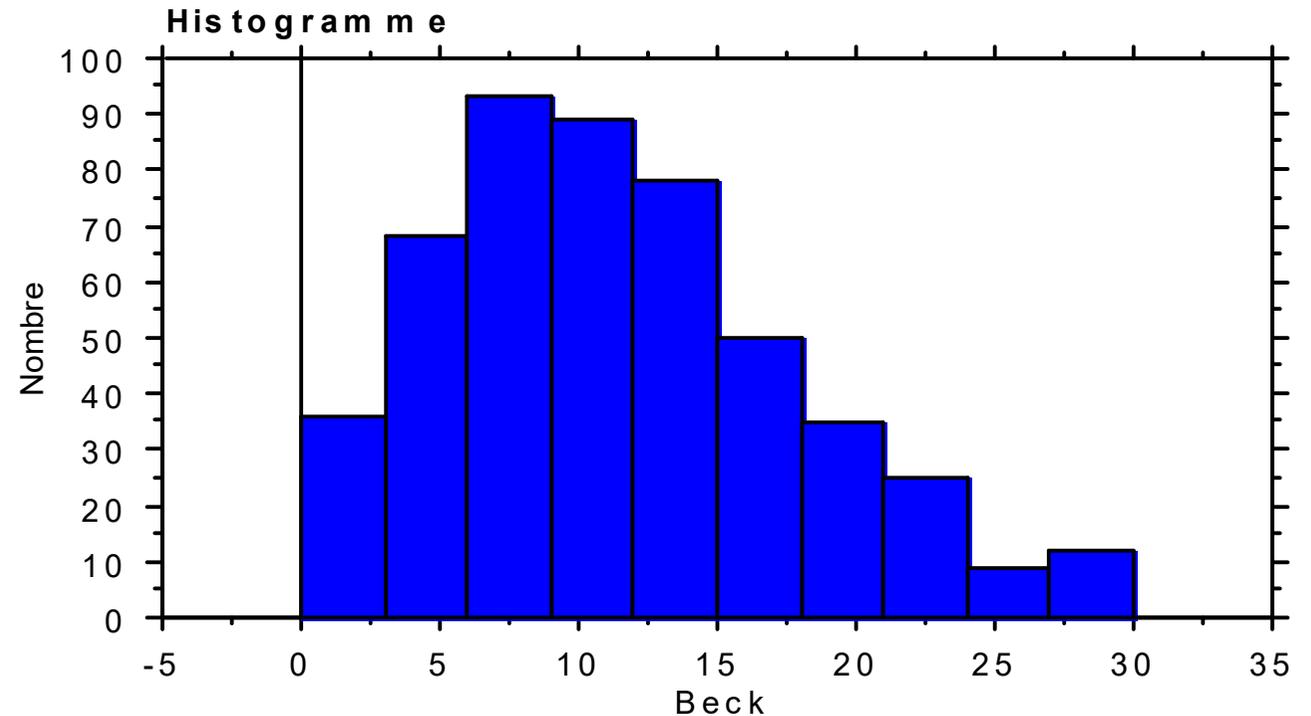
495 questionnaires remplis

Score < 10 : 224 patients ; 45%

$10 \leq \text{score} < 15$: 140 patients, 28%

$15 \leq \text{score} < 20$: 76 patients, 15%

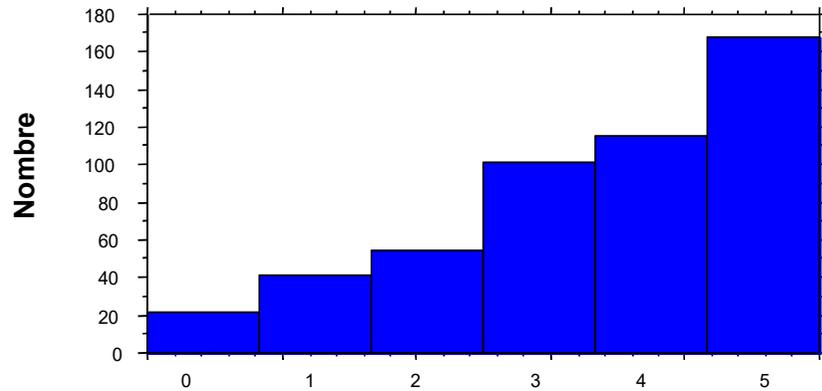
score ≥ 20 : 55 patients 11%



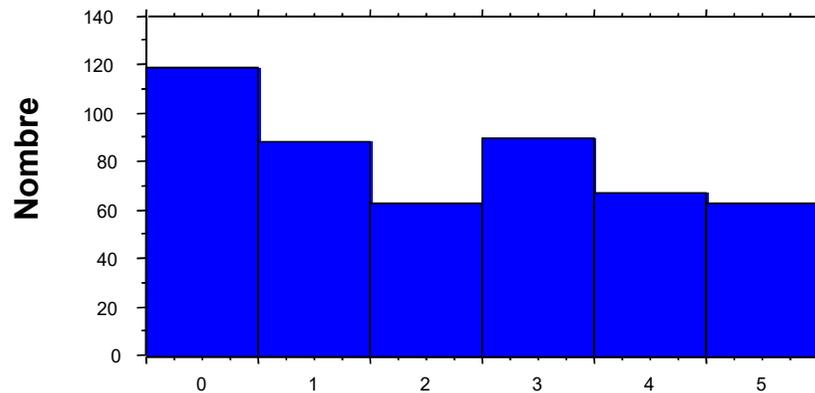
Conclusion : incidence modérée des dépressions sévères (score supérieur à 20).

Aucune corrélation avec le nombre de points de fibromyalgie ou le nombre de critères mineurs de SFC

