Rapport hebdomadaire des maladies au Canada

ISSN 0382-232X

Date de publication: janvier 1991 Vol. 17S1F

Supplément

Compte rendu de l'atelier sur le SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE

Toronto (Ontario)
les 28 et 29 septembre 1989

Santé et Bien-être social Canada

Health and Welfare Canada

Canada

Compte rendu de l'atelier sur le

SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE

Toronto (Ontario)

les 28 et 29 septembre 1989

Health Canada
Departmental Library
RECEIVED
MAR 19 2003
BCL
Bibliothèque ministérielle
Santé Canada

Organisé par
le Laboratoire de lutte contre la maladie,
Protection de la santé,
Santé et Bien-être social Canada

Rédacteur : K. Rozee

Liste des participants

Dr D.V. Ablashi
National Institutes of Health
Building 37, Room 6B10
BETHESDA, Maryland
20892 USA

Dr Gerald Ahronheim
Département de microbiologie
Hôpital Ste-Justine
3175, chemin Côte Sainte-Catherine
MONTRÉAL (Québec)
H3T 1C5

Dr Robert G. Cooke
Clark Institute
250 College Street
11th Floor
TORONTO (Ontario)
M5T 1R8

Dr Byron M. Hyde
Président
La Fondation de recherche Nightingale
383 Danforth Avenue
OTTAWA (Ontario)
K2A 0E1

Dr Anil Jain
Association de
l'encéphalomyélite myalgique du Canada
121 Iona Street
OTTAWA (Ontario)
K1Y 3M1

Dr Jean Joncas
Laboratoire de virologie
Hôpital Ste-Justine
3175, chemin Côte Sainte-Catherine
MONTRÉAL (Québec)
H3T 1C5

Dr Anthony L. Komaroff
Division of General Medicine
Brigham & Women's Hospital
Harvard Medical School
BOSTON, Massachusetts 01225 USA

Dr Spencer H.S. Lee
Laboratoire de santé publique
Département de microbiologie
Laboratoire d'immunologie
5788 University Avenue
HALIFAX (Nouvelle-Écosse)
B3H 1V8

Dr Bernadette McLaughlin
Virologiste chef
Direction générale des services de laboratoire
Ministère de la Santé de l'Ontario
Boîte 9000, Terminal A
TORONTO (Ontario)
M5W 1R5

Dr José Menezes
Laboratoire d'immunovirologie
Hôpital Ste-Justine
3175, Côte Ste-Catherine
MONTRÉAL (Québec)
H3T 1C5

Dr Peter Middleton
Virology Section
Provincial Laboratory
B.C. Centre for Disease Control
828 West, 10th Avenue
VANCOUVER (Colombie-Britannique)
V5Z 1L8

Dr C. Anne Mildon
1849 Yonge Street
Suite 516
TORONTO (Ontario)
M4S 1Y2

Dr David T. Purtilo, Director
Departments of Pathology and Microbiology
University of Nebraska Medical Center
42nd Street and Dewey Avenue
OMAHA, Nebraska 68105-0165 USA

Dr E. Rossier
Laboratoire régional de virologie
Hôpital des enfants de l'Ontario de l'Est
401 Smyth Road
OTTAWA (Ontario)
K1H 8L1

Dr Ken Rozee
Bureau de microbiologie
Laboratoire de lutte contre la maladie
Santé et Bien-être Social Canada
OTTAWA (Ontario)
K1A 0L2

Dr Irving E. Salit
Associate Professor of Medicine
Toronto General Hospital
200 Elizabeth Street
Eaton Wing North G-219
TORONTO (Ontario)
M5G 2C4

Dr L.H. Sekla
Cadham Provincial Laboratory
P. O. Box 8450
WINNIPEG (Manitoba)

Table des matières

Page

Séance A — Caractéristiques cliniques et psychiatriques

1. **Allocution de bienvenue et avant-propos**
J.H. Joncas 1

2. **L'encéphalomyélite myalgique (syndrome de fatigue chronique) : une perspective historique**
B.M. Hyde 5

3. **La neuromyasthénie post-infectieuse (syndrome de fatigue chronique) : un résumé des études en cours**
I.E. Salit, S.E. Abbey, H. Moldofsky, M. Ichise, P.E. Garfinkel 11

4. **Le psychiatre et le syndrome de fatigue chronique**
R.G. Cooke 15

5. **Observations cliniques du syndrome de fatigue chronique**
C.A. Mildon 19

6 **Résumé — Séance A**
K. Rozee 23

Séance B — Possibilités étiologiques et thérapeutiques

7. **Syndromes de fatigue chronique : vue d'ensemble préliminaire**
A.L. Komaroff 25

8. **Infections doubles : le système immunitaire des patients atteints d'une infection chronique évolutive à virus d'Epstein-Barr imitant le syndrome de fatigue chronique**
D.T. Purtilo 33

9. **Herpèsvirus humain 6 (HHV6) et syndrome de fatigue chronique (SFC)**
D.V. Ablashi, C. Zompetta, C. Lease, S.F. Josephs, N. Balachandra, A.L. Komaroff, G.R.F. Kruger, B. Henry, J. Lukau, S.Z. Salahuddin 37

10. **Résumé — Séance B**
E. Salit 45

Séance C — Méthodes diagnostiques biologiques et autres

11. **Recherche d'un lien entre l'infection à virus d'Epstein-Barr et le syndrome de fatigue chronique**
J.H. Joncas 47

12. **Immunodysrégulation et syndrome de fatigue chronique**
K. Kundu, G.A. Ahronheim, J. Menezes 53

13. **Diagnostic du syndrome de fatigue chronique au laboratoire de virologie**
B. McLaughlin 57

14. **Résumé — Séance C**
K. Rozee 63

Séance D — Définition

15. **Définition du syndrome et diagnostic différentiel**
A.L. Komaroff et J.H. Joncas 65

Page

Séance E — Recommandations

16. **Recommandations sur les examens de laboratoire et le traitement symptomatique**
I.E. Salit et B. McLaughlin 69

Séance F — Orientation des recherches

17. **Orientation des recherches sur l'éttiologie du syndrome de fatigue chronique**
J. Menezes et D.V. Ablashi 73

Résumé de l'atelier

18. **Remarques générales et clôture**
K. Rozee 75

Annexe A

19. Définition de la dépression grave par l'American Psychiatric Association 77

Annexe B

20. Recommandations du présent atelier sur la définition de cas du syndrome de fatigue chronique et sur les examens utiles aux omnipraticiens ou pour des objectifs particuliers 79

Séance A
Caractéristiques cliniques et psychiatriques

1. Allocution de bienvenue et avant-propos

J. H. Joncas

Au nom du Laboratoire de lutte contre les maladies, je vous souhaite la bienvenue à cet atelier sur le syndrome de fatigue chronique (SFC). Notre réunion a pour objet de passer en revue nos connaissances concernant ce syndrome, de faire des recommandations sur son diagnostic et son traitement, et de considérer les directions que prendra désormais la recherche.

On a cru d'abord que le syndrome de fatigue chronique résultait d'une infection évolutive et prolongé à virus d'Epstein-Barr, qu'on appelait souvent mononucléose chronique. Par la suite, les soupçons ont porté sur d'autres virus, tel l'herpèsvirus humain 6 (HHV6), de sorte qu'on parle maintenant de syndrome post-infection virale.

Pour ma part, je commencerai par proposer l'hypothèse qu'au contraire, le SFC serait essentiellement un trouble métabolique entraînant secondairement la réactivation de plusieurs infections virales persistantes mais généralement latentes. D'un autre côté mais, selon moi, moins probablement, les troubles métaboliques seraient directement déclenchés par une infection ou une réactivation virale, un peu comme l'intolérance au lait par carence en disaccharidase intestinale succède à une gastro-entéropathie virale ou bactérienne. De toute façon, ces deux hypothèses ne s'excluent pas mutuellement, car un trouble métabolique primitif pourrait provoquer la réactivation d'une infection virale qui à son tour déclencherait de nouveaux troubles métaboliques ou une aggravation des mêmes. La principale raison pour laquelle je penche vers cette hypothèse est que les infections virales chroniques évolutives bien observées (comme celles à l'EBV, par exemple) ne se manifestent habituellement pas, d'après notre expérience, par une fatigue chronique. De plus, la lassitude excessive ou prolongée n'est généralement pas un symptôme prédominant de la plupart des infections virales persistantes ou chroniques, sauf pendant la convalescence d'hépatite, de mononucléose infectieuse et de grippe chez quelques malades (tableau 1). Et il est rare que ces syndromes de fatigue post-infection virale durent plus de quelques semaines ou quelques mois.

La plupart des manifestations cliniques du SFC et des troubles qui lui sont apparentés pourraient être provoqués par les catécholamines et les glucocorticoïdes qui sont libérés en raison des stress chroniques subis depuis plusieurs années par la grande majorité des sujets présentant un SFC (figure 1). Ces métabolites sont capables de

Tableau 1
Infections virales chroniques avec ou sans manifestations morbides chez l'homme

Virus	Cellules infectées	Maladies	Lassitude après la phase aiguë
hépatite B	hépatogytes, mononucléaires circulants, lympho T et B	hépatite chronique évolutive, hépatome malin, complexes immuns, vasculite	nulle ou brève
hépatite ni A ni B	hépatocytes évolutive	hépatite chronique	nulle ou brève
polyome JC	mononucléaires circulants, moelle osseuse, neurones, nérroglie	leuco-encéphalopathie multifocale progressive	
BK	tube rénal	prolifération, obstruction	
papillome	épithéliales	verrues	
adéno (groupe C)	lympho T, B, nuls; amygdales	bronchiolite dyspnéisante?	
herpès simple	lympho T, ganglions nerveux	éruption vésiculeuse, encéphalite	
varicelle zoster-	ganglions nerveux	zona, encéphalite	
cytomégalo	lympho, mono, rénales etc.	pneumonie, choriorétinite, hépatite, etc.	
Epstein-Barr	lympho B, épithélium buccal	lymphome B, pancytopénie, etc.	nulle ou de durée variable
poxvirus	épithéliales	molluscum contagiosum	
lymphotrope humain I	lympho T, B, nuls	leucémie T-lymphocytaire, paraparésie spastique tropicale	
lymphotrope humain III (VIH)	lympho T et B, mono	sida	
rubéole	lympho T et B	rubéole congénitale, panencéphalite	
rougeole	lympho T et B; mono	panencéphalite subaiguë sclérosante	
influenza A?	lympho, mono	Parkinson?	nulle ou brève
rabique?	s.n.c.	encéphalite différée (1 an)	
entéro?	muscle, pancréas	maladie évoquant une dermatomyosite; diabète juvénile?	
prions	s.n.c.	Kuru, Creutzfeld-Jacob	

Figure 1
Symptômes du SFC

Symptômes	Causes hypothétiques
Lassitude extrême Fatigue et malaise après effort – adynamie musculaire Céphalées Myalgies Difficultés de concentration Étourdissements Dépression – anxiété Paresthésies Arthralgie Sueurs nocturnes Toux chronique Pharyngite Fébricules Lymphadénopathie Mal de gorge récidivant	Stress chronique avec augmentation de production des catécholamines et glucocorticoïdes Production de cytokines et lymphokines en réponse aux infections réactivées
Autres manifestations observées Urticaire récidivante Crises d'anxiété Calopathie fonctionnelle Syndrome prémenstruel Infections à *candida albicans*	

Figure 2
Anomalies immunologiques dans le SFC

↑ NK
↑ Interféron
↑ IL2
↑ Lymphocytes b
↓ Gammaglobulines
Hypergamma partielle
↑ Rapport t4/t8
Anomalies rmn
↓ Diminution des IGA
Complexes immuns circulants
↑ Anticorps contre HHV6
↑ Anticorps contre EBV VCA, EA
Autres marqueurs d'infection virale prolongée (adéno...)

Infection virale réactivée des cellules lymphoïdes et nerveuses

réactiver des infections à herpèsvirus latentes *in vitro* aussi bien qu'*in vivo*[1,3,4,5]. Les infections à herpèsvirus aiguës ou réactivées rendent compte de beaucoup, sinon de la totalité, des anomalies immunologiques (figure 2) observées chez certains patients atteints de SFC[2,6,7,8,9]; lorsqu'ils se rétablissent, ces anomalies disparaissent. D'autre part, un grand nombre des symptômes du SFC (figure 1) pourraient être provoqués par des cytokines et des lymphokines produites en réaction à ces infections virales ou à leur réactivation. Ce serait le cas pour les céphalées, les fébricules, les myalgies et la lassitude, pour ne nommer que celles-ci. Enfin, il n'est pas exclu que la réactivation virale provoque certaines des anomalies neurologiques et immunologiques observées dans le SFC d'une façon plus objective : si les cellules des systèmes lymphoïde et nerveux sont parmi celles qui se prêtent le moins à la réplication virale, elles représentent des cibles de choix pour les infections latentes (Tableau 1)[10]. Il ne serait pas surprenant que la réactivation d'un virus à l'intérieur de ces cellules, en perturbant directement leurs fonctions spécialisées, donne naissance à certaines des caractéristiques cliniques et biologiques du SFC.