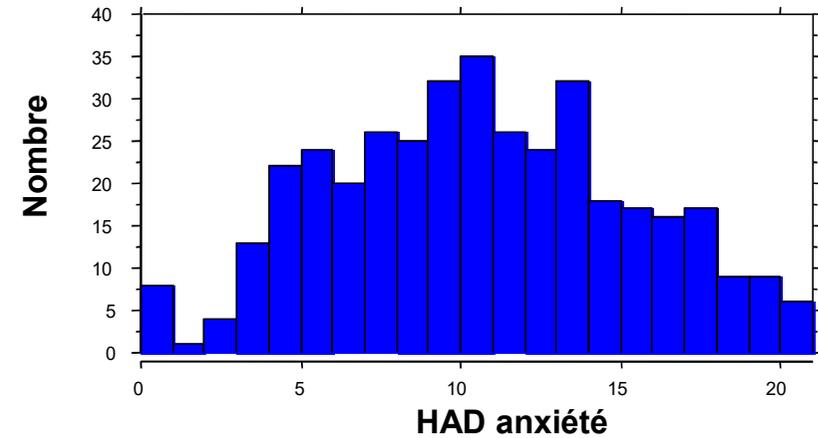
Anxiété et dépression



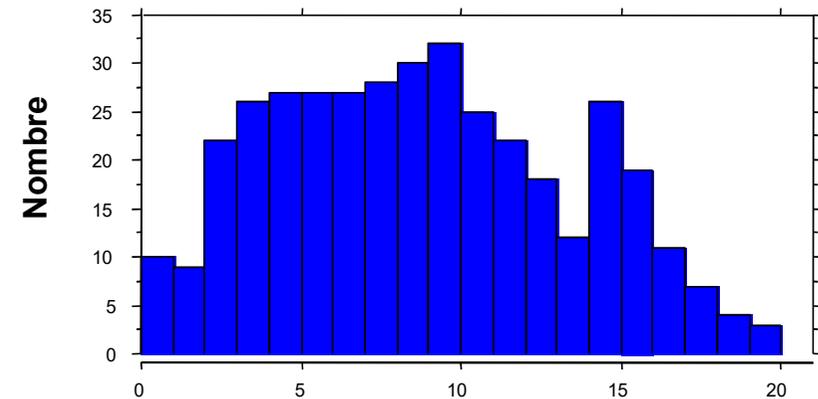
Échelle Visuelle d'anxiété



Échelle visuelle de dépression

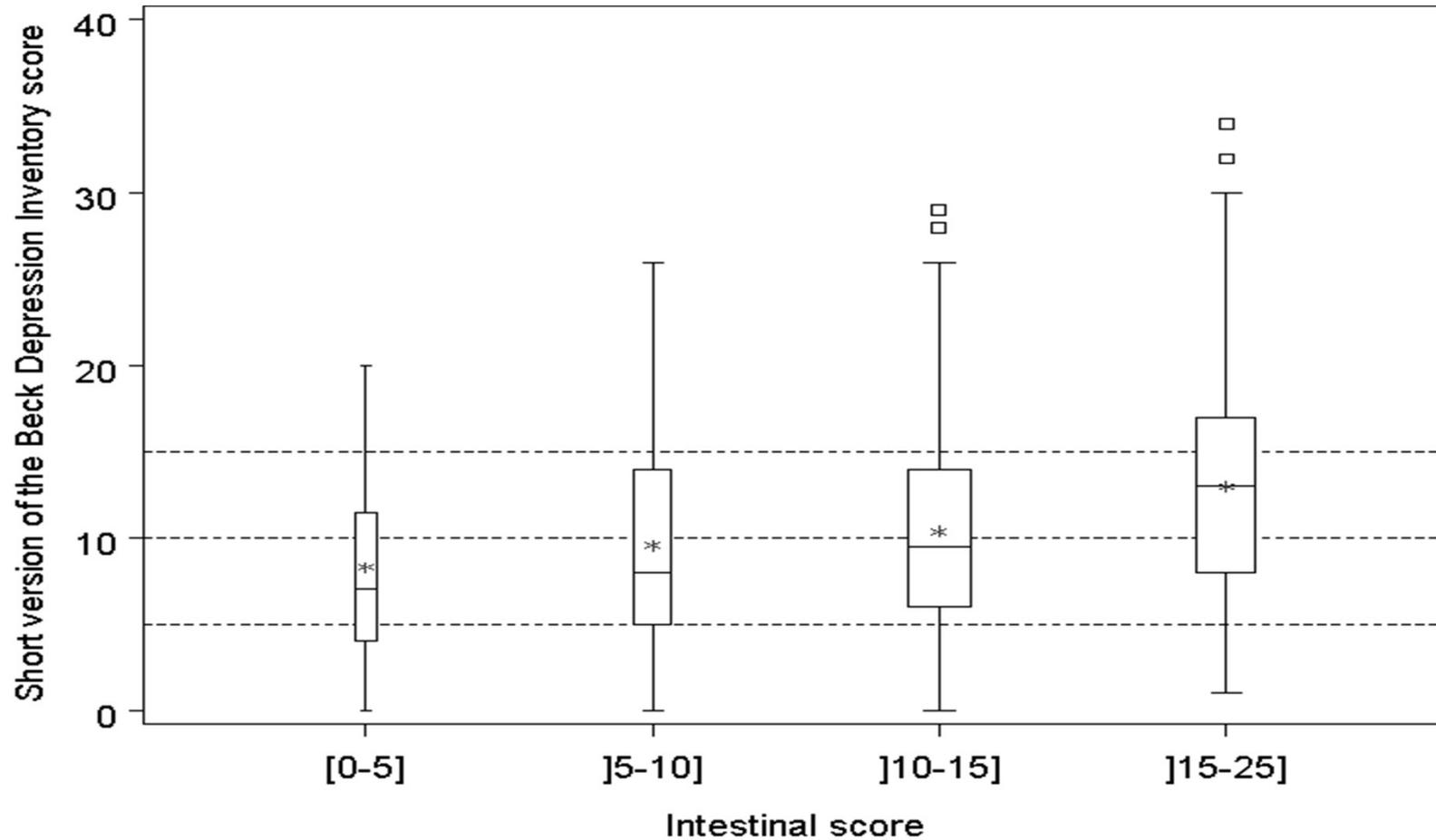


HAD anxiété



HAD dépression

Relation Dépression/troubles digestifs



Biologie

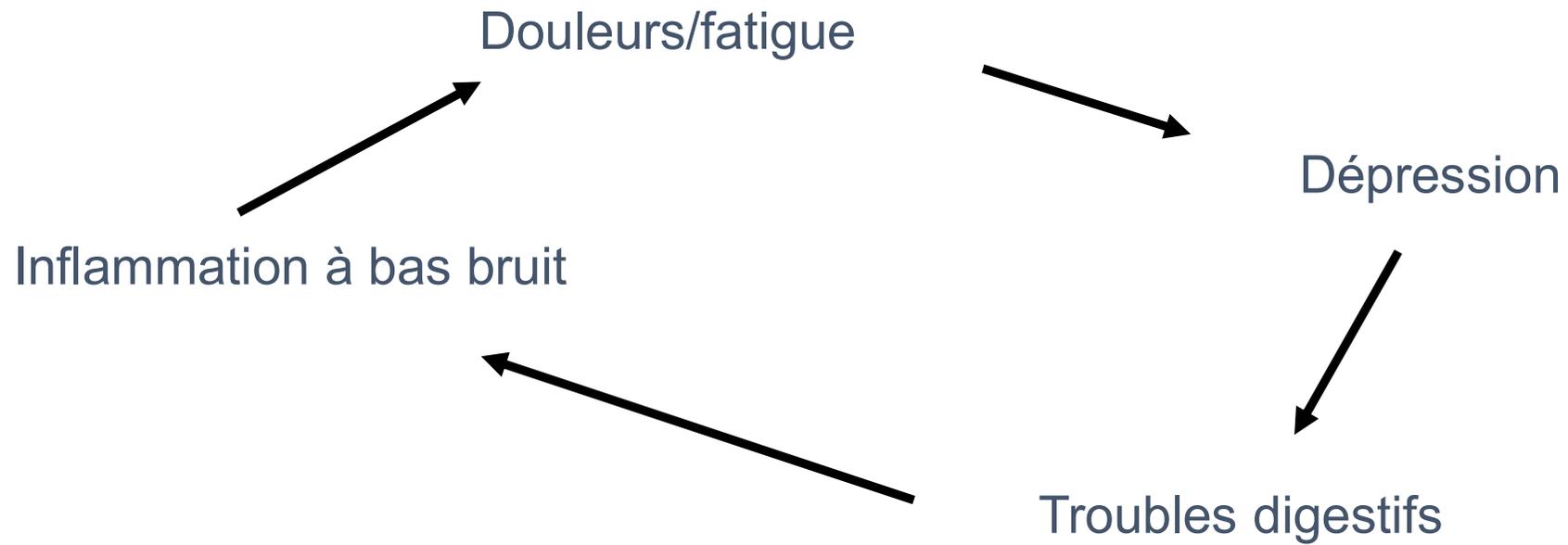
	AI (n = 704)	ICFS/ME (n = 82)	CFS/ME (n = 441)	CFS/ME + FMS (n = 181)	p-value*
Erythrocyte number (10 ¹² /L)	4.52 ± 0.4	4.66 ± 0.4	4.54 ± 0.5	4.42 ± 0.4	0.001 ^{a, b}
Hemoglobin (g/L)	136.6 ± 11.8	140.8 ± 13.4	136.8 ± 11.7	134.1 ± 10.6	<0.001 ^{a, b}
Leukocyte number (10 ⁹ /L)	6.5 ± 1.9	6.6 ± 2.1	6.4 ± 1.8	6.7 ± 1.8	0.241
Platelet number (10 ⁹ /L)	261.6 ± 60.3	260.4 ± 57.4	258.1 ± 58.1	270.7 ± 65.8	0.121
ESR (mm/h)	10.1 ± 7.6	8.8 ± 6.3	9.9 ± 7.8	11.0 ± 7.5	0.043
C-reactive protein (mg/L)	3.0 ± 3.7	3.1 ± 3.8	2.6 ± 3.5	3.7 ± 4.0	0.001 ^c
Ferritin (µg/L)	82.1 ± 74.4	103.3 ± 88.4	81.0 ± 69.0	75.7 ± 79.1	0.013 ^b
Serum iron (µmol/L)	16.5 ± 6.4	17.0 ± 6.5	16.8 ± 6.9	15.6 ± 5.1	0.153
Albumin (g/L)	45.4 ± 3.2	45.5 ± 2.6	45.7 ± 3.4	44.8 ± 2.8	0.004 ^c
Uric acid (µmol/L)	240 ± 62.6	253 ± 59.1	242 ± 64.3	231 ± 59.0	0.050
Bilirubin (µmol/L)	10.3 ± 5.5	12.6 ± 6.2	10.4 ± 5.6	9.1 ± 4.5	<0.001 ^{a, b, c}

a : Significant difference between ICFS/ME and CFS/ME groups at an alpha level of 0.05

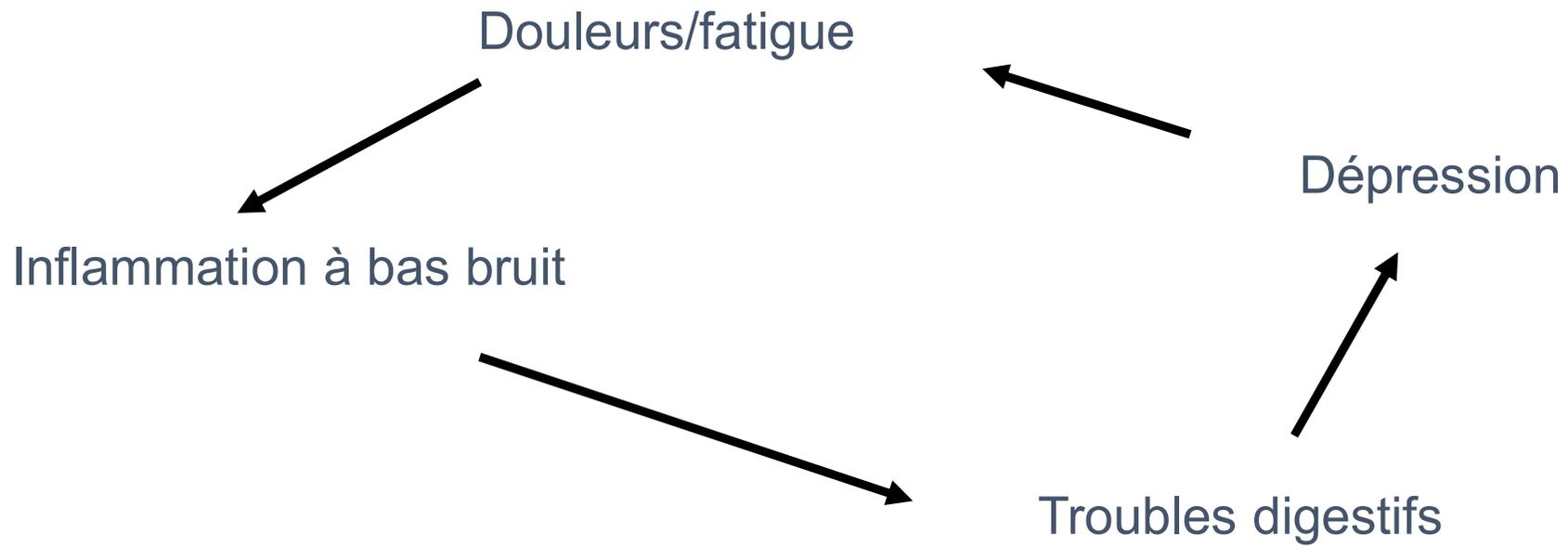
b : Significant difference between ICFS/ME and CFS/ME + FMS groups at an alpha level of 0.05

c : Significant difference between CFS/ME and CFS/ME + FMS groups at an alpha level of 0.05

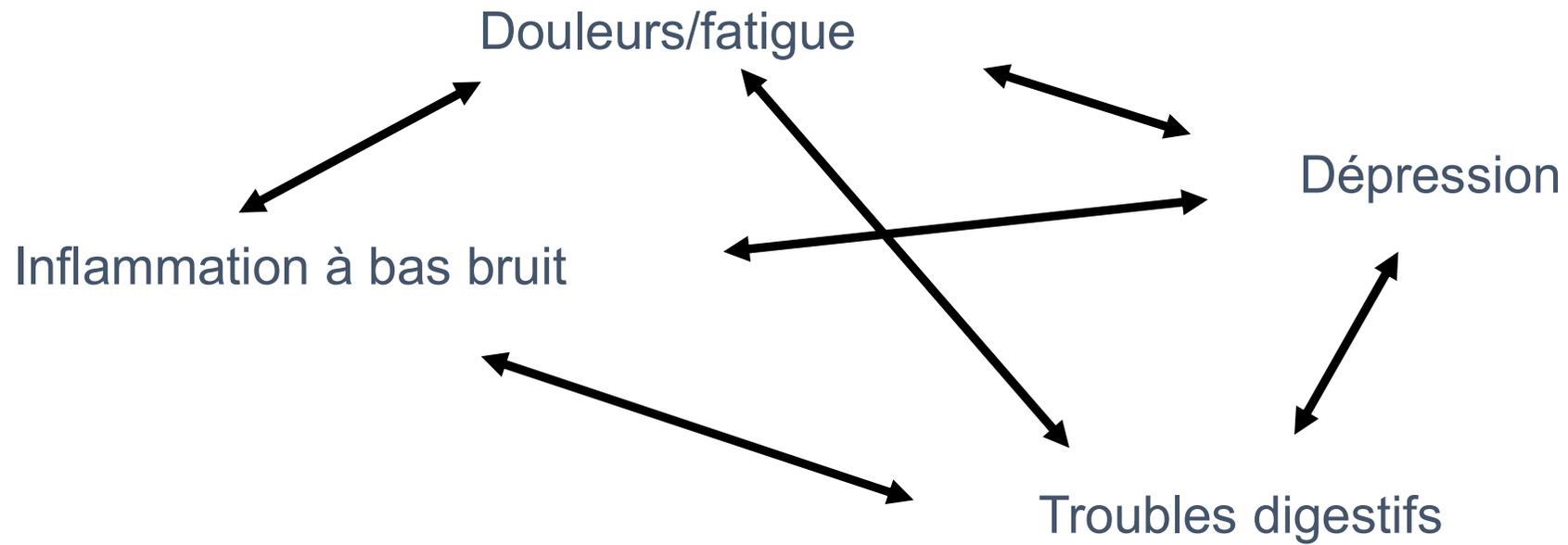
Relations ?



Relations ?



Relations ?



Hypothèses

Origine indéterminée du SFC et de la fibromyalgie

- **Multifactoriels** : stress, anxiété, troubles métaboliques, hypoxie, anaérobie, anomalie endocrinienne, allergie classique 242/450 (54%), etc. Diagnostic d'élimination
- **Rôle suspecté d'antigènes microbiens**
 - Homologie avec la brucellose chronique
 - Homologie avec la maladie de Lyme
 - Pharyngite très fréquente
 - Exacerbation des symptômes après un test cutané à un extrait de *Candida albicans* chez 97 patients sur 170 patients SFC (57% ; [50%-64%]).

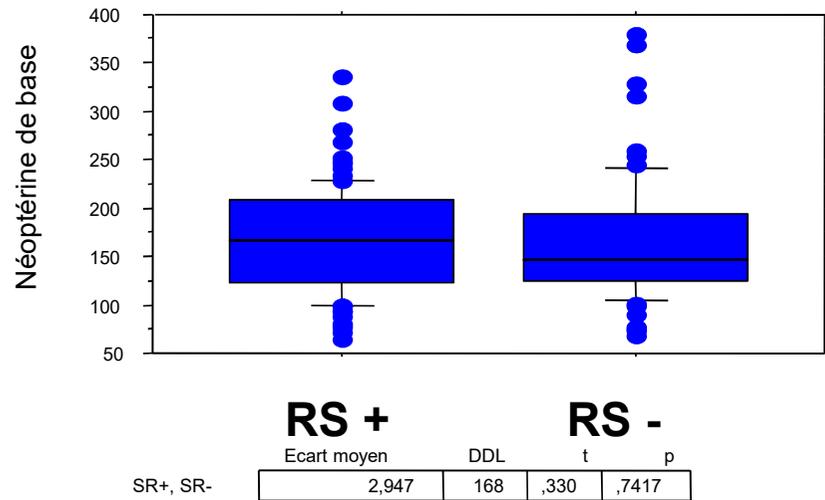
Hypothèse Immunologique

- HSR à des agents ubiquitaires : C. albicans, S. aureus etc....
- Relation cause à effet : IDR → réaction systémique (réactivation des symptômes)
- Épisode initial → HSR à des Ags ubiquitaires
- Ags → activation cellulaire → cytokines
- Cytokines → Fatigue, tr. du sommeil, douleurs, dépression
 - ↳ → cercle vicieux : diminution de l'activité fatigabilité et fatigue à l'effort

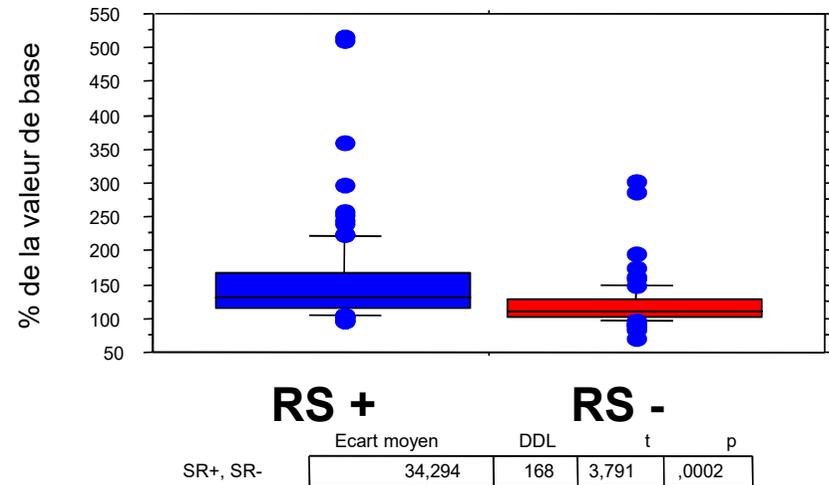
Objectivation de la réaction systémique

- Dosage de la néoptérine urinaire, témoin d'une activation macrophagique par de l'interféron, avant et après test cutané à *C. albicans* chez 170 patients atteints de SFC

Néoptérine de base



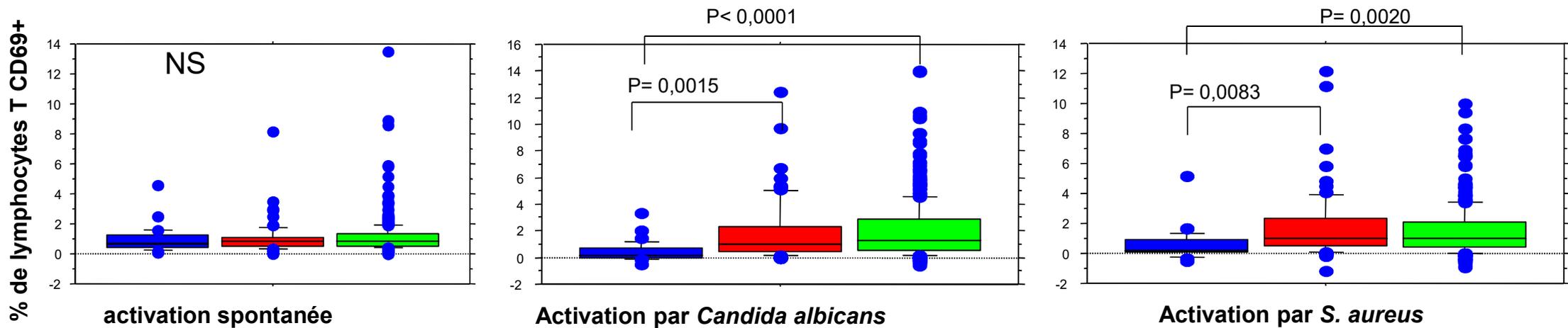
Néoptérine urinaire à 48 heures



RS : patients avec (+) ou sans (-) réaction à distance

Hypothèse immunologique

Activation lymphocytaire par *Candida albicans* et *S. aureus* en fonction du statut SFC



505 patients/31 contrôles

- Contrôles
- Patients non SFC
- Patients SFC

Activation >1% :

33/68 Non SFC

253/435 SFC

Activation >1% :