En résumé, le SFC serait l'expression active d'un trouble métabolique primitif sous-jacent relevant d'un stress chronique et entraînant la réactivation de virus latents; cette réactivation, à son tour, contribuerait à l'expression complète du syndrome. Par conséquent, les recherches ultérieures devraient porter sur les déficiences enzymatiques sous-jacentes en rapport avec le métabolisme des amines biologiques et des corticoïdes. On a souvent observé que les malades atteints du SFC présentent une tolérance réduite à l'alcool et aux médicaments, et qu'ils sont particulièrement portés aux manifestations allergiques, ce qui fait penser à la possibilité d'une carence sous-jacente d'une ou plusieurs enzymes intervenant dans la dégradation de ces substances ou de médiateurs des réactions allergiques comme l'histamine. Ou bien une insuffisance de la réponse des corticostéroïdienne endogène aux allergènes et aux intoxications expliquerait ces observations. Il serait intéressant d'orienter les recherches dans cette direction.

Références

1. Joncas JH, Monczak Y, Ghibu F, et coll. *Brief report: Killer cell defect and persistent immunological abnormalities following the acute phase of Epstein-Barr virus (EBV) mononucleosis in two patients with chronic active EBV infection.* J Med Virol 1989;28:110-17.
2. Leyritz M, Joncas JH. *The interaction of hydrocortisone, interferon and the Epstein-Barr virus in lymphoid cells.* Eur J Cancer 1978;14:1377-81.
3. Joncas JH. *Persistence, reactivation and cell transformation by human herpesviruses: herpes simplex types 1 and 2, cytomegalovirus, varicellazoster, and Epstein-Barr virus.* Can J Microbiol 1979;25:254-60.

4. Price RW. *6-Hydroxydopamine potentiates acute HSV infection of the superior cervical ganglion in mice.* Science 1979;205:518-20.

5. Openshaw H, et coll. *The role of immunity in latency and reactivation of herpes simplex viruses.* Dans: Nahmias HJ, et coll., éds. *Human herpes viruses.* New York: Elsevier, 1981:289-96.

6. Purtilo DT, Sakamoto K, Barnabei V, et coll. *Epstein-Barr virus-induced diseases in boys with the X-linked lymphoproliferative syndrome (XLP): update on studies of the registry.* Am J Med 1982;73:49-56.

7. Bertotto A, Gentili F, Vaccaro R. *Immunoregulatory T cells in varicella (C).* N Engl J Med 1982;307:1271-72.

8. Kaschka WP, Hilgers R, Skvaril F. *Humoral immune response in Epstein-Barr virus infections. I. Elevated serum concentration of the IgG1 subclass in infectious mononucleosis and nasopharyngeal carcinoma.* Clin Exp Immunol 1982;49:149.

9. Henle W. *Transient immunodeficiency during asymptomatic Epstein-Barr virus infection.* Pediatrics 1983;71:964-66.

10. Oldstone MBA. *Persistent viral infections.* Cell 1989;56:517-20.

2. *L'encéphalomyélite myalgique (syndrome de fatigue chronique) : une perspective historique*

B. M. Hyde

Introduction

Au cours des 45 dernières années, plusieurs théories virales ont été avancées pour tenter d'expliquer la cause de l'encéphalomyélite myalgique (EM). Voici les principales :

1. **Théorie de l'entérovirus unique :** l'encéphalomyélite myalgique ne serait provoquée que par un virus appartenant à l'un des groupes suivants : poliovirus[1], virus de Coxsackie[2], échovirus[3];
2. **Théorie de l'entérovirus multiple :** l'un quelconque des virus ci-dessus serait capable de provoquer l'encéphalomyélite myalgique[4];
3. **Théorie du précurseur[5] + entérovirus multiples :** il se produit une atteinte immunitaire initiale, de nature temporaire ou chronique, qui est suivie de l'infection causale par un des entérovirus. Cette atteinte immunitaire initiale peut être une infection du même groupe de virus, ou d'un groupe différent; elle peut être encore une atteinte non virale du système immunitaire;
4. **Théorie de l'herpèsvirus unique :** la maladie ne serait causée que par l'un des herpèsvirus suivants[6,7,8] :
   virus d'Epstein-Barr
   cytomégalovirus
   herpèsvirus humain 6 ou de la roséole infantile (HHV6)
   virus d'Inoue-Melnick
   virus zostérien ou de la varicelle;
5. **Théorie des herpèsvirus multiple :** l'un quelconque des herpèsvirus précédents serait capable de provoquer l'encéphalomyélite myalgique;
6. **Théorie des rétrovirus[9,10] :** un rétrovirus différent du virus du syndrome d'immunodéficience acquise (sida), mais d'action comparable, provoquerait l'encéphalomyélite myalgique.
7. **Théorie du précurseur commun** (voir présentation 9) : il existe un précurseur commun au sida et à l'encéphalomyélite myalgique qui peut être HHV6, un autre virus ou un germe d'apparence virale encore inconnu.

C'est la troisième théorie qu'utilise la Fondation de recherche Nightingale comme hypothèse de travail. Certains éléments subjectifs laissent à penser qu'on ne finance pas assez d'études virales d'importance significative dans le domaine de l'encéphalomyélite myalgique, ce qui expliquerait en partie pourquoi les informations dont on dispose dans ce domaine sont ambiguës.

Dans notre article, nous ferons l'historique des maladies analogues à l'EM et décrirons le rôle probable des entérovirus (dont font partie les poliovirus) dans l'étiologie de l'EM.

Historique

L'encéphalomyélite myalgique a des origines anciennes. En 1900 avant J.-C., on a décrit un complexe morbide qui pourrait être le sien. Cette description nous est parvenue sous la forme d'un fragment de papyrus partiellement conservé, mais il est évident que le texte a des origines considérablement plus anciennes. Une copie complète de l'information existe dans le papyrus Ebers, daté approximativement de l'année 1400 avant J.-C.[11]. La mythologie de l'encéphalomyélite myalgique a été en grande partie incorporée dans la médecine occidentale à l'époque d'Hyppocrate, au quatrième siècle avant J.-C. Elle a été reprise plus tard par Galien au deuxième siècle après J.-C. Au fait, Galien a été l'un des premiers à suggérer que le complexe morbide aujourd'hui connu sous le nom d'encéphalomyélite myalgique est relié à une maladie physique et non à l'hystérie. On ne l'a pas suivi.

Pendant la plus grande partie des 2000 années suivantes, très peu de médecins ont pensé que l'encéphalomyélite myalgique, non plus qu'aucune autre maladie, pouvait avoir une cause infectieuse. S'il est vrai que la théorie de l'infection avait été mise de l'avant par les atomistes, on ne l'avait jamais sérieusement soutenue. La mythologie égyptienne de l'antiquité, d'après laquelle une maladie inexpliquée est simplement due à Dieu ou à l'hystérie, n'a jamais complètement disparu; elle s'est simplement revêtue de la terminologie pseudoscientifique moderne du moment et a survécu, malgré quelques rares critiques, pendant une grande partie des 2000 dernières années.

La première épidémie de ce qui semble avoir été une encéphalomyélite myalgique ayant sévi dans un pays de langue anglaise est venue de Hollande et a frappé la Grande-Bretagne à l'époque du roi Henri VIII[12]. En fait, une des femmes de ce dernier, Anne Boleyn, tomba malade pendant l'épidémie, qui fut alors appelée «English Sweats»[13]. Mais les textes médicaux étaient alors rarement rédigés dans un langage clair; aussi ne pourons-nous être certains de ce dont ils parlent. Les imprécisions disparurent dans les années 1650 lorsque Thomas Sydenham, l'«Hippocrate anglais», décrivit ce que j'appelle ici encéphalomyélite myalgique. À cette époque, bien entendu, on lui donnait plusieurs noms. Certains médecins l'appelaient «rhumatisme musculaire», tandis que pour le public c'était simplement «la maladie anglaise»[13]. Un des remèdes de Sydenham contre les douleurs musculaires de l'EM était le *baume de Galaad*. C'est probablement la première médication symptomatique qui ait eu quelque succès dans le traitement de cette maladie. Permettez-moi de vous décrire la façon dont on concoctait la première ordonnance anglaise contre elle :

> Sur un feu modéré, mélangez une livre de la meilleure cire d'abeille avec une quantité égale de vin des Canaries. Ajoutez de la meilleure huile d'olive et une demi-livre de térébenthine de Venise lavée jusqu'au blanc dans de l'eau de rose. Faites évaporer le vin en faisant bouillir la mixture sur un feu modéré. Retirez du feu et ajoutez deux onces de bois de santal rouge finement pulvérisé. Agitez jusqu'à refroidissement complet[13].

Voilà pourquoi les Britanniques ont dû devenir une nation de navigateurs!

Ce baume exotique servant à des applications externes aidait non seulement à soulager les douleurs musculaires, mais aussi, sans aucun doute, à améliorer bien des parfums corporels.

En 1854, Florence Nightingale, une personne très active qui organise les services sanitaires en campagne de l'armée britannique, est victime d'une maladie infectieuse en Crimée. Elle retrouve brièvement la santé, puis retombe malade. Jusque-là, à 35 ans, c'était une femme capable d'un travail extraordinaire; elle se dépense depuis des années avec une ardeur qui aurait épuisé les forces du général le plus endurci. Elle devient chroniquement affligée de douleurs thoraciques et de céphalées; ses muscles se fatiguent vite; cet état durera jusqu'à sa soixantième année. Elle a également des douleurs dorsales persistantes. Elle consulte de nombreux cardiologues, sans qu'aucun puisse trouver la moindre trace de maladie cardiaque, non plus que de toute autre maladie reconnue. Elle est capable de faire une courte marche, souvent interrompue, dans le jardin de sa maison, mais ne peut parcourir une distance appréciable et doit donc souvent se faire transporter. Elle est incapable de se concentrer quand plusieurs personnes lui parlent en même temps, si bien qu'elle n'en reçoit qu'une ou deux à la fois. Et pourtant, isolée physiquement du monde, obligée de garder la chambre ou de rester au lit, elle réussit à réorganiser les hôpitaux et les services sanitaires de la Grande-Bretagne, mettant de l'avant ses conceptions architecturales des hôpitaux britanniques, à fonder une école d'infirmières, à organiser les services de campagne de l'armée prussienne et le système d'égouts de Calcutta. Nous avons donné à notre fondation le nom de Florence Nightingale, car il est extrêmement probable qu'elle a souffert soit de l'encéphalomyélite myalgique, soit d'une maladie qui ne peut en être différenciée[14].

En 1856, en Islande, Finsen[15] observait une épidémie de rhumatisme musculaire et de douleurs thoraciques. Il s'agissait probablement de la première épidémie enregistrée d'infection à virus de Coxsackie, appelée plus tard maladie de Bornholm. C'est un des précurseurs de l'encéphalomyélite myalgique. La même épidémie s'est répétée de façon plus grave en Islande, dans le district d'Ofjord, en 1865[15].

Pendant la Guerre de Sécession américaine, l'encéphalomyélite myalgique refait surface sous le nom de «maladie des soldats». Le neurologue en chef des forces de l'Union, Silas Weir Mitchell, publie un livre sur cette maladie. Il y est surtout question de traitement; on propose le repos complet au lit et la suralimentation pendant plusieurs mois[16].

Les années de la paralysie, 1881-1955

En dépit des travaux de Jenner sur la variole et d'autres travaux scientifiques importants, jusqu'en 1880, environ, très peu de médecins avaient adopté les notions de maladie infectieuse et de microbes pathogènes. En 1881, quand survint la première épidémie enregistrée de poliomyélite paralytique, les choses ont complètement changé. C'est au nord de la Suède que se produisit cette épidémie de 18 cas[17]. Presque simultanément, une autre petite épidémie de cinq cas fit son apparition en Norvège. En 1885, c'est 13 cas qui apparurent dans le midi de la France. En 1890[18], quand une épidémie de 44 cas de poliomyélite frappe la ville de Stockholm, la poliomyélite paralytique a déjà atteint des proportions épidémiques jusqu'en Californie. C'est en Suède, en 1905, que Wickman[19] décrit la première des épidémies colossales qui devaient survenir. Dans cette première macro-épidémie, 1031 cas sont enregistrés à Stockholm; au même moment, une épidémie semblable atteint la Norvège.