31/68 Non SFC

214/435 SFC

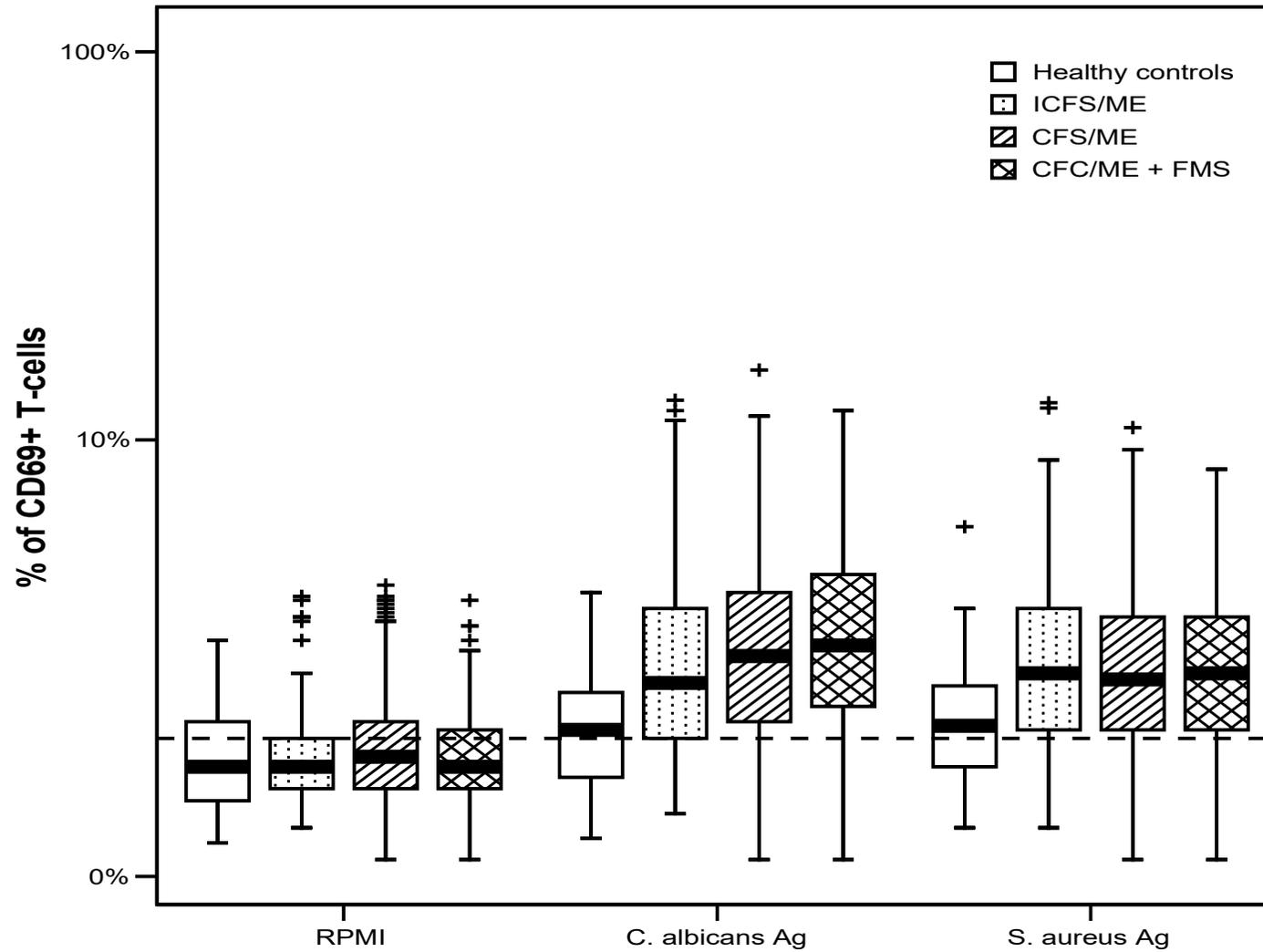
Hypothèse immunologique

Bilan global

- Sur une première étude de 505 patients
 - 286 ont une réactivité à C. albicans **56,6%**
 - 245 ont une réactivité à S. aureus **48,5%**
 - 345 ont une réactivité à l'un ou l'autre **68,3%**

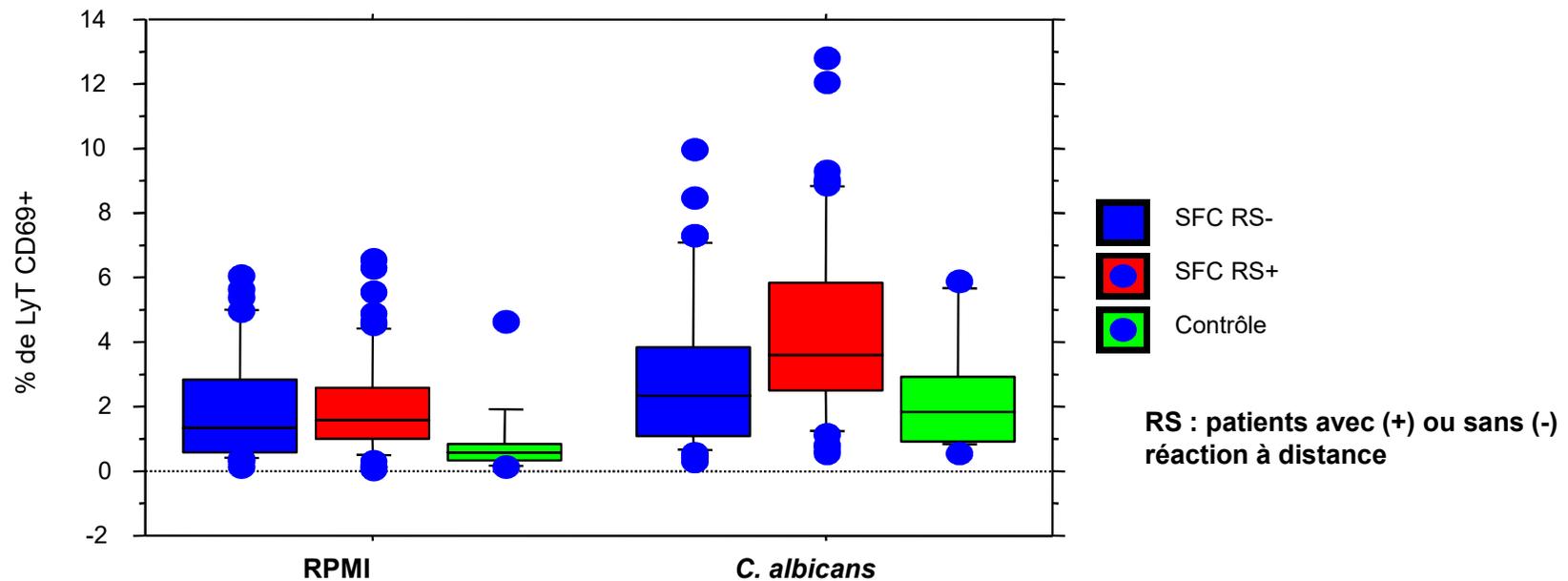
Hypothèse immunologique

Réactivité lymphocytaire (704 patients)



Corrélation avec la réaction systémique

- Détection de lymphocytes T CD69+ après 24 heures d'incubation avec du RPMI ou de l'antigène *C. albicans* chez 98 patients SFC et 15 contrôles



	Écart moyen	DDL	t	p
SFC RS-, SFC RS+	-,021	96	-,064	,9490
SFC RS-, Contrôle	1,031	54	2,168	,0346
SFC RS+, Contrôle	1,052	70	2,485	,0154

SFC RS-, SFC RS+
SFC RS-, Contrôle
SFC RS+, Contrôle

Écart moyen	DDL	t	p
-1,504	96	-2,777	,0066
,755	54	1,126	,2649
2,259	70	2,960	,0042

Hypothèse immunologique

Maladie imaginaire ?

- Oui au sens littéral d'une image douloureuse d'une lésion minimale ou inexistante : Là où la douleur est ressentie il n'y a pas ou peu de lésion, c'est la transmission du signal qui est anormale et qui donne dans le cerveau un ressenti (une image) de douleur. C'est de l'allodynie.

Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness

Mady Hornig,^{1,2*} José G. Montoya,³ Nancy G. Klimas,⁴ Susan Levine,⁵ Donna Felsenstein,⁶ Lucinda Bateman,⁷ Daniel L. Peterson,⁸ C. Gunnar Gottschalk,⁸ Andrew F. Schultz,¹ Xiaoyu Che,¹ Meredith L. Eddy,¹ Anthony L. Komaroff,⁹ W. Ian Lipkin^{1,2,10}

Variable	OR	95% CI	P
Age	0.953	0.926–0.981	0.001
Sex	0.669	0.296–1.512	0.334
IL-12p40	1.501	1.075–2.096	0.017
IL-12p70	0.783	0.650–0.942	0.010
IL-17A	0.988	0.866–1.127	0.857
IFN γ	104.777	6.975–1574.021	0.001
TNF α (TNFSF2)	0.866	0.765–0.980	0.023
sFasL	0.981	0.856–1.126	0.789
CCL11 (eotaxin)	0.966	0.929–1.004	0.075
CSF1 (M-CSF)	1.068	0.901–1.267	0.448
CSF2 (GM-CSF)	0.970	0.947–0.995	0.017
PDGFBB	0.998	0.994–1.002	0.370

Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness

Mady Hornig,^{1,2*} José G. Montoya,³ Nancy G. Klimas,⁴ Susan Levine,⁵ Donna Felsenstein,⁶ Lucinda Bateman,⁷ Daniel L. Peterson,⁸ C. Gunnar Gottschalk,⁸ Andrew F. Schultz,¹ Xiaoyu Che,¹ Meredith L. Eddy,¹ Anthony L. Komaroff,⁹ W. Ian Lipkin^{1,2,10}

Variable	OR	95% CI	P
Age	0.953	0.926–0.981	0.001
Sex	0.669	0.296–1.512	0.334
IL-12p40	1.501	1.075–2.096	0.017
IL-12p70	0.783	0.650–0.942	0.010
IL-17A	0.988	0.866–1.127	0.857
IFN γ	104.777	6.975–1574.021	0.001
TNF α (TNFSF2)	0.866	0.765–0.980	0.023
sFasL	0.981	0.856–1.126	0.789
CCL11 (eotaxin)	0.966	0.929–1.004	0.075
CSF1 (M-CSF)	1.068	0.901–1.267	0.448
CSF2 (GM-CSF)	0.970	0.947–0.995	0.017
PDGFBB	0.998	0.994–1.002	0.370

Hypothèse immunologique

Évènement initial : Infection, vaccination, intervention chir, accht, etc.

Stimulation du système immunitaire

Facteurs génétiques
Facteurs environnementaux
Stress

Réactivité à des antigènes ubiquitaires

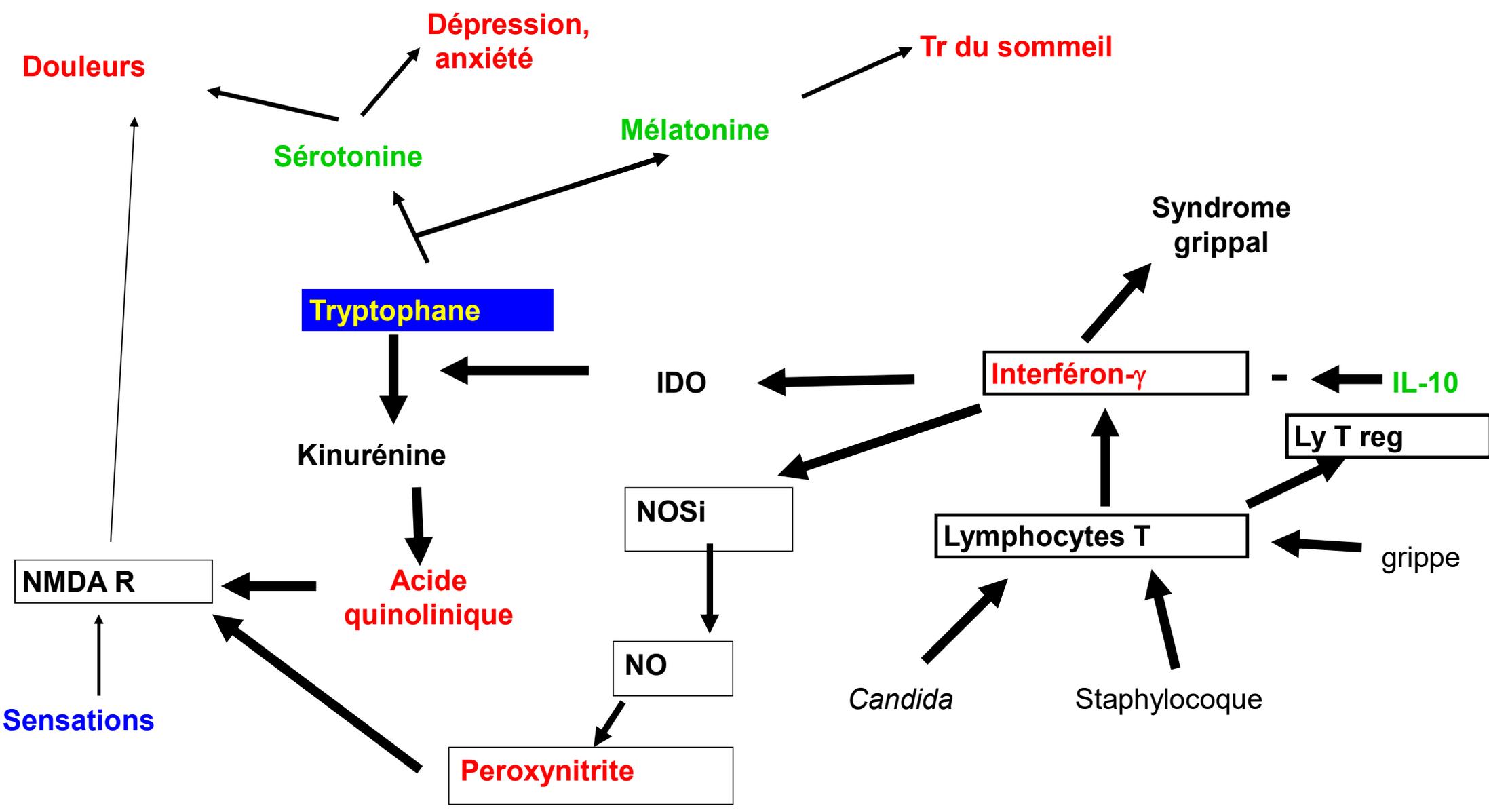
Facteurs génétiques
Facteurs environnementaux
Stress

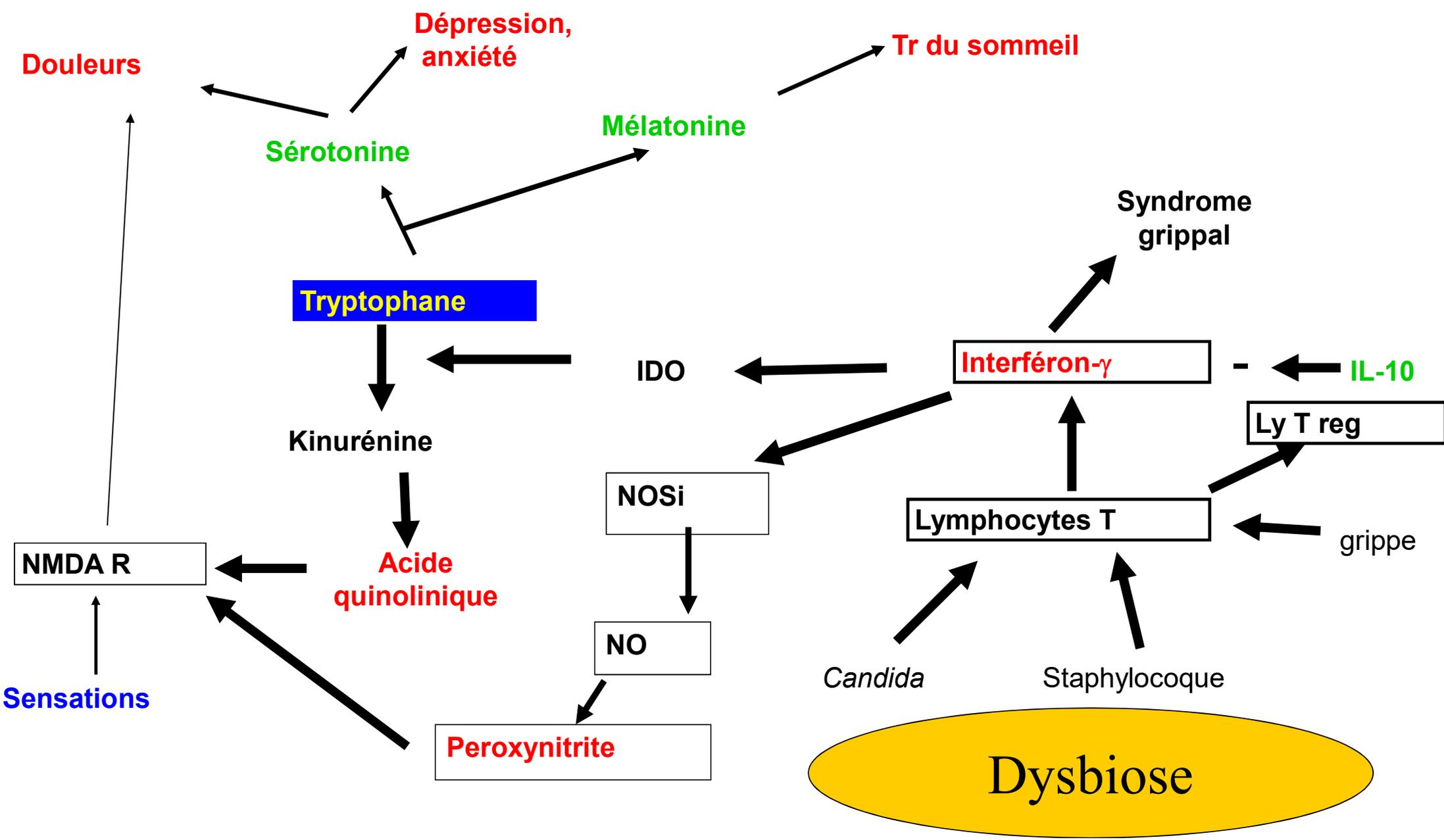
Persistance d'une hyperréactivité à des antigènes microbiens