Fermant les yeux et les oreilles au flot croissant d'informations indiquant que la poliomyélite était due à un processus infectieux, Déjerine[20], en France, continuait en 1901 à soutenir que la poliomyélite paralytique résulte d'une prédisposition psychologique. C'est le même point de vue que proposent certains médecins, de nos jours, quand on leur parle d'encéphalomyélite myalgique.

En 1913[17], Wickman commençait déjà à décrire la première forme fruste de poliomyélite paralytique. Certains patients ressentaient un affaiblissement musculaire et une atteinte sensorielle ne parvenant pas jusqu'à la paralysie typique de la poliomyélite; on parlait à leur sujet d'une forme abortive de poliomyélite. On notait également des cas de poliomyélite récidivante. À ces cas ne tardèrent pas à s'ajouter des poliomyélites postérieures ou sensorielles dans lesquelles les malades ressentaient à la fois des douleurs et une faiblesse au niveau des muscles, mais sans paralysie.

Ce n'est que lorsqu'une épidémie de poliomyélite de grande envergure dévasta la Californie au cours de l'été 1934[1] que l'encéphalomyélite myalgique fut reconnue réellement comme une maladie épidémique distincte. Pendant cette épidémie de poliomyélite, une autre forme différente d'épidémie se produisit parmi le personnel du *Los Angeles County General Hospital*. Aucun décès ne fut observé, mais au moins 198 cas se produisirent parmi les infirmières, les médecins, les conducteurs d'ambulance et autres membres du personnel paramédical.

Il est important de noter que l'épidémie de 1934 se produisit dans le cadre d'une épidémie plus importante en Californie au cours de laquelle 1301 cas de poliomyélite paralytique furent hospitalisés dans le seul hôpital surnommé. Mais les 198 autres malades qui se présentèrent à l'examen et chez qui on ne posa pas ce diagnostic, quelle maladie avaient-ils donc? Il est tout à fait probable que beaucoup d'entre eux avaient en encéphalomyélite myalgique, mais à un moment où l'on avait à soigner 1301 malades paralysés, dont certains étaient mourants, le patient atteint d'encéphalomyélite myalgique aurait été à juste titre classé comme sans importance. C'est probablement pour cette raison que les cas d'encéphalomyélite myalgique furent enregistrés surtout chez les médecins et les infirmières qui, en raison de leur proximité, ne pouvaient passer inaperçus.

L'enquête effectuée sur cette épidémie de 1934 par l'*Assistant Surgeon* des services de la santé publique des États-Unis, le Dr A.G. Gilliam, n'a été publiée que quatre ans après l'événement, soit en 1938. Le Dr Leake, directeur médical des services de santé publique des États-Unis tint à faire remarquer dans l'avant-propos du numéro 40 de *Public health Bulletin* qu'«aucun de ces cas ne représente une poliomyélite certaine». Le rapport a

cependant été publié par Gillian sous le titre *An epidemic diagnosed as poliomyelitis.*

Si l'on sait beaucoup de choses sur l'épidémie elle-même, on ne sait pas très bien ce qui est arrivé aux 198 médecins et infirmières qui ont été atteints. Même si, 54 ans après, j'ai pu retrouver certains des médecins survivants, je n'ai pu entrer en contact avec aucune des infirmières, dont quelques-unes doivent être encore en vie. Une des raisons pour lesquelles rien n'a été publié sur le suivi de cette enquête, c'est que les 198 membres du personnel ont poursuivi l'hôpital en justice, pour traiter finalement pour une somme de six millions de dollars en 1939. À cette époque, une telle somme divisée parmi les membres du groupe aurait suffi à acheter à chacun d'eux trois maisons dans le plus beau quartier de Los Angeles. La condition absolue pour recevoir l'indemnité était de ne faire aucune publicité à l'épidémie.

Le travail de Gilliam[1] fait apparaître que dans la plupart des cas, ces soignants ont été atteints d'encéphalomyélite myalgique après avoir reçu une injection prophylactique d'immunoglobuline préparée à partir du sérum des personnes qui étaient tombées malades pendant l'épidémie. S'agit-il du premier cas enregistré de transmission clinique de l'encéphalomyélite myalgique? Dans la plupart des cas, ces professionnels de la santé ne se sont jamais rétablis complètement.

Les symptômes de cette épidémie sont typiques de l'encéphalomyélite myalgique : adynamie musculaire à rechutes, syndromes douloureux inhabituels, modification de la personnalité, perte de mémoire, aphasie. Bien qu'étant tous jeunes à l'époque, la plupart des médecins n'ont jamais repris leur travail complètement. Quant aux infirmières, elles avaient toutes été taxées d'hystérie. Plus tard, en 1968, Marinacci écrira, non sans une pointe d'ironie, que **toutes** les infirmières atteintes par l'épidémie de 1934 avaient été hystérectomisées dans le but de traiter leur hystérie, mais que la chirurgie n'avait amené aucun résultat positif[21]. Cette maladie épidémique, soigneusement décrite alors pour la première fois, reçut le nom de poliomyélite atypique.

Jusqu'en 1955, quand fut introduite la vaccination systématique contre la poliomyélite, un grand nombre, si ce n'est la plupart, des épidémies d'encéphalomyélite myalgique se produisaient en même temps que des épidémies de poliomyélite paralytique ou à la suite. Après cette date, la poliomyélite paralytique disparut, mais l'encéphalomyélite myalgique persista.

Et la nature elle-même de l'encéphalomyélite myalgique se modifia. Quand vous examinez un grand nombre des patients atteints d'encéphalomyélite myalgique au cours des années précédant 1955, comme je l'ai fait moi-même, il est facile d'observer qu'un grand nombre d'entre eux sont paralysés et en fauteuils roulants. Mais quand vous examinez des patients des années qui ont suivi 1955, on observe de façon courante un déficit de la force musculaire, mais la paralysie est totalement absente. Cet aspect paralytique de l'encéphalomyélite myalgique a été décrit pour la dernière fois par Acheson[22], dont la revue générale des données concernant cette maladie est du plus grand intérêt. Il décrit une maladie épidémique identique à l'EM actuelle, à une seule exception près : aujourd'hui, dans le monde occidental, on n'y observe pas un seul cas de paralysie. Il est clair que l'introduction de la vaccination antipolio a eu un effet remarquable : elle prévient la paralysie chez les patients atteints d'EM; on ne trouve pas non plus de décès parmi eux. Le tout nous fait penser nettement à un rapport viral entre EM et poliomyélite.

L'épidémie d'EM qui s'était déclarée en 1936 dans le Wisconsin avait pris naissance quand une religieuse étudiante retourna de Brooklyn à son école cloîtrée[22]. À Brooklyn, son amie fut atteinte d'une poliomyélite en même temps qu'elle-même tombait malade d'EM. Il semble que la novice de Brooklyn fût la source de l'épidémie qui s'ensuivit dans son dortoir. Jusqu'en 1942, trois épidémies d'EM survenues en Suisse ont été attribuées à une forme abortive de poliomyélite[23]. En Islande, l'épidémie de 1948 commença sous la forme d'une poliomyélite[24,25] et finit comme une importante épidémie d'EM, atteignant 1116 patients. À Adélaide, dans le sud de l'Australie, l'épidémie qui s'est déroulée sans interruption de 1949 à 1951[26,27,28,29] a coïncidé avec une épidémie de poliomyélite paralytique. L'épidémie d'EM qui s'est déclarée en 1951 dans le nord de l'état de New-York et qui a été décrite par le Dr White de l'université Queen de Kingston[30] a aussi coïncidé avec une telle épidémie. En 1953, l'épidémie d'EM survenue à Copenhague (Danemark)[31,32] et celle de Coventry (G.-B.)[33] étaient reliées à la poliomyélite, comme le fut l'épidémie du Royal Free[34]. On appelait aussi l'EM «maladie de Coventry», et c'est sous ce nom qu'on en fit le diagnostic chez les patients atteints d'EM à Pittsfield (Massachusetts)[35]. Dans cette ville, en 1956, on assistait à double épidémie EM-poliomyélite. Il semble qu'elle ait débuté quand un aviateur américain revint d'Islande souffrant de poliomyélite paralytique. Son arrivée à Pittsfield marqua le début de l'épidémie mixte.

Cette association polio-EM est tellement constante qu'il devient fastidieux d'en rapporter les événements. Les patients atteints de symptômes d'EM étaient généralement abandonnés et oubliés dans le tourbillon de l'épidémie. Médecins et infirmières n'avaient absolument pas le temps de s'en occuper car ils étaient généralement épuisés d'avoir à soigner un nombre considérable de patients mourants ou paralysés.

La théorie du poliovirus responsable de l'EM est également abandonnée

Après 1955, époque de l'introduction de la vaccination antipoliomyélitique systématique, on cessa d'observer des cas de poliomyélite paralytique et d'EM paralytique, mais les EM non paralytiques continuèrent de sévir. Du fait que la poliomyélite n'existait plus comme problème important de santé publique dans les zones tempérées, il n'était que normal de conclure que la continuation de l'EM devait être due à un autre virus ou groupe de virus. Cette conception était, bien entendu, basée sur les théories de la vaccination antipolio.

Ces théories forment le cadre de toute notre façon de comprendre la poliomyélite et expliquent pourquoi les chercheurs s'intéressant à l'EM ont abandonné la théorie de la polio considérée comme cause de la maladie. Pendant 35 ans, ils ont recherché une autre cause. Jusqu'à maintenant, leur échec est certain. Avant de passer à

l'examen d'autres causes possibles, jetons encore un coup d'oeil sur l'étiologie de la poliomyélite.

La poliomyélite est causée par des lésions des cellules de la corne antérieure de la moelle, qui vont souvent jusqu'à la nécrose. Dans certains cas de poliomyélite, des neurones du bulbe rachidien sont également attaqués. Ces cellules «motrices» ont pour rôle de stimuler les muscles et d'assurer leur fonctionnement normal. La mort des cellules de la corne antérieure de la moelle interrompt l'innervation du muscle; celui-ci «meurt». Mais pour quelle raison les cellules de la corne antérieure et celles de la partie inférieure du tronc cérébral sont-elles lésées ou détruites de façon sélective dans la poliomyélite? C'est qu'elles possèdent des récepteurs spécifiques du virus de la poliomyélite paralytique.

Il se peut que l'efficacité de la vaccination antipoliomyélitique ne repose pas seulement sur l'augmentation de la production des anticorps aux poliovirus capables de provoquer la poliomyélite paralytique, mais aussi par un blocage sélectif des récepteurs de la corne antérieure et autres neurones moteurs par des souches vaccinales de poliovirus non virulent.

En août 1989, la Fondation de recherche Nightingale recevait un coup de téléphone du Laboratoire provincial de virologie. Une de nos patientes montrait un titre dangereusement croissant de réponse au poliovirus 3. «Est-elle à l'hôpital? Est-elle paralysée?» «Non», répondis-je, «elle a simplement l'EM.» Elle se trouvait être une des rares personnes atteintes d'EM pour qui nous puissions dire exactement quel était le virus qui avait causé leur maladie.

À la Fondation de recherche Nightingale, nous pensons, comme Albert Sabin, qu'un grand nombre des entérovirus provoquent la «poliomyélite» paralytique. Nous pensons également que beaucoup des entérovirus provoquent l'EM. C'est un fait qu'aujourd'hui, comme pendant la période qui a suivi les années 1955, la plupart des personnes souffrant d'EM n'ont pas des occupations hautes en stress, comme la presse populaire le suggère fréquemment, mais sont des enseignants, des infirmières, des médecins et autres travailleurs de la santé. Ce groupe représente les personnes qui sont en contact le plus étroit avec les maladies infectieuses et qui sont le plus fréquemment vaccinées. Jusqu'en 1955, l'EM reconnue était nettement reliée à la poliomyélite. Un grand nombre des syndromes survenant pendant les épidémies de poliomyélite portent maintenant l'appellation EM. Dans le passé, nous avions l'habitude de voir là des formes abortives de polio, des polios atypiques ou dites postérieures. Les virus qui causent la poliomyélite paralytique sont certains de ceux-là mêmes qui causent l'EM. Mais ces entérovirus capables de causer les paralysies se fixent à plus d'un seul jeu de récepteurs tissulaires. Ces autres récepteurs se trouvent dans des cellules différentes du cerveau et de la moelle épinière, ainsi que dans d'autres régions de l'organisme. Les symptômes décrits par les patients atteints d'EM sont dus à des atteintes touchant ces autres cellules.