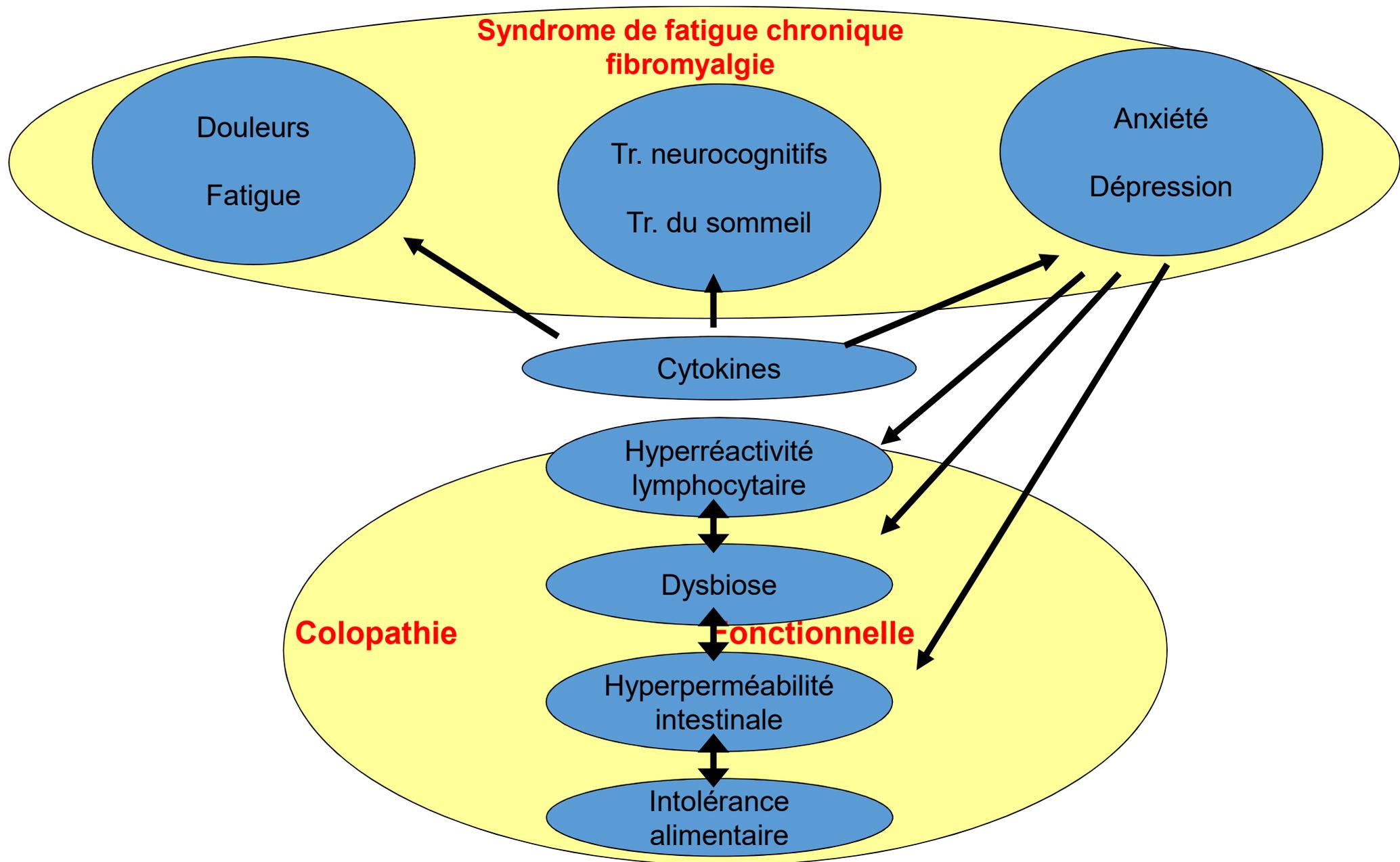
Présence des Ags microbiens

Production de cytokines

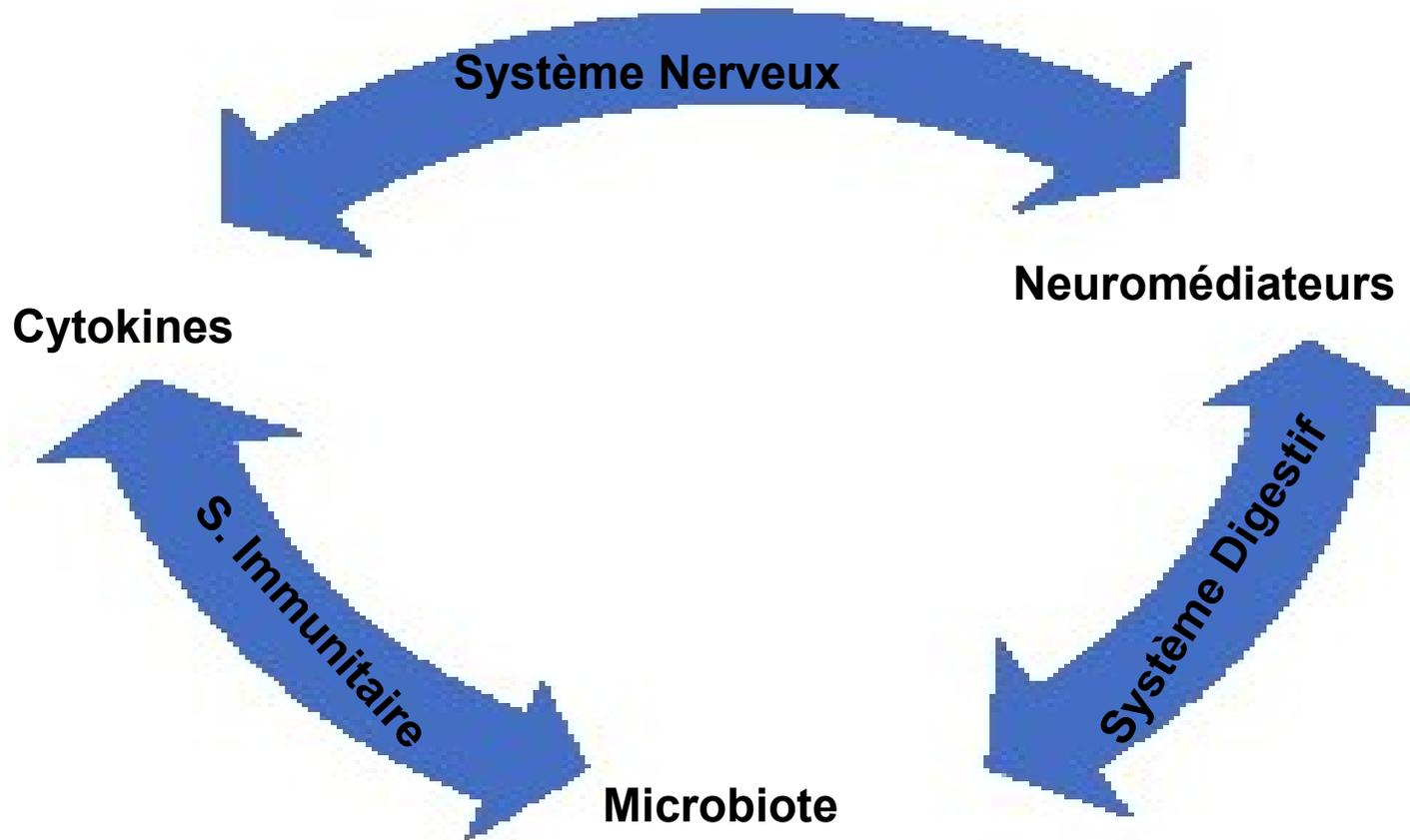
SFC et/ou Fibromyalgie +/- Colon irritable



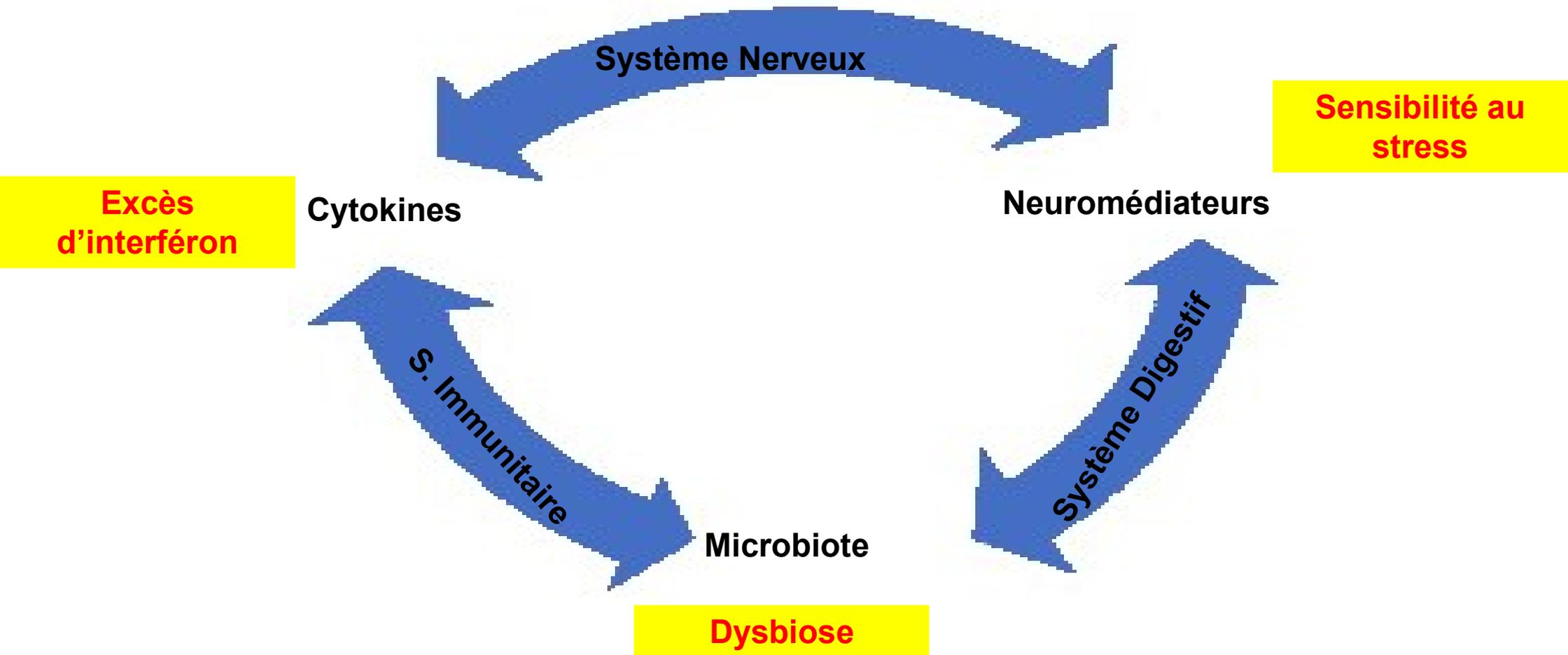




3 grands systèmes inter-dépendants

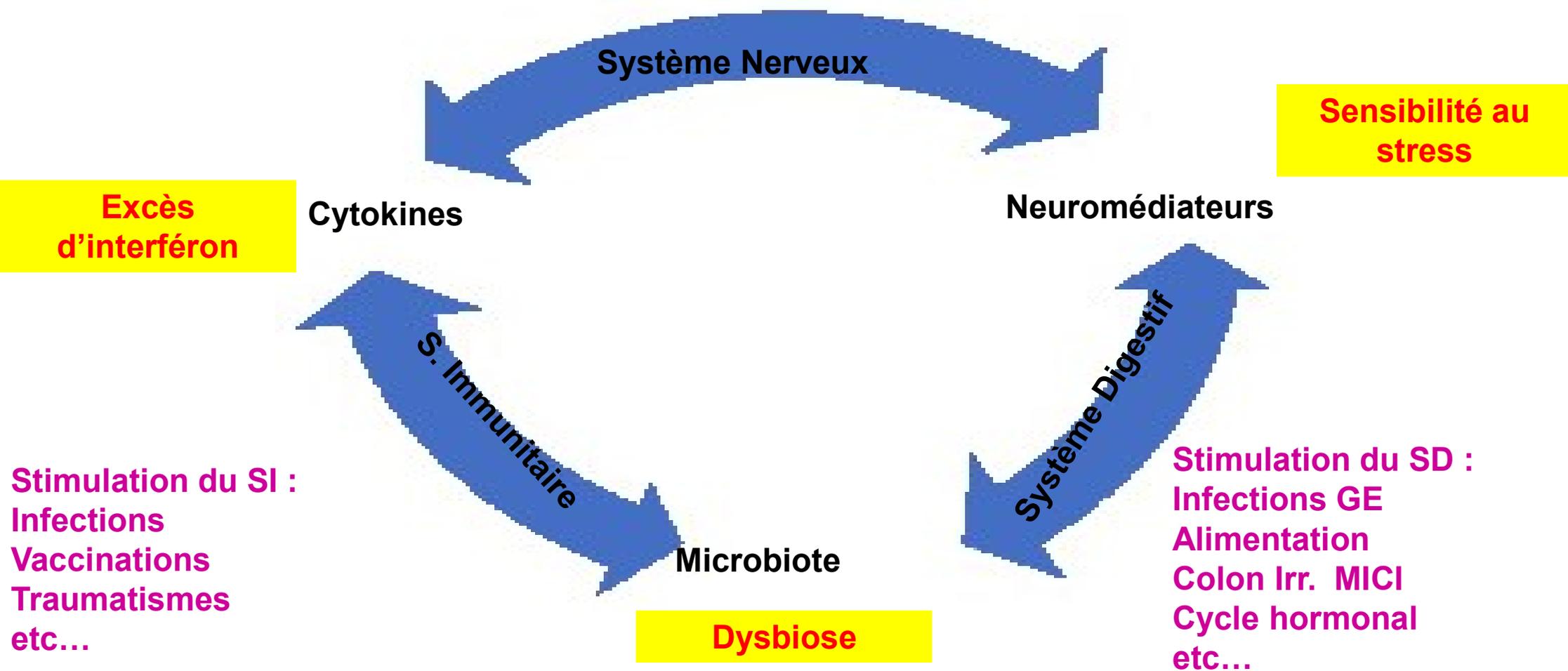


Cercle vicieux

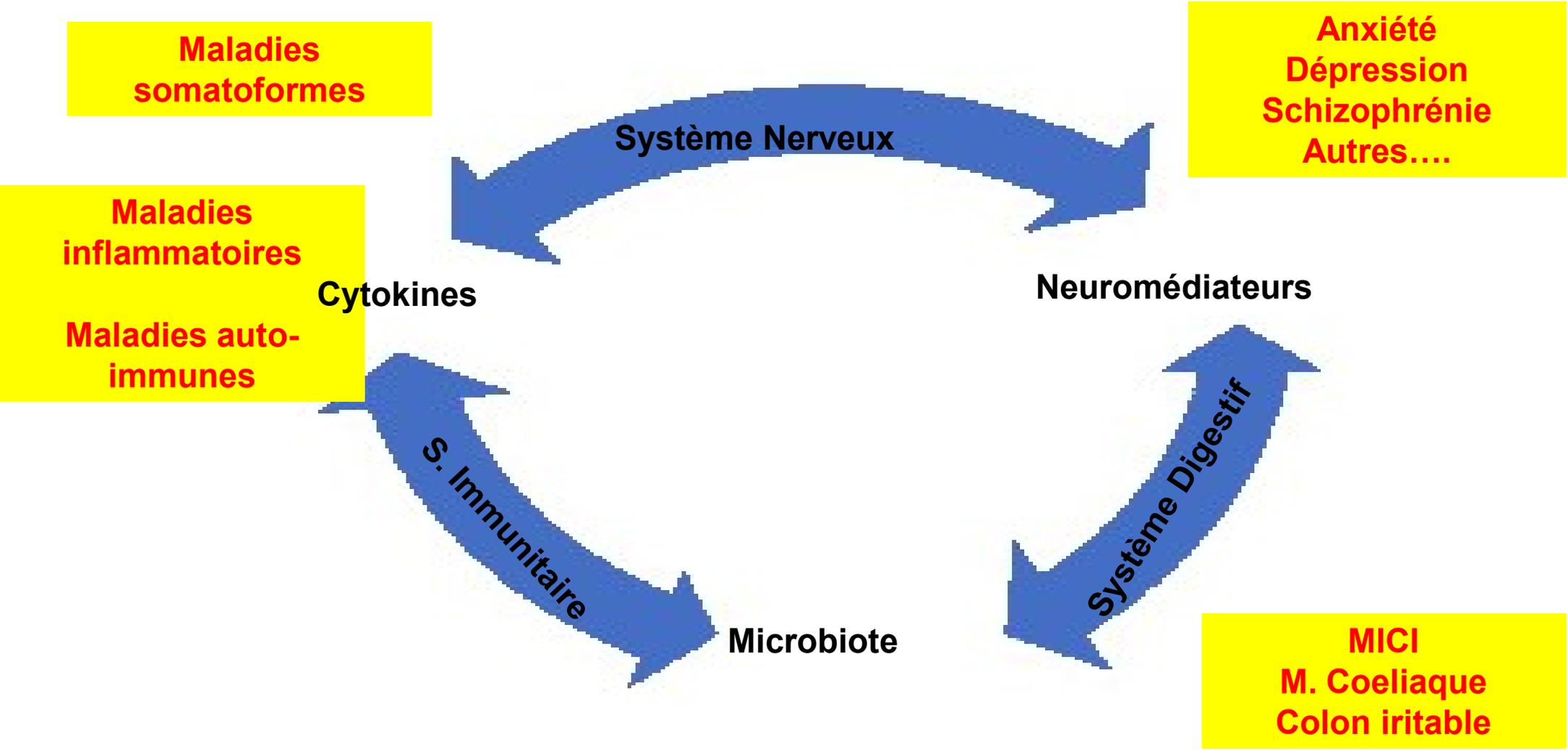


Entrées multiples dans le cercle

Stimulation du SNC : Fatigue, Stress, Burn-out, syndrome grippal etc..



Conséquences



Dysbiose et SFC

- Eukaryotes in the gut microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Mandarano AH, Giloteaux L, Keller BA, Levine SM, Hanson MR. PeerJ. 2018 Jan 22;6:e4282.
- Fecal metagenomic profiles in subgroups of patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Nagy-Szakal D, Williams BL, Mishra N, Che X, Lee B, Bateman L, Klimas NG, Komaroff AL, Levine S, Montoya JG, Peterson DL, Ramanan D, Jain K, Eddy ML, Hornig M, Lipkin WI. Microbiome. 2017 Apr 26;5(1):44
- A Role for the Intestinal Microbiota and Virome in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)? Navaneetharaja N, Griffiths V, Wileman T, Carding SR. J Clin Med. 2016 Jun 6;5(6).

Bases du traitement du SFC ou de la fibromyalgie

- Il doit essayer de prendre en compte les différents aspects de la maladie.
 - Le système digestif
 - le système immunitaire
 - le système nerveux central
- Basé sur des règles hygiéno-diététiques
- Aidé par certains médicaments utilisés avec discernement

Bases du traitement

- Agir sur les facteurs d'hyper-réactivité
- Moduler la réponse du système immunitaire
- Agir sur les conséquences de l'activation du SI

Traitement de la cause immunologique

- L'origine ou la cause de la persistance des symptômes sont partiellement liées à la réactivité anormale aux antigènes microbiens des muqueuses.
- Importance du traitement des troubles intestinaux.

Agir sur les facteurs d'hyper-réactivité lymphocytaire

- Diminuer la charge en *S. aureus*
 - Traiter tous les foyers infectieux (dents, sinus, peau, poumon, etc....)
 - Traiter un portage nasal de *S. aureus*
- Diminuer la charge en *C. albicans*
 - Mesures diététiques
 - Anti-fongiques
- Diminuer la charge en d'autres agents microbiens

Règles diététiques

- Évitez d'apporter des levures vivantes
- Évitez de nourrir des levures
 - Sucre
 - Hydrates de carbone du blé (froment, épeautre et kamut)
- Apporter de bonnes bactéries les « Probiotiques »

Évitez d'apporter des levures

- Dérivés laitiers non stérilisés (lait, beurre et fromages fermentés type bleus).
- Fruits et légumes “ abîmés ”, tomates trop mûres, melons, fruits séchés (raisins, dattes, figues.), bananes bien mûres... la charcuterie.
- Les médicaments à base de levures (Ultralevure ou Carbolevure), ainsi que les compléments alimentaires contenant de la levure de bière.
- Ne jamais consommer un produit déjà entamé même s'il a été stocké au réfrigérateur, utiliser largement le congélateur.

Évitez de nourrir des levures

- **Évitez les aliments riches en sucre et en farine de blé** (pâtes, pain, pizza, pâtisserie).
- Évitez les pâtisseries, les boissons sucrées : sodas, jus de fruits non pressés.
- Évitez aussi **aspartam** et **glutamate** de sodium (sucrette, édulcorants, sodas "light", certains médicaments) qui favorisent les douleurs de fibromyalgie.

Ce n'est pas un régime sans gluten

- Le seigle, l'orge ou l'avoine ne sont pas interdits sauf intolérance.
- Il faut éviter les sucres cachés du blé (froment, épeautre et kamut).
- Le gluten est une protéine qui n'est pas en cause dans l'intolérance aux levures.
- Attention à la présence de sucres dans les aliments sans gluten

Apporter de bonnes bactéries les « Probiotiques »

- 3 yaourts naturels ou biologiques par jour en changeant de marque (yaourts au lactobifidus ou casei, etc...)
- Probiotiques :
 - Bactivit confort (éviter le Bactivit Equilibre qui contient du saccharomyces)
 - Philaromal Multi
 - Immunodigest ou Immuno-10
 - Lactospectrum
 - Lactibiane Tolérance ou Référence ou CND
 - Prebio7
 - Ergyphilus
 - Maxiflore
 - Etc...
- Kéfir sans graines de kéfir (pb du Candida kefir)
- Prébiotiques avec modération car mal tolérés au début

Alimentation méditerranéenne (régime crétois)

- légumes et en fibres : **olive** céleri, navet, carotte, salsifis, aubergines, courgettes, concombre, tomate cuite, radis, choux, chou-fleur, brocolis, haricots verts, poireau, bettes, artichaut, poivron, salades, épinards, betteraves, potiron, oignon, **ail**, pommes de terre, marrons, châtaignes, légumineuses (lentilles, pois chiches, pois cassés, haricots secs, fèves). etc.... Jus de légumes bien sains
- Céréales : Quinoa, Sarrasin, Millet, Riz, Amarante, Tapioca, Manioc, Maïs, etc... sauf blé

Règles diététiques

- Ce n'est pas un régime amaigrissant qui ne doit pas normalement vous faire perdre de poids sauf en cas d'excès.
- Elles affament les levures mais pas le patient.
- La suppression des levures diminue souvent les fringales de sucres ou de farine que ressentent les patients

Anti-fongiques ou anti-bactériens naturels

- Ail, olive et huile d'olive, extraits de pépins de pamplemousse (EPP).
- Dose progressive : Il faut utiliser les EPP progressivement (3 x 1 goutte au début puis 3 x 3 etc... jusqu'à 3 x 15.) pour éviter une exacerbation des symptômes (R. d'Herxheimer) en début d'utilisation.
- Aromatothérapie si expertise
- Utilisation mesurée des antifongiques allopathiques (risque d'induction de résistance)

Diminuer la charge en d'autres agents microbiens

- Borréliose chronique
- Infections Mycoplasmes et Chlamydiae
- Autres (Babesia etc...)

- Nécessité de Dg de certitude

- Antibiothérapie prolongée ????