En Amérique du Nord, certaines observations subjectives tendraient à indiquer qu'une partie très faible du budget global consacré à la recherche virale s'applique à la recherche sur les entérovirus. Sans appui valable, nous nous trouvons au bord du gouffre, le désastre nous guette. Pour les nombreuses personnes qui sont atteintes d'EM, il est déjà là, et bien peu de gens les écoutent.

Références

1. Gilliam AG. *Epidemiological study of an epidemic, diagnosed as poliomyelitis occurring among the personnel of the Los Angeles County General Hospital during the summer of 1934.* United States Public Health Bulletin No. 240, April 1938:1-90.
2. Calder BD, Warnock PJ. *Coxsackie B infection in a Scottish general practice.* J R Coll Gen Pract 1984;34:15-19.
3. Lyle WH. *An outbreak of disease believed to have been caused by Echo 9 virus.* Ann Intern Med 1959;51:248-69.
4. Behan PO, Behan WMH. *Post viral fatigue syndrome, a review.* CRC Reviews. Cleveland, Ohio: CRC Press, 1988.
5. Hyde B. The Nightingale Research Foundation Journal 1989;1:16-17.
6. Jones JF, Ray CG, Minnich LL, Hicks MJ, Kibler R, Lucas DO. *Evidence for active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illnesses: elevated anti-early antigen antibodies.* Ann Intern Med 1985;102:1-7.
7. Tosato G Straus S, Henle W, Pike SE, Blaese RM. *Characteristic T cell dysfunction in patients with chronic active Epstein-Barr virus infection (chronic infectious mononucleosis).* J Immunol 1985;134:3082-88.
8. Straus SE, Tosato G, Armstrong G, et coll. *Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection.* Ann Intern Med 1985;102:7-16.
9. Young AJ. *A profile of mononuclear lymphoid cells in patients with chronic fatigue syndrome.* University of Otago Medical School, NZ, 1989.
10. Ablashi D. *Reverse transcriptase recovered in two children with chronic fatigue syndrome.* Présenté au Great Lakes Midwest CFS Conference, October 21-22, 1989.
11. *The Papyrus Ebers: the greatest Egyptian medical document.* Traduit par B. Ebbell. Copenhagen: Levin & Munksgaard 1937:108-13.
12. Sylvest E. History of epidemics, 1933.
13. Sydenham/Greenhill T. *The works of Thomas Sydenham.* Greenhill translation, bk1,1848.
14. Cook ET. *Life of Florence Nightingale.* Vols 1 & 2. MacMillan, 1913.
15. Finsen J. *Uagttagekser angaaende Sygdomsforholdene i Island.* Copenhagen, 1874:145.
16. Mitchell SW. *Fat and blood.* J.B. Lippincott, 1877.
17. Wickman I. *Acute poliomyelitis.* J Nerv Ment Dis 1913:3.
18. Medin O. *Uber eine epidemie von spinaler kinderlahmung.* Verhandl. d. x. Internat. Kongr. Berlin 1890.
19. Wickman I. *Studien uber poliomyelitis acuta, Arb a.d.* Path Inst d. Universitat Helsingfors. 1, 1905.

20. Déjerine JJ. *Séminologie du système nerveux*. Dans: *Traité de la pathologie generale*. Paris: Bouchard, 1901.

21. Marinacci A. *Applied electromyography.* Philadelphia: Lea & Febige, 1968:91.

22. Acheson ED. *The clinical syndrome variously called benign myalgic encephalomyelitis, Iceland disease and epidemic neuromyasthenia.* Am J Med 1959,26:569-95.

23. Gsell O. *Abortive poliomyelitis*, Leipzig: Verlag Thieme, 1938: 20-21.

24. Sigurjonsson J. *Poliomyelitis and the Akureyri disease, mixed epidemics of poliomyelitis and a disease resembling poliomyelitis with the character of the Akureyri disease.* Nord Med 1959;61:174-82.

25. Sigurdsson B, et coll. *A disease epidemic simulating poliomyelitis.* Am J Hyg 1950; 52:222-38.

26. Pellew RAA. *A clinical description of a disease resembling poliomyelitis seen in Adelaide, 1949-1951.* Med J Aust 1951;1:944-46.

27. Jackson JF. *Monthly incidence of cases.* 14th Annual General Report, South Australia Institute for Medical and Veterinary Science, July 1951 - June 1952:17.

28. Pellew RAA, Miles JAR. *Virus and animal studies. Further investigations on a disease resembling poliomyelitis seen in Adelaide.* Med J Aust 1955;42:480-82.

29. Pappenheimer AM, Bailey OT, Cheever FS, Daniels JB. *Experimental polyradiculitis in monkeys.* J Neuropath Clin Neurol 1951;1:48-62.

30. White DN, Burtch RB. *Iceland disease – a new infection simulating acute anterior poliomyelitis.* Neurology 1954;4:506-16.

31. Fog AT. *Neuritis vegitiva epidemica.* Ugeskr Laeger 1953;115:1244-51.

32. Krarup NB. *Ophobet optraeden af myositer (epidemic of myositis: poliomyelitis).* Ugeskr Laeger 1952;114:1534.

33. Macrae AD, Galpine JF. *An illness resembling poliomyelitis observed in nurses.* Lancet 1954;2:350-52.

34 Ramsay AM, O'Sullivan E. *Encephaliomyelitis simulating poliomyelitis.* Lancet 1956;1:761-64.

35. Henderson DA, Shelokov A. *Epidemic neuromyasthenia – clinical syndrome?* N Engl J Med 1959;260:757-64, 814-8.

3. *La neuromyasthénie post-infectieuse (syndrome de fatigue chronique): résumé des études en cours*

I. E. Salit, S. E. Abbey, H. Moldofsky, M. Ichise, P. E. Garfinkel

Un résumé des études en cours

Le syndrome de fatigue chronique est le terme le plus récemment accepté en Amérique du Nord pour une maladie qui est déjà connue sous divers autres noms : encéphalomyélite myalgique[1], mononucléose chronique[2], asthénie post-virale[3], syndrome de fatigue post-viral[4], infection chronique à virus d'Epstein-Barr (CEBV)[5-6] et neuromyasthénie post-infectieuse[7]. On la connaît également sous un certain nombre de noms qui ont été appliqués à des épidémies particulières, comme la maladie du Royal Free[8]. Si on a reconnu un lien entre cette maladie et le virus d'Epstein-Barr, nous soutenons qu'une maladie identique se produit après diverses autres infections[7]. Nous pensons donc que l'appellation «infection chronique à virus d'Epstein-Barr» est impropre, et depuis 1984 nous nous servons du terme plus général de «neuromyasthénie post-infectieuse». Nous mettons l'expression «post-infectieuse» parce que la plupart des cas se produisent après une infection aiguë constatée ou soupçonnée, mais il est clair qu'une proportion importante de patients ne semblent pas faire coïncider le début de leur maladie avec une affection aiguë apparente. Le mot «neuromyasthénie» (ou neurasthénie) indique que les patients ressentent une lassitude et une faiblesse subjectives sans présenter de signes objectifs. Depuis plus de 100 ans, ces symptômes ont été désignés sous le nom de neurasthénie ou neuromyasthénie afin de décrire des épisodes de maladie endémiques et épidémiques[9,10]. Ceux qui pensaient à l'origine qu'il s'agissait d'une infection chronique à EBV[5] ont par la suite admis avec nous que celle-ci n'est pas dans la plupart des cas l'événement déclenchant; en 1988, on a choisi pour définir la maladie le terme moins compromettant de «syndrome de fatigue chronique»[11]. La neuromyasthénie post-infectieuse est identique à celui-ci, sauf que nous exigions la notion d'une infection aiguë apparente au début de la maladie et que nous n'avions pas inclus comme critères les quelques signes objectifs qui font partie de la définition du syndrome de fatigue chronique.

Le syndrome de fatigue chronique est un sujet du plus grand intérêt, en raison de son important taux de morbidité, des difficultés professionnelles sociales et affectives qu'il cause et coûts importants qu'il représente pour la société. On a beaucoup débattu de la pathogénèse de cette maladie, parce que les patients présentent à la fois des symptômes physiques et des symptômes psychologiques. On a proposé un agent étiologique après un autre, mais la réalité demeure qu'il n'y a pas un agent qui en soit, à lui seul, la cause[7]. Le problème est aggravé par l'absence de critères diagnostiques rigides, ce qui signifie peut-être que nous avons affaire à un syndrome qui peut être causé par divers agents différents, ou qui rassemble plusieurs maladies différentes. Les personnes qui tentent de comprendre cette maladie ont été polarisées dans deux camps : celui de ceux qui ont adopté la théorie purement organique et celui de ceux qui pensent qu'il s'agit d'un trouble affectif.

Afin d'apporter une meilleure compréhension de cette maladie, nous nous sommes livrés à quelques études portant sur plusieurs de ses divers aspects. Nous allons résumer certaines d'entre elles, afin de proposer un hypothèse générale sur la pathogénèse du syndrome et la marche à suivre devant les malades qui en sont atteints.

Agents étiologiques

On a beaucoup parlé récemment du virus d'Epstein-Barr comme agent causal du syndrome de fatigue chronique[5,6]. C'est pourquoi nous avons cherché s'il existe une augmentation du taux d'excrétion pharyngée d'EBV chez les malades du syndrome de fatigue chronique par comparaison aux témoins sains. Nous ne l'avons pas observée. Il ne semble donc pas qu'il y ait des raisons de croire à la réactivation de l'EBV dans ce groupe. Cependant, une faible proportion de patients sont atteints de SFC après une crise très nette de mononucléose infectieuse aiguë. Mais il a été mis nettement en rapport avec de nombreuses autres entités infectieuses. Nous avons pour notre part observé qu'il se produit après une giardiose, un herpès génital, une infection à virus de Coxsackie, une grippe, une pneumonie à mycoplasmes[7]. Il est improbable qu'on trouve jamais un agent causal unique. Nous croyons qu'on en viendra plutôt à penser que diverses infections peuvent déclencher un SFC en activant un quelconque mécanisme commun, peut-être relié au système immunitaire.

Anomalies immunologiques

On met depuis un certain temps l'accent sur le système immunitaire dans les travaux portant sur le SFC parce qu'on croyait d'abord que les malades ont une infection à EBV chronique qu'ils ne parvennent pas à éliminer, et parce que nombre d'entre eux déclarent présenter des épisodes grippaux à répétition. Au fait, les épreuves immulologiques ont montré une augmentation du rapport T4/T8, une diminution de l'activité des lymphocytes lytiques naturels, une baisse de la production *in vitro* de l'interféron gamma, une baisse de la production d'interleukine-2, une diminution de la synthèse *in vitro* des anticorps à la suite d'une stimulation par des mitogènes, la présence de complexes immuns circulants[12]. Nos propres recherches nous ont permis de retrouver de façon constante des anomalies immunologiques. Près de la moitié des malades présentent une élévation modeste de la 2,5A oligo-adénylate synthétase, enzyme reliée à l'interféron et dont le taux s'élève couramment dans les infections virales aiguës et chroniques comme par exemple l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH); les concentration de synthétase sont généralement plus basses chez nos malades que dans le syndrome d'immunodéficience acquise (sida). On trouve fréquemment aussi des anomalies dans les concentrations des diverses

classes d'immunoglobulines; parmi les plus fréquentes, on note une élévation des immunoglobulines M (IgM) et une diminution des IgA. La troisième anomalie que nous avons notée est une très faible réduction de la concentration de C4. Nous avons également étudié chez nos malades réactivité des lymphocytes circulants à cinq antigènes différents et observé que 30 à 40 % des malades présentent une réponse nettement abaissée à au moins deux des cinq antigènes essayés. Enfin, nous avons recherché la présence d'anticorps à l'ADN par la méthode ELISA (immuno-enzymatique) : 40 % des malades atteints du SFC présentent une élévation des anticorps à l'ADN monocaténaire, mais il est rare qu'on rencontre des anticorps à l'ADN bicaténaire.

On peut donc, chez une minorité de malades du SFC, démontrer certaines anomalies immunologiques. La signification de ces résultats est incertaine, parce que la plupart des altérations sont légères et ne se présentent pas chez tous les malades qu'elles ne sont pas en nette corrélation avec l'état clinique et enfin qu'elles n'ont pas été rigoureusement comparées à des groupes témoins.

Physiologie du sommeil

Les malades du SFC accusent des troubles du sommeil, soit qu'ils se réveillent fréquemment pendant la nuit, soit que, surtout au début de leur maladie, ils dorment pendant un nombre d'heures excessif par comparaison à leur habitude avant leur maladie. On déjà démontré physiologiquement l'existence d'une hypersomnolence légère à la suite d'une mononucléose infectieuse.[13] Mais généralement, la marque distinctive du SFC sous ce rapport, c'est que le malade se plaint d'un sommeil non réparateur, ce qui signifie que sa fatigue est encore là quand il se réveille le matin, ou revient très rapidement après son réveil.

Nous avons étudié systématiquement 14 malades atteints du SFC et 11 témoins bien portants en leur demandant de répondre à des questionnaires portant sur le sommeil et sur l'éveil, et en leur faisant passer en laboratoire du sommeil une polysomnographie dite clinique se déroulant sur trois nuits consécutives[14]. Cette polysomnographie consiste à enregistrer pendant toute la nuit l'électro-encéphalogramme (EEG), l'électro-oscillogramme, l'électrocardiogramme et l'électromyogramme des muscles sous-mentaux. Elle a montré une diminution de l'efficacité du sommeil, un retard du début du «*consolidated stage of sleep*», une diminution du pourcentage de temps en sommeil paradoxal et une augmentation de l'activité alpha pendant le sommeil non paradoxal. Si la plupart des patients prétendaient avoir besoin de plus de sommeil depuis le début de leur maladie, les études en laboratoire n'ont pas montré de preuve physiologique d'une hypersomnolence nocturne ou diurne. Il est courant d'interpréter la survenue du rythme alpha pendant le sommeil non paradoxal comme un trouble d'éveil; on l'a mis en rapport avec les douleurs musculaires généralisées de la fibrosite, les dysphories chroniques et les états de lassitude extrême. La perturbation de la physiologie du sommeil observée dans ce groupe de patients est cependant très différente de celle qu'on observe dans les troubles dysthymiques et les dépressions graves. Notre étude montre le chevauchement entre le syndrome de fibrosite et le syndrome de fatigue chronique : plusieurs de nos malades souffrant de celui-ci présentent des points douloureux de type fibrosite, tandis que d'autres études portant sur des fibrositiques ont montré qu'ils ont des symptômes souvent rencontrés dans le SFC[15].

Tomodensitométrie isotopique du cerveau

Quarante-trois patients souffrant du SFC ont été consécutivement soumis à une tomodensitométrie du cerveau comprenant l'injection d'hexaméthylpropylène aminoxime (HMPAO), suivie d'une tomographie informatisée monophotonique. Sur les 43, 26 (61 %) ont donné des images anormales, principalement sous forme d'hypofixation au niveau des noyaux gris centraux (chez 21/26 [81 %], des lobes frontaux (6/26 [23 %]), temporaux (2/26 [8 %]) ou pariétaux (2/26 [8 %]). Parmi les 21 patients présentant une fixation anormale aux noyaux gris centraux, ce phénomène ne s'observe que là chez 15/21 [71 %] mais se voit aussi ailleurs chez 6/21 [29%]. La signification de cette forme de fixation anormale n'est pas connue; notons cependant l'existence de modifications analogues dans les scintigraphies pratiquées sur des patients présentant des troubles graves de l'humeur.

Déficit cognitif

Les patients atteints du SFC se plaignent très souvent de leur incapacité de se concentrer sur leurs tâches. Beaucoup d'entre eux accusent des pertes de mémoire à court terme, de la dyslogie et des troubles du raisonnement. Il s'agit de symptômes invalidants, en particulier chez les personnes qui doivent parler en public et celles qui occupent des postes de direction. C'est en partie pour ces raisons que beaucoup d'entre elles ne ne peuvent continuer de travailler, ne se sentant plus capables d'atteindre les résultats qu'elles obtenaient précédemment.

Afin de cerner ce déficit cognitif apparent, nous avons soumis 21 patients à cinq différents tests psychométriques[16]. À notre grande surprise, les malades ont obtenu des résultats d'un niveau significativement plus élevé que les sujets normaux dans presque tous les tests. Il est important de noter que pendant les tests, ils avaient l'impression d'obtenir des résultats très insatisfaisants. Il est tout à fait possible que les patients aient en réalité obtenu des résultats ne correspondant pas à leur niveau habituel. Il reste que leur impression subjective d'incapacité est hors de proportion aux résultats objectifs de ces tests.

On peut interpréter ces résultats en disant que les malades ne présentent pas d'anomalies organiques (neurologiques), mais plutôt que leur incapacité est due soit à des difficultés affectives, soit à une lassitude (mentale) extrême qui est aggravée quand ils sont sous tension. Certaines situations données joueraient un rôle particulier à cet égard. Un argument en faveur de cette hypothèse est fourni par l'observation que dans des circonstances à faible stress, plusieurs de ces malades ne présentent pas de déficit cognitif grave, mais que dans d'autres circonstances, par exemple lorsqu'ils se trouvent sur leur lieu de travail, leur déficit se manifeste.

Études psychologiques

La plupart des malades atteints du SFC ont ce qu'on peut considérer comme des symptômes psychologiques, particulièrement des symptômes dépressifs, ce qu'a confirmé un questionnaire structuré que nous avons administré à tous nos patients. La plupart d'entre eux montrent au moins des symptômes suivants : fréquentes crises de larmes, labilité affective, sentiment d'isolement, périodes de cafard, impression que les autres ne sympathisent pas avec eux, peur d'avoir une maladie grave. Dans la définition de cas du SFC, un des critères d'exclusion est «une maladie psychique chronique, soit dans les antécédents, soit reconnue *de novo*», ce qui est contestable, parce que je pense que la plupart des malades ont en fait des symptômes psychologiques; d'ailleurs, ainsi que nous le noterons plus loin, si l'on creuse un tout soit peu, il est possible qu'on retrouve chez eux des antécédents de troubles psychiques. Devraient faire partie des critères d'exclusion les troubles chroniques pré-existants et manifestes qui ont empêché une vie normale. Il n'est pas certain que les autres le doivent.

Nous avons mis en route une des premières recherches systématiques portant sur les anomalies psychiques chez les malades du SFC[17]. Nous avons étudié 24 d'entre eux et un nombre analogue de témoins par le biais d'une entrevue structurée, du *Beck Depression Inventory* (BDI) et de l'épreuve de freinage de la sécrétion cortico-surrénalienne par la dexaméthasone. Nous avons trouvé que 17 des 24 patients (71 %) présentent des troubles de l'humeur; dans 16 de ces cas il existe une dépression véritable. Ces chiffres sont significativement différents de ce qu'on trouve chez les témoins. Patients et témoins ne diffère pas quant à la fréquence ni de l'anxiété ni des troubles découlant de toxicomanie. Au BDI, 5 des 16 sujets déprimés ne montrent qu'une dépression légère; les 11 autres donnent un indice supérieurs à 16. L'épreuve de freinage par la dexaméthasone a été pratiquée chez 16 des patients; à part deux d'entre eux, tous ont eu une réponse normale. Il est extrêmement intéressant de noter que 12 de ces 24 patients avaient présenté au moins un épisode de dépression majeure *avant* le début de leur SFC. Nos trouvailles donnent à penser que chez les sujets déjà déprimés, la survenue d'un épisode infectieux aigu a pu précipiter l'apparition du SFC car ils y étaient psychologiquement prédisposés.

L'études de l'épidémie du Royal Free a fait croire qu'il s'agissait d'une «hystérie collective»[18]; les infirmières atteintes auraient donné des indices chiffrés de névrose particulièrement élevés. Des travaux ultérieurs ont confirmé la fréquence des symptômes dépressifs dans le SFC [19,20,21]. D'autres troubles psychiques, comme la somatisation, semblent être très fréquents chez les malades du SFC[19].

En effet, Wessely (1989) a comparé les siens à des sujets atteints de maladies neuromusculaires et à d'autres souffrant de dépression grave. La lassitude mentale est analogue dans le groupe post-viral et le groupe dépression; elle est moindre dans le groupe neuromusculaire. On note une dépression grave dans presque la moitié du groupe post-viral, ce qui représente une proportion significativement plus élevée que chez les témoins neuromusculaires.

Il existe un certain nombre d'explications possibles de cette importance des symptômes dépressifs dans le SFC : (1) les résultats sont faussés, du fait que les symptômes du SFC imitent ceux d'une dépression grave; (2) le trouble de l'humeur est d'origine organique, il résulte de l'agression pathophysiologique sous-jacente (p. ex. agent viral ou toxique); (3) le trouble de l'humeur est une réaction d'adaptation à l'incapacité résultant du SFC; (4) un état dépressif grave est réellement le substratum pathologique du SFC.

Principaux facteurs de stress

Nous avons étudié la présence des facteurs de stress juste avant le début du SFC chez les patients atteints du syndrome, et chez des témoins bien portants. Nous avons noté que presque tous les malades ont vécu au moins un événement stressant au cours des six mois précédant le début de leur maladie, ce qui n'est le cas que de 5 % des témoins. Parmi ces événements, on note souvent les débuts dans un nouvel emploi, la préparation d'un mariage prochain, une liaison difficile, une maladie grave dans la famille.

Hypothèses

Toute hypothèse tendant à expliquer la façon dont se produit un SFC doit bien évidemment incorporer les résultats acquis des études antérieures. Supposons que la maladie se produit de la façon suivante. Il existe dans une population un petit nombre de personnes prédisposées. Elles ont eu des épisodes dépressifs graves dans le passé et sont sujettes à en avoir encore, advenant un ou plusieurs des événements stressants notés plus haut. Elles deviennent alors particulièrement réceptives aux infections aiguës et portées à manifester les symptômes chroniques que celles-ci peuvent laisser dans leur sillage. Le malade ne se rétablit pas complètement, alors que ses parents et amis qui avaient contracté la même infection ont vite guéri. L'association de troubles du sommeil et de symptômes psychologiques culmine en une lassitude diurne qui compromet leur travail. L'immunodéficience légère qu'on observe dans certains cas entraîne des épisodes récidivants d'allure grippale qui aggravent la lassitude, et le cycle continue.

Tel malade entre dans ce cycle au moment de l'infection, tel autre quand survient une dépression grave, tel autre encore à cause d'un trouble du sommeil en relation possible avec des douleurs musculaires (syndrome fibrosite).

Traitement

Bien qu'il n'existe pas, pour le traitement des malades du SFC, de méthode unique qui ait montré une grande utilité, nous pensons qu'en tenant compte des processus décrits ci-haut, à la lumière de l'hypothèse que nous avons exposée, il est possible d'aider la plupart d'entre eux à améliorer leur condition. Il faut notamment les amener à se rendre compte qu'ils ont des symptômes psychologiques, que des facteurs de stress sont intervenus juste avant le début de leur maladie et qu'ils doivent absolument essayer d'éviter de tels stress. Les symptômes prédominants, comme les troubles du sommeil, l'anxiété et la dépression, doivent être traités chacun pour son compte, quelle qu'en soit l'étiologie. Émettre l'hypothèse que cette maladie est *soit*

d'origine organique, *soit* d'origine psychique, c'est rendre un mauvais service au malade. Dans le développement de cette maladie dévastatrice, il faut prendre en considération la responsabilité des facteurs organiques *aussi bien que* celle des facteurs psychiques.

Références

1. McEvedy CP, Beard AW. *Concept of benign myalgic encephalomyelitis.* Br Med J 1970;1:11-15.
2. Isaacs R. *Chronic infectious mononucleosis.* Blood 1948;3:858-61.
3. Jones JF, Straus SE. *Chronic Epstein-Barr virus infection.* Ann Rev Med 1987;38:195-209.
4. Behan PO, Behan AW, Bell EJ. *The postviral fatigue syndrome – an analysis of the findings in 50 cases.* J Infect 1985;10:211-222.
5. Straus SE, Tosato G, Armstrong G, et coll. *Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection.* Ann Intern Med 1985;102:7-16.
6. Jones JF, Ray CG, Minnich LL, et coll. *Evidence for active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illnesses: elevated anti-early antigen antibodies.* Ann Intern Med 1985;102:1-7.
7. Salit IE. *Sporadic post-infectious neuromyasthenia: clinical and community studies.* Can Med Assoc J 1985;133:659-63.
8. Crowley N, Nelson M, Stovin S. *Epidemiological aspects of outbreak of encephalomyelitis at Royal Free hospital in summer of 1955.* J Hyg 1957;55:102-22.
9. Henderson DA, Shelokov A. *Epidemic neuromyasthenia: clinical syndrome?* N Eng J Med 1959;260:757-64; 814-18.
10. Beard G. *Neurasthenia, or nervous exhaustion.* Boston Med Surg J 1969;3:217-20.
11. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et coll. *Chronic fatigue syndrome: a working case definition.* Ann Intern Med 1988;108:387-89.
12. Straus SE. *The chronic mononucleosis syndrome.* J Infect Dis 1988;157:405-12.
13. Guilleminault C, Mondini S. *Mononucleosis and chronic daytime sleepiness. A long-term follow-up study.* Arch Intern Med 1986;146:1333-35.
14. Whelton CL, Saskin P, Salit IE, Moldofsky H. *Altered sleep in post-viral fatigue syndrome* (sous presse).
15. Altay HT, Toner BB, Brooker H, Abbey SE, Salit IE, Garfinkel PE. *The neuropsychological dimensions of postinfectious neuromyasthenia (chronic fatigue syndrome): a preliminary report.* Int J Psychiatry Med 1990; 20:141-49.
16. Taerk GS, Toner BB, Salit IE, Garfinkel P, Ozersky S. *Depression in patients with neuromyasthenia (benign myalgic encephalomyelitis).* Int J Psychiatry Med 1987;17:49-56.
17. McEvedy CP, Beard AW. *Royal Free epidemic of 1955: a reconsideration.* Br Med J 1970;1:7-11.
18. Wessely S, Powell R. *Fatigue syndromes: a comparison of chronic "postviral" fatigue with neuromuscular and affective disorders.* J Neurol Neurosurg Psychiatry 1989; 52:940-48.
19. Manu P, Matthews DA, Lane TJ. *The mental health of patients with a chief complaint of chronic fatigue: a prospective evaluation and follow-up.* Arch Intern Med 1988;148:2213-17.
20. Kruesi MJ, Dale J, Straus SE. *Psychiatric diagnoses in patients who have chronic fatigue syndrome.* J Clin Psychol 1989;50:53-6.

4. *Le psychiatre et le syndrome de fatigue chronique*

R. G. Cooke

À la différence des autres participants, je n'ai pas à m'occuper du syndrome de fatigue chronique (SFC) comme tel, mais plutôt de deux états pathologiques : dépression grave et trouble maniaco-dépressif (bipolaire). Tous deux sont reconnus comme étant les principaux troubles de l'humeur. Mon intention est d'analyser la relation possible entre ces maladies et le SFC, en particulier pour avertir les médecins de l'importance de prendre en compte ces états psychiques, qui se prêtent généralement au traitement, dans le diagnostic différentiel de la fatigue chronique. Brièvement, nous allons récapituler les caractéristiques essentielles des troubles de l'humeur, analyser les similarités frappantes (peut-être superficielles) entre la dépression grave et le SFC, pour finir en jetant un coup d'oeil sur les aspects psychiatriques du SFC.

Les troubles de l'humeur sont soit épisodiques, soit chroniques soit les deux. Les perturbations se manifestent principalement dans l'humeur, mais également au niveau de l'énergie, de la pensée et du comportement. Le terme «dépression grave» désigne une maladie qui comporte des épisodes dépressifs récidivants, tandis que le trouble «bipolaire» («maniaco-dépressif») se rapporte à des épisodes de manie (excitation) avec ou sans intervalles d'épisodes dépressifs. Si l'étiologie de ces troubles de l'humeur est encore mal comprise, la possibilité d'une cause biologique est suggérée par des arguments génétiques, pharmacologiques, biochimiques et autres. Les théories étiologiques les plus répandues, font intervenir le fonctionnement des neurotransmetteurs noradrénergiques, sérotoninergiques et cholinergiques. L'hypothèse biologique s'appuie également sur la nature «endogène» de ces troubles, c'est-à-dire qu'ils peuvent se produire ou se reproduire chez des personnes psychologiquement bien adaptées, même si les facteurs psychosociaux semblent bien jouer un rôle dans leur déclenchement et leurs manifestations. (Pour en savoir plus à ce sujet, le lecteur est prié de se reporter à un manuel de psychiatrie générale.)

Les estimations des taux de morbidité et de survenue des troubles de l'humeur varient d'un travail à l'autre. Selon une étude canadienne de grande envergure[1], le taux annuel de survenue de la dépression est de 2,3/1000 et son taux de morbidité est de 5,6/100, ce qui fait de la dépression une des maladies les plus répandues. Quand au trouble maniaco-dépressif (bipolaire), il frappe environ 1 % de la population[2]. Les troubles de l'humeur représenteraient une proportion de 20 à 25 % des visites chez les omnipraticiens[3]. Si leur première manifestation peut se produire à un moment quelconque de la vie, ils apparaissent très souvent entre 30 et 50 ans, le trouble bipolaire tend à commencer un peu plus tôt. Pendant plusieurs décennies, les médicaments et les électro-chocs ont été les traitements principaux des troubles de l'humeur; les preuves s'accumulent pour démontrer le rôle significatif de deux formes de psychothérapie, dites interpersonnelle et cognitive, dans le traitement et la prévention de la dépression grave[4,5]. Cependant, plusieurs rapports indiquent qu'une forte proportion des malades présentent des épisodes chroniques (d'une durée de plus d'un an) ou récidivant fréquemment, en dépit de leur accès aux soins[6-9]. Ces résultats décourageants font croire à l'insuffisance du diagnostic et du traitement des troubles de l'humeur, aussi bien en milieu universitaire qu'au dehors[3,9,10-12].

Si vous le voulez bien, nous allons maintenant étudier les nombreuses ressemblances (peut-être superficielles) entre la dépression grave et le SFC (tableau 1). (Pour les détails, veuillez vous reporter à la référence 13.). La dépression et le SFC font souvent leur première apparition entre 20 et 40 ans; dans les deux maladies on note une prédominance chez les femmes. On a tenté de relier les deux maladies à un niveau socio-économique élevé, bien que, dans les deux cas, il puisse s'agir

Tableau 1.
Ressemblances entre la dépression grave et le syndrome de fatigue chronique

(Sources citées à la référence 13)

Démographie :	Âge Sexe Statut socio-économique
Symptômes :	Humeur déprimée Lassitude Malaises Céphalées Déficience cognitive : concentration mémoire
Évolution :	Chronique/récidivante Début suivant «grippe» ou infection à EBV*
Résultats de laboratoire :	Hypogammaglobulinémie Fonction ou nombre des lymohocytes lytiques naturels Réponse anormale des lymphocytes aux mitogènes Interféron Auto-anticorps Anticorps viraux
Maladies simultanées :	Thyroïdite* Allergies
Réponse au traitement :	Antidépresseurs Autres

*mal établie ou fondée sur des observations isolées.

d'une illusion : soit que les malades mieux instruits ou plus riches que les autres aient plus facilement accès aux médecins, soit qu'ils présentent moins de tolérance à l'incapacité et donc une plus grande propension à consulter le médecin pour des symptômes chroniques. En ce qui concerne le tableau clinique, il existe de nombreuses analogies entre la dépression majeure et le SFC (tableau 1). Au niveau des symptômes cognitifs, il existe quelques observations isolées selon lesquelles les résultats des tests neuropsychologiques diffèrent entre les malades du SFC et les personnes déprimées, mais je n'ai pas eu les données sous les yeux. Les troubles de l'humeur, tout comme le SFC, ont souvent une évolution chronique ou récidivante. La relation entre le SFC et les maladies d'allure grippale, et dans certains cas l'infection à virus d'Epstein-Barr, vous est bien connue. Il peut arriver aussi que des patients atteints de dépression majeure signalent que le début de leur maladie fait suite à des symptômes analogues à ceux de la grippe, ce qui semble particulier aux troubles dépressifs par comparaison à d'autres maladies psychiatriques comme la schizophrénie. Il existe également quelques cas de symptômes dépressifs ou maniaques se produisant après une mononucléose infectieuse (infection aiguë à virus d'Epstein-Barr). Les altérations biologiques qui ont été rapportées à la fois dans les cas de dépression majeure et de SFC (tableau 1) sont très discrètes, ou bien on les a signalées de façon inconstante. Je voudrais m'attarder un peu sur le cas des anticorps viraux. Il y a un certain temps, le syndrome de fatigue chronique était appelé le syndrome d'EBV chronique, un certain nombre de travaux ayant fait état de taux élevés d'anticorps à EBV; mais de nos jours le rôle étiologique de ce virus a été plutôt écarté. Plusieurs auteurs ont signalé des modifications des profils d'anticorps EBV chez des malades atteints de troubles de l'humeur, comparativement à des témoins. Le fait est que dans les cas de dépression grave et de SFC, les taux d'anticorps contre plusieurs virus sont légèrement élevés, et l'on s'entend généralement pour dire qu'il s'agit plutôt d'un résultat que d'une cause des syndromes. Dans la littérature scientifique on trouve des commentaires épisodiques (mais très peu de données) suggérant que les malades du SFC pourraient bien se trouver des anti-dépresseurs, de la nifédipine ou encore de la ranitidine; ces deux dernières ont été essayées chez les déprimés avec un certain succès.

Bref, il existe de nombreuses analogies superficielles entre la dépression grave et le SFC; il peut y avoir aussi de nombreuses différences sur lesquelles je n'ai fait aucun commentaire. Parlons maintenant de l'étude psychiatrique des malades du SFC. Straus et ses collègues[14] signalent que chez des malades présentant une soi-disant «infection chronique à EBV» examinés par un psychiatre, celui-ci a posé huit fois sur dix un diagnostic psychiatrique, par exemple somatisation, anxiété, dépression. Sans doute parce que les auteurs étaient convaincus à cette époque que leurs malades souffraient d'une infection chronique à EBV, ils n'ont pas prêté une grande attention aux résultats psychiatriques. La première étude systématique a été faite par Salit, Taerk et coll.[15]. Après avoir administré une entrevue de diagnostic psychiatrique standardisée (le DIS) à des malades chez qui Salit avait établi un diagnostic de neuromyasthénie post-infectieuse sporadique, c'est-à-dire de SFC, ils ont trouvé que 67 % des malades répondent aux critères de dépression grave selon le DSM III de l'*American Psychiatric Association* (dont la version révisée est le DSM III-R)[16]. Comme les symptômes de la «neuromyasthénie» et ceux de la dépression se ressemblent, on pourrait croire que dans certains cas le diagnostic de dépression est faussement positif. Cependant, comme 50 % des malades ont eu des épisodes de dépression grave avant la neuromyasténie, la notion de diagnostic faussement positif ne semble pas s'appliquer à eux. Cette étude a été récemment reproduite par Kruesi et coll.[17] qui ont trouvé que chez 75 % des malades qui répondent à la définition de travail utilisée par les *Centers for Disease Control* pour le SFC[18], on a posé un diagnostic psychiatrique à la suite d'une entrevue DIS; dans 46 % des cas il s'agit d'une dépression grave. Ces auteurs ont eu recours à une interprétation très prudente du DIS : les symptômes attribuables au SFC ne sont pas comptés dans le cadre d'un diagnostic psychiatrique. Comme Taerk et collaborateurs, ils notent que le SFC est souvent précédé d'une dépression.

Ces études laissent croire que le SFC ressemble beaucoup à la dépression grave et survient souvent chez des personnes qui ont des antécédents de dépression. Les deux états sont donc difficiles à distinguer. Si l'on compare les critères des CDC pour le SFC avec les critères du DSM III-R pour la dépression majeure, la principale différence est qu'on exige une pharyngite, une adénopathie et une fièvre constatées à au moins deux occasions avec un intervalle d'un mois chez les malades du SFC. Cependant, cette exigence reflète sans doute l'intention de l'équipe du CDC de limiter le diagnostic de SFC à un groupe irréductible de sujets présentant des signes objectifs. Or, dans les documents scientifiques déjà anciens portant sur ce qu'on appellait l'infection chronique à EBV, la plupart des auteurs insistent sur le fait que de tels signes sont transitoires ou peu fréquentes chez leurs patients. De plus, pharyngites, fièvres et adénopathies pourraient vraisemblablement survenir tous les deux ou trois mois chez de nombreux patients atteints de troubles de l'humeur qui attraperaient un rhume banal. Pour finir, disons que les diagnostics de SFC et de dépression grave reposent sur des critères très semblables, et qu'en l'absence d'examens de laboratoire concluants et d'une étiologie bien établie pour l'un et l'autre état, nous ne pouvons clairement les distinguer l'un de l'autre.

En supposant que le SFC est vraiment distinct de la dépression grave, que c'est une maladie organique due à un facteur inconnu tel qu'une infection virale, pour quelle raison retrouve-t-on d'une façon générale que les personnes atteintes d'un SFC ont des antécédents de dépression? Un certain nombre de chercheurs se sont attardés sur ce point et supposé que des facteurs psychologiques jouent un rôle dans la genèse d'un SFC. Il s'agit d'une notion intéressante, mais il est également plausible que le trouble psychique prédispose à un SFC par l'intermédiaire de mécanismes biologiques. Par exemple, on postule généralement dans la dépression une perturbation de la neurotransmission noradrénergique, et l'on sait que la noradrénaline joue un rôle important dans la régulation du système immunitaire[19]. On peut donc soutenir que les sujets déprimés sont

vulnérables à des infections virales réactivées ou à résolution difficile conduisant à un SFC par suite d'un vice de la fonction noradrénergique, sans invoquer le moindre rôle revenant à des facteurs psychologiques.

En ce qui concerne les aspects psychiatriques du SFC, que peut faire le psychiatre pour ses victimes? Pour m'en tenir à quelques mots, je dois dire tout simplement que je ne sais pas. La littérature scientifique portant sur le SFC suggère que la psychothérapie, les conseils et l'éducation sont importants et que la médication antidépressive peut être utile. Cependant, l'effet de ces interventions n'ayant été que peu ou pas du tout étudié, il est évident qu'il faut des recherches là-dessus. Comme les résultats semblent indiquer que la thérapie cognitive et la thérapie interpersonnelle pourraient jouer un rôle dans le traitement de la dépression et la prévention de ses rechutes, l'effet de ces types de psychothérapie devrait être étudié chez les malades du SFC. C'est aussi le cas de la médication antidépressive, à laquelle on devrait d'ores et déjà songer à recourir pour ceux qui répondent aussi aux critères de dépression grave.

Pour conclure, je voudrais dire un mot du travail de Manu et coll.[20] portant sur une série de malades adressés à leur «fatigue clinic» chez qui le diagnostic de fatigue chronique a été posé par le médecin ou le malade lui-même. Dans 43 % de ces cas on en est venu à poser le diagnostic de dépression grave, et dans 4 % seulement celui de SFC. Pour l'omnipraticien, un tel résultat souligne l'importance de reconnaître la forte probabilité d'une dépression grave chez le malade qui accuse une lassitude chronique.

Références

1. Murphy JM, Olivier DC, Monson RR, et coll. *Incidence of depression and anxiety: The Stirling County Study.* Am J Public Health 1988;78:534-40.
2. Mollica RF. *Mood disorders: epidemiology.* Dans: Kaplan H, Sadock B, éds. *Comprehensive textbook of psychiatry,* 2 Vols, No V. Baltimore, Hong Kong, London, Sydney: Williams and Wilkins, 1989:859-67.
3. Blacker CV, Clare AW. *Depressive disorder in primary care.* Br J Psychiatry 1987;150:737-51.
4. Kupfer DJ, Frank E. *Relapse in recurrent unipolar depression.* Am J Psychiatry 1987;144:86-8.
5. Hollon SD, Najavits L. *Review of empirical studies on cognitive therapy.* Dans: Frances AJ, Hales RE, éds. *Review of psychiatry,* Vol 7. Washington: American Psychiatric Press, 1988;643-66.
6. Cassano GB, Maggini C, Akiskal HS. *Short-term subchronic, and chronic sequelae of affective disorders.* Psychiatr Clin North Am 1983;6:55-67.
7. Keller MB, Klerman GL, Lavori PW, et coll. *Long-term outcome of episodes of major depression. Clinical and public health significance.* JAMA 1984;252:788-92.
8. *Predicting chronicity in depression.* Lancet 1986;2:897-98.
9. Schatzberg AF, Cole JO, Cohen BM, et coll. *Survey of depressed patients who have failed to respond to treatment.* Dans: Davis J, Maas J, éds. *The affective disorders.* Washington, DC: American Psychiatric Press 1983;73-85.
10. Keller MB. *Undertreatment of major depression.* Psychopharmacol Bull 1988;24:75-80.
11. Remick RA, Barton JS, Patterson B, et coll. *On so-called treatment-resistant depression.* Ann RCPSC 1987;16:545-48.
12. Weissman MM, Klerman GL. *The chronic depressive in the community: unrecognized and poorly treated.* Compr Psychiatry 1977;18:523-32.
13. Cooke RG, Warsh JJ, Hasey GM. *Epstein-Barr virus as a cause of autoimmune disease and other medical morbidity in patients with affective disorders.* Med Hypotheses 1989;29:177-85.
14. Straus SE, Tosato G, Armstrong G, et coll. *Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection.* Ann Intern Med 1985;102:7-16.
15. Taerk GS, Toner BB, Salit IE, et coll. *Depression in patients with neuromyasthenia (benign myalgic encephalomyelitis).* Int J Psychiatry Med 1987;17:49-56.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 3e éd, révisé. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1987.
17. Kruesi MJP, Dale J, Straus SE. *Psychiatric diagnoses in patients who have chronic fatigue syndrome.* J Clin Psychiatry 1989;50:53-6.
18. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et coll. *Chronic fatigue syndrome: a working case definition.* Ann Intern Med 1988;108:387-89.
19. Felten DL, Felten SY, Bellinger DL, et coll. *Noradrenergic sympathetic neural interactions with the immune system: structure and function.* Immunol Rev 1987;100:225-60.
20. Manu P, Lane TJ, Matthews DA. *The frequency of the chronic fatigue syndrome in patients with symptoms of persistent fatigue.* Ann Intern Med 1988;109:554-56.

5. *Observations cliniques du syndrome de fatigue chronique*

C. A. Mildon

Introduction

Comme chez beaucoup de médecins, notre clientèle comptait habituellement environ deux cas par an de neuromyasthénie post-virale. Cependant, en février 1982, après 11 ans de pratique médicale, nous avons commencé à voir beaucoup plus de malades qui en accusaient les symptômes et chez qui ceux-ci duraient plus longtemps que prévu. De plus, ces patients se trouvaient dans une tranche d'âge inhabituelle, principalement dans la trentaine et la quarantaine.

Leur maladie ressemble à une mononucléose aiguë ou sub-aiguë qui se poursuivrait plus longtemps qu'à l'habitude. Cependant, certains des symptômes aigus de la mononucléose aiguë semblent manquer dans ce syndrome clinique.

Observations cliniques de février 1982 à août 1983

Les malades de ce groupe montrent les symptômes suivants : fatigue excessive; extrême faiblesse musculaire subjective et souvent objective; maux de gorge et d'oreille récidivants; une gêne ou une douleur au niveau des ganglions lymphathiques, du foie et de la rate. Chez la plupart, on observe également des troubles digestifs. Il y a habituellement adénomégalie, qui n'est pas toujours douloureuse à la palpation. La plupart des malades ont une fébricule ne dépassant pas 37,6 °C. Dans plusieurs cas la percussion et la palpation des reins est douloureuse; une des complications fréquentes, en dehors des bronchites et pneumonites, est une pyélonéphrite aiguë ou sub-aiguë.

Changement d'opinion

En août 1983, il devint apparent que la maladie observée n'était pas une mononucléose aiguë, d'une part parce que l'âge des patients dépassait 30 ans et que, d'autre part on notait l'absence de plusieurs des symptômes distinctifs de la mononucléose à virus d'Epstein-Barr (EBV). Et si nous commencions à ce moment à voir de nombreux cas où la recherche de l'antigène de la capside virale était positive à au moins 1:640 et celle de l'antigène précoce à au moins 1:40, il nous parut cependant évident que la maladie n'était probablement pas une mononucléose d'Epstein-Barr.

Un fait remarquable, c'était que la plupart des malades mettaient plus de six mois à se rétablir de leurs malaises et de leur faiblesse. À cette époque, le rapport des sexes chez nos malades était de deux femmes pour un homme.

Connaissance des stades de la maladie en vue du diagnostic

Il est utile au praticien de savoir que les critères diagnostiques du syndrome de fatigue chronique sont différents suivant les phases de son évolution. Comme dans la plupart des maladies, on observe en effet une progression naturelle de ce syndrome; on peut en poser le diagnostic à tout moment de cette évolution.

Phase un

Cette phase se caractérise par une hypersomnie prononcée, dépassant 10 heures par nuit. Généralement, ce sommeil est ininterrompu; il est suivi de petits sommes durant la journée. Cependant, certains malades dorment de façon fragmentée au cours des 24 heures. Ils existe une sensation de profonde faiblesse. Le clinicien observe à l'occasion des infections aiguës récidivantes aux poumons et aux reins. Les signes biologiques sont discrets.

Phase deux

Pendant cette phase qui peut s'étaler sur un an ou un an et demi après la première, le malade commence à avoir besoin de périodes de repos prolongées, environ 12 heures par jour, tout en ayant moins besoin de sommeil réel. Subjectivement, les muscles sont faibles et douloureux. Dans au moins 50 à 67 % des cas, ils sont aussi douloureux à la palpation. On observe moins d'infections aiguës, mais certaines deviennent chroniques. Ceci est particulièrement vrai au niveau des reins.

Un fait déconcertant, c'est que si le clinicien encourage le malade à entreprendre de saines activités (exercice et vie sociale) et à suivre un régime alimentaire normal, il arrive qu'il s'en sente encore plus mal et que ses symptômes s'aggravent. Il n'en faut pas moins continuer à insister sur ces trois modes de réadaptation, en progressant aussi lentement qu'il est absolument nécessaire afin de maintenir la force musculaire, la possibilité de dormir et la participation à la vie familiale.

Phase trois

À cette phase, le malade présente une grande agitation; quand il dort, son sommeil souvent n'est pas réparateur. Chez beaucoup de malades on voit apparaître des modifications rhumatismales et arthritiques, 40 % des femmes de plus de 40 ans montrent une fibromyosite. Il est à noter que celle-ci ne survient que chez environ 10 % des patients masculins; ceux dont c'est le cas, appartiennent généralement à tranche d'âge plus jeune, (environ 33 à 36 ans).

Le patient présentera très souvent des alternances de bons et de mauvais jours, les bonnes journées devenant de plus en plus longues et les mauvaises journées, un pâle reflet de celles du passé.

De façon intermittente, quelquefois une fois par mois, quelquefois plus souvent, rarement tous les quelques mois, le patient revivra une version atténuée de la crise initiale, se sentant plus ou moins grippé, présentant des ganglions lymphatiques hypertrophiés et douloureux et les autres symptômes qu'il avait ressentis pendant la première phase. Cependant, cette rechute est habituellement courte: de 3 à 5 jours, font au plus 10 jours.

Cette dernière phase survient généralement soit dans la troisième année de la maladie chez un patient dont l'état s'améliore, soit après de nombreuses années de maladie chronique. Il faut noter que, chez de nombreux patients, la maladie persiste sans faiblir. Après avoir examiné plus de 700 patients, nous avons noté que les fumeurs invétérés en particulier ceux qui fument un paquet de cigarettes par jour, présentent généralement les signes d'inflammation chronique les plus sérieux et souffriront presque

constamment, jour après jour pendant de nombreuses années.

Critères d'exclusion

1. Nous excluons tous les patients qui font un abus d'alcool, c'est-à-dire qui prennent 3 onces de spiritueux ou 3 verres de vin ou de bière par semaine. La raison de cette exclusion est que l'intolérance à l'alcool est un des signes caractéristiques de la maladie dans presque tous les cas. Par conséquent, toute personne pouvant tolérer une grande quantité d'alcool dans sa vie quotidienne est peu susceptible d'être victime d'un SFC ou d'un syndrome de dysfonction immunitaire. Quelquefois, ce n'est pas le cas, mais il s'agit là d'une probabilité minime. Chez ces personnes, la douleur à la palpation des muscles doit évoquer une myopathie alcoolique plutôt qu'un SFC.
2. Toutes les autres maladies doivent être exclues. Cependant, le clinicien qui a vu des douzaines ou des centaines de cas de SFC doit pourrait être en mesure de contourner cette règle quelque peu.
3. Il est très important d'exclure l'hyperthermie maligne chez ces sujets. Les patients atteints de fatigue chronique présentent des symptômes très similaires à ceux de cette maladie très rare. L'hyperthermie maligne peut-être **mortelle**, à l'encontre de toute autre maladie envisagée à des fins d'exclusion chez le patient atteint de fatigue chronique. Par conséquent, il est très important que tous les cliniciens et les observateurs éliminent la possibilité d'hyperthermie maligne en demandant le dosage de la créatine-phosphokinase (CPK) et de ses isoenzymes. Si la composante ostéomusculaire (CPK3[MM]) se révèle prédominante et anormale dans les isoenzymes et que la concentration de la CPK est supérieure à la normale, on doit envisager une hyperthermie maligne et adresser immédiatement le patient à un chercheur ou un spécialiste reconnu dans le domaine de cette maladie. Un diagnostic formel est essentiel non seulement pour la vie de ce patient, mais aussi pour celle de ses proches. Aucun autre diagnostic n'est aussi important dans le diagnostic différentiel du SFC et du syndrome de dysfonction immunitaire.

Pronostic

Il faut souligner à quel point le pronostic peut être approximatif dans le cas des malades du SFC. Généralement, il est lié à l'âge du patient au début de sa maladie ainsi qu'à la gravité de l'atteinte dans ses premières phases et par la suite, de même que, dans une certaine mesure, au degré de soutien social et psychologique que reçoit le malade dans sa vie personnelle.

Nous avons constaté que les limites suivantes sont relativement fiables pour ce qui est du pronostic :

1. 10-30 ans: 18 mois à 2 ans
2. 30-40 ans: 2 à 3,5 ans
3. 40-65 ans: 3,5 à 5 ans
4. Plus de 65 ans: 2-3 ans

Ces chiffres ne sont que des approximations, car nous avons vu des patients âgés de 18 ans qui ont été malades pendant 3 ou 4 ans et un patient de 55 ans, pendant 9 mois seulement. Il est possible, une fois tous les autres facteurs éliminés, de diagnostiquer cette maladie jusqu'à un âge dépassant quelque peu 70 ans chez certains sujets qui ont conservé quelque verdeur.

Traitement

Exercice

La prescription de l'exercice fait l'objet d'une grande controverse, certains spécialistes recommandant des exercices aérobiques et les Britanniques penchant plutôt vers le repos complet. Cependant, comme on a montré qu'il existe chez ces malades un état anormal de la cellule musculaire, il est probablement utile de leur faire prendre régulièrement un exercice léger ou moyen. Dans ce domaine, il faut s'en remettre au jugement du sujet, car l'activité musculaire excessive risque d'augmenter la concentration d'acide lactique dans la cellule musculaire et d'entraîner l'obligation d'un repos au lit d'au minimum 3 à 5 jours. Quelquefois, l'exercice devra se limiter à sortir de chez soi pour aller jusqu'au coin de la rue et revenir à son domicile. On ne saurait trop rappeler au clinicien qu'une augmentation judicieuse de la charge de travail de la cellule musculaire chez son patient peut lui rendre le plus grand service, surtout s'il est entré dans le phase chronique de la fibromyosite.

Régime alimentaire

De façon empirique, on a observé qu'un régime faible en graisses, riche en légumes et pauvre en fruits, tout en étant modéré quant à la viande et aux céréales, s'est montré très avantageux pour ces malades, en particulier ceux qui ont une insuffisance musculaire.

Repos

On ne saurait trop souligner à quel point le repos est, en dernier analyse, le meilleur moyen de rétablissement. Arrivés à la troisième phase de la maladie, ils ne dormiront pas tellement, mais ils auront certainement besoin de se reposer, généralement en position allongée; le plus souvent, ils seront gênés pour lire à cause de certains troubles visuels transitoires. Il faut les encourager à trouver un équilibre entre l'exercice et le repos; devant une poussée évolutive de la maladie, il faut immédiatement les faire reposer pendant quelques jours jusqu'à ce qu'ils soient capables de reprendre leur vie normale.

Nouveaux traitements mis à l'essai

En procédant de façon empirique, on est en train d'adapter des thérapeutiques existantes au traitement du SFC, et nous commençons à les mettre en oeuvre dans l'est du Canada.

Toniques

Il existe plusieurs toniques sur le marché qui, de façon surprenante, sont extrêmement utiles pour ces malades, en particulier ceux qui présentent une élévation récidivante des enzymes hépatiques et des ennuis digestifs chroniques. Les toniques sont également utiles dans le cas de douleurs et de dysfonctionnement musculaires.

Traitement électromagnétique

Le traitement électromagnétique à fréquence très basse (2 à 30 Hertz) peut être utilisé pour lutter contre la douleur et le dysfonctionnement musculaire. Dans les cas de fibromyosite, il semble que ce traitement soulage la douleur. Ce soulagement de la douleur peut être maintenu au prix d'un suivi minime.

Massages

Il est apparu que les massages à la mode suédoise représentent un moyen

extrêmement efficace de soulager la douleur et l'inconfort des patients, tout en leur procurant un meilleur sommeil. Ce n'est pas seulement qu'ils se sentent mieux après le massage, ce qui est un fait indiscutable; comme l'a montré la recherche, les massages réguliers, égaux et rythmés effectués sur une période de 30 minutes à une heure permettent à l'organisme d'entrer dans le mode parasympathique, qui apporte une détente et favorise la réparation de certains tissus. Après une séance de massage, on conseille au patient de dormir ou de se reposer pendant une à deux heures.

Le mot de la fin

Quoi que nous réserve l'avenir, nous espérons vivement qu'on trouvera bientôt une base physiologique pour l'explication du SFC.

6. *Résumé — séance A*

K. Rozee

Résumé

Le Dr Joncas introduit le sujet du syndrome de la fatigue chronique (SFC) en proposant qu'au lieu de le considérer comme un syndrome de post-infection virale, comme semble l'indiquer le consensus, on pourrait l'envisager d'abord comme un trouble métabolique provoquant des infections généralement latentes, ou lui-même provoqué par elles.

Sa présentation est suivie d'une fresque historique qui amène le Dr Byron Hyde à proposer que les poliovirus soient reconsidérés comme un facteur causal du SFC.

Le Dr Salit et ses collaborateurs apportent une vue d'ensemble de leur vaste expérience médicale. Ils croient que l'état psychologique des malades, le stress, les infections et les troubles du sommeil cliniquement mesurables peuvent tous jouer un rôle dans l'évolution du SFC. C'est pourquoi, d'après eux, tel malade peut entrer en SFC en un point quelconque du cercle vicieux : dépression, carence immunitaire, infection, trouble du sommeil, lassitude conduisant à dépression, etc.

Le Dr Cooke parle des ressemblances et des différences entre le SFC et la dépression grave, un des troubles de l'humeur les plus fréquents en psychiatrie. Les ressemblances sont nombreuses : l'âge du début, le caractère épisodique, la prépondérance féminine, voire les titres élevés des anticorps anti-EBV. Si on note également des différences apparemment distinctives, en particulier dans les antécédents de troubles graves de l'humeur, la différenciation est très difficile à faire objectivement. Ce qui est probablement plus intéressant à observer, c'est qu'un fort pourcentage de malades du SFC souffre également d'une dépression grave, d'où l'idée fort répandue que l'état de ces patients seraient amélioré par un traitement psychiatrique d'appui.

Le Dr Milton clô la séance en décrivant son expérience médicale auprès de nombreux patients SFC sous traitement. Elle montre que la maladie comporte trois phases se déroulant lentement sur plusieurs années. Elle croit que le médecin doit être attentif aux facteurs d'exclusion comme la consommation exagérée d'alcool et l'hyperthermie maligne. En ce qui concerne le rétablissement et le traitement, le Dr Mildon insiste sur l'exercice modéré, un régime alimentaire pauvre en graisses, et beaucoup de repos. Même dans ces conditions, la récupération peut demander plusieurs années, au mieux.

Séance B
Possibilités étiologiques et thérapeutiques

7. *Syndromes de fatigue chronique: vue d'ensemble préliminaire*

A. L. Komaroff

Le praticien voit souvent des malades qui se plaignent d'être toujours fatigués. La plupart du temps, l'examen complet ou même sommaire conduit à la conclusion que le patient est déprimé ou anxieux, ou les deux. Beaucoup moins souvent, il s'agit d'une affection «physique» reconnue, comme un néoplasme occulte ou une maladie de la thyroïde.

Il existe cependant un autre sous-groupe de malades souffrant de lassitude chronique, probablement une petite fraction, dont le tableau clinique ne correspond à celui d'aucune maladie physique reconnue, mais chez qui certains facteurs font croire à un trouble «organique». Au cours des 100 dernières années, la littérature médicale a fait état de plusieurs syndromes cliniques mal définis comportant une lassitude chronique. Depuis quelques années, on a fait beaucoup de suppositions à l'effet qu'on pouvait les attribuer à des infections virales chroniques. Si ces syndromes portent des noms variés, ils ont en commun tellement de caractères cliniques et biologiques que certains pensent qu'il pourrait s'agir de la même maladie, d'une pathogénèse unique.

La **neurasthénie** (que certains devaient appeler plus tard asthénie neurocirculatoire) a été décrite pour la première fois au milieu du 19e siècle[1]. Cette affection touche surtout de jeunes adultes, en général des femmes. Elle commence souvent à l'occasion d'une maladie infectieuse aiguë. Au début du 20e siècle, elle a été attribuée à une «faiblesse» du système nerveux et de l'appareil cardio-vasculaire. Mais comme aucun déficit objectif caractéristique n'a pu être démontré, cette étiquette diagnostique a perdu la faveur des cliniciens; on la rencontre rarement dans la littérature médicale des 40 dernières années.

La **mononucléose chronique véritable**[2-4] commence comme une mononucléose infectieuse aiguë classique, se manifestant par les signes cliniques, hématologiques et sérologiques caractéristiques. Cependant, au lieu de se rétablir, le sujet continue d'être malade pendant des années. Il montre parfois des signes sérologiques d'une infection persistante à virus d'Epstein-Barr (EBV).

L'infection à EBV chronique, évolutive et grave est une maladie chronique qui quelquefois, mais non pas toujours, fait suite à une mononucléose infectieuse aiguë[5,6]. Les sujets ont tous des anomalies sérologiques très prononcées (IgG contre EBV et VCA≥ 1:5120 ou anticorps contre l'antigène précoce (EA-Ab)≥ 1:320). Ils présentent souvent une atteinte organique importante : pneumonie interstitielle récidivante, hépatite traînante ni A ni B, splénomégalie, adénopathie, pancytopénie ou cytopénie sélective. La plupart des observateurs supposent qu'il s'agit d'une infection à EBV touchant des personnes chez qui la défense immunitaire contre ce virus est compromise.

L'encéphalomyélite myalgique (également appelée neurasthénie épidémique, maladie islandaise, maladie du Royal Free) ressemble, sous bien des aspects, aux autres syndromes de fatigue chronique. Ce qui la distingue en apparence, c'est qu'elle prend la forme d'épidémies touchant par exemple plusieurs membres d'une petite collectivité ou des collègues de travail d'un établissement important, qui tombent malades dans une période de temps relativement courte et présentant des symptômes similaires. Plus de 30 épidémies de ce genre ont été signalées dans la littérature médicale.[7,8]

La **fibromyalgie ou fibrosite** est une autre maladie de la même catégorie [9,10]. Cette étiquette diagnostique est utilisée le plus souvent par les rhumatologues, à cause de la prédominance des douleurs aux muscles et aux articulations. Les patients atteints de fibromyalgie accusent presque tous une lassitude chronique qui est souvent le symptôme le plus invaridant de leur maladie. De plus, celle-ci présente souvent des analogies avec ce que certains nomment syndrome de fatigue chronique : début soudain de la maladie à l'occasion de ce qui semble être une infection, fièvre chronique, adénopathie, toux[11].

Syndrome de fatigue chronique (SFC)

En 1988, sous la conduite des *Centers for Disease Control* des États-Unis, un groupe de chercheurs a mis au point une définition clinique de travail d'une maladie appelée syndrome de fatigue chronique[12]. Cette définition est résumée au tableau 1. Elle repose entièrement sur un éventail de symptômes subjectifs et objectifs (et non de signes biologiques) et sur l'exclusion des maladies évolutives chroniques «physiques» ou psychiques susceptibles de produire une lassitude chronique.

C'est seulement maintenant que cette définition clinique est mise à l'essai dans la pratique. Il n'est pas encore certain qu'elle atteigne les objectifs de toute définition clinique, soit la reconnaissance d'un groupe d'individus ayant en commun une pathogénèse et un pronostic caractéristiques.

Depuis trois ans, nous étudions un groupe de 350 sujets qui sont tous malades depuis au moins 6 mois. La plupart d'entre eux répondent parfaitement à la définition clinique du SFC. Ceux qui n'y répondent pas complètement sont d'ailleurs impossibles à distinguer des autres[13]. Nos résultats, qui n'ont pas encore été publiés en détail, sont étroitement superposables à ceux déjà rapportés par d'autres