Immunomodulation

- Vaccination anti-staphylococcique (Zachrisson et al. Treatment with staphylococcus toxoid in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome--a randomised controlled trial. Eur J Pain. 2002;6(6):455-66.).
- Immunomodulation par des hautes dilutions essai en double aveugle en cours d'analyse qui montre un effet significatif positif ou négatif d'une dilution homéopathique
- Utilisation de la Silymarine (chardon-Marie) qui diminue in vitro l'activation des lymphocytes T et la production d'interféron- γ . Pas d'essai in vivo publié.
Expérience personnelle : amélioration de 50% des patients après correction de la dysbiose.

Agir sur les conséquences de l'activation du Système Immunitaire

- Renforcer les capacités anti-oxydantes
- Supprimer sources de NO (ex : tabac)
- Traiter les troubles du sommeil
- Traiter l'anxiété
- Traiter la dépression
- Traiter la fatigue musculaire
- Traiter la douleur
- Traiter la sensibilité au stress

Tt des troubles du sommeil

- Éliminer un syndrome d'apnées du sommeil
- Hygiène du sommeil
 - Horaire régulier : prendre le train du sommeil
 - Éviter les excitants après 16h
 - Éviter ordinateur, télévision, écrans le soir
 - Être bien couvert la nuit
- Endormisseurs : (zopiclone ?), tisane valériane, lait chaud, Éviter les benzodiazépines
- Avis des spécialistes du sommeil

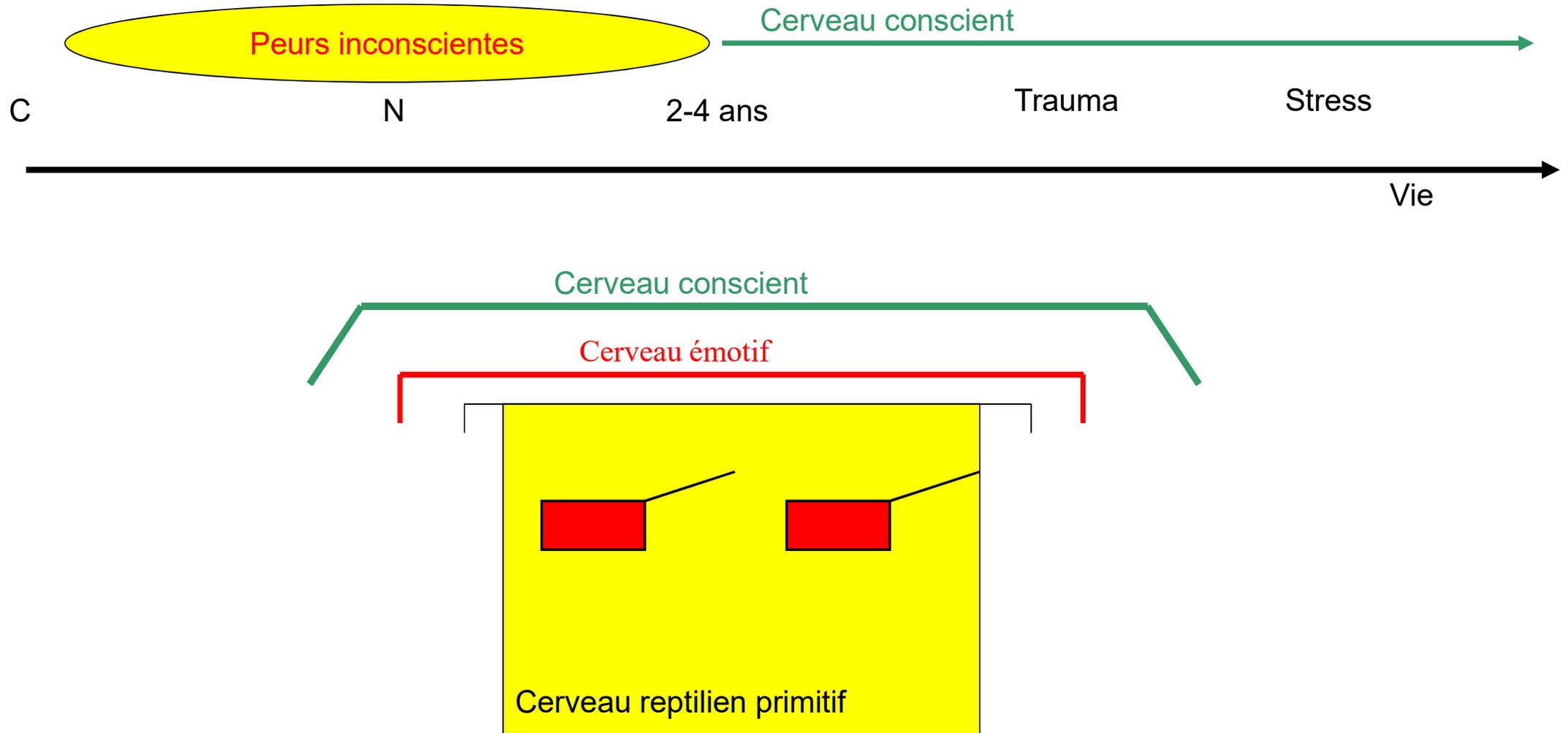


Tt de l'anxiété

- Apprendre à gérer le stress
- Benzodiazépines et anxiolytiques ???
- Préférer les antihistaminiques (Dichlorhydrate d'hydroxyzine)
- Hypnose Ericksonienne
- EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing =Mouvements oculaires de désensibilisation et de retraitement)/DMS (Désactivation Multi-Sensorielle)
- EFT (Techniques de libération émotionnelle)
- Désactivation d'angoisses profondes : Technique d'identification des peurs inconscientes : revécu sensoriel +++



Théorie de la boîte de Pandore



Tt de la dépression

- Noter 3 idées positives/jour
- Sûrement si dépression antérieure
- Parfois si dépression secondaire associée
- Adaptation des doses car sensibilité fréquente aux médicaments
- Thérapie cognitivo-comportementale



Traiter la fatigue

- Savoir se reposer avec modération
- Équilibre difficile entre repos et maintien d'une activité musculaire permettant le maintien d'une masse musculaire.
- Attention 3 jours de repos au lit = 3 mois d'entraînement.
- Activité physique quotidienne ajustée aux possibilités du jour.
- Faire ce qui est possible sans dépasser le seuil de fatigue = pacing des Anglo-saxons



Conservez une activité physique qui ne déclenche pas de douleurs intenses ou de fatigue excessive

- Marchez tous les jours une distance progressivement croissante, d'abord 5 à 10 minutes, les premiers jours puis augmentez de 1 à 5 minutes tous les jours jusqu'à marcher environ une heure par jour. Au cours de ces marches tranquilles, concentrez-vous sur votre respiration en effectuant de profondes inspirations et des expirations longues (1,5 à 2 fois le temps de l'inspiration) pour bien vider vos poumons. Il existe, en effet, fréquemment des troubles minimes de la ventilation chez les patients atteints de fatigue chronique. La respiration profonde améliore l'oxygénation (travail en aérobie), diminue l'acidité du muscle (acide lactique du travail en anaérobie), dénoue les tensions et diminue le stress.
- Ex. la marche afghane



Fatigue et médicaments

- Oligo-éléments vitamines ???
- Sylimarine Chardon Marie peut-être
- Stimulation des mitochondries
- Autres ??



Traiter la douleur

- C'est souvent le rôle des centre anti-douleurs, des algologues
- Antalgiques simples et morphiniques souvent peu efficaces
- Myorelaxants comme les benzodiazépines risque de dépendance retirés actuellement
- Antidépresseurs à faible dose efficace dans la fibromyalgie typique (amitriptyline, duloxetine, milnacipran), souvent décevants ou mal tolérés dans le SFC
- Kétamine qui bloque les récepteurs NMDA
- Neurontin Lyrica ???



Traiter la douleur

- Savoir utiliser les moyens physiques.
- La chaleur +++++
 - Se couvrir surtout la nuit
 - Bains chauds, sauna, sèche-cheveux
 - Bouillotte ou sac de noyaux de cerise
 - Cure thermaleParfois le froid (5% des patients)
- L'électrostimulation (Tens)
 - Pas toujours bien supportée



Traitement des troubles neuro-cognitifs

- Thérapie cognitivo-comportementale
- Apprendre à maîtriser le stress:
 - Training autogène
 - Yoga
 - Sophrologie
 - Tai chi, Qi qong
 - Rire
 - Relaxation
 - Techniques basées sur la maîtrise du souffle.



**DES TECHNIQUES
POUR NE PAS AVOIR
LA MÉMOIRE QUI FLANCHE**

NPO le Tt des Troubles respiratoires

- Apnées du sommeil
- Régularisation de toute surcharge pondérale
- Exercices respiratoires
- Prothèse nocturne endo-buccale
- Pression positive nocturne
- Médicaments éveilleurs



Traitement médicamenteux

- Antidépresseurs : amitriptyline
- Antalgiques et anti-inflammatoires
- Anxiolytiques et sédatifs :
 - ◆ Benzodiazépines à éviter
 - ◆ Zolpidem, Zopiclone, Alimémazine
- Suppléments vitaminiques et oligo-éléments
- Glutamate et aspartame à éviter

Questions polémiques

- Rôles des métaux lourds ?
 - Toxicité à forte dose
 - Rôle dans la bouche « effet pile électrique »
 - Chélation difficile en France, pas d'étude d'efficacité, risque de carence en minéraux
- Rôles d'infections bactériennes atypiques (borréliose, bartonella, mycoplasma, etc...)

Conclusion

- Le traitement doit prendre en compte les différentes dimensions de la fatigue et de ses causes
- L'équilibre des flores digestives est un impératif absolu à mon sens.
- Importance des règles hygiéno-diététiques qui doivent devenir des habitudes et non un régime.
- Intérêt de la recherche d'intolérance alimentaire dans les cas réfractaires.
- Techniques de gestion de l'anxiété.

Pour en savoir plus

DR GRÉGOIRE COZON

STOP
À LA
FATIGUE

MIEUX LA COMPRENDRE
POUR VIVRE MIEUX AU QUOTIDIEN

DUNOD

Florence Nightingale



- 12 mai 1820 - 13 août 1910
- Infirmière pendant la guerre de Crimée (1854-56)
- SFC/fibromyalgie après une brucellose chronique (fièvre criméenne).
- Fondatrice de la première école de soins infirmiers en 1860.

Merci de votre attention



http://www.futura-sciences.com/galerie_photos/showphoto.php/photo/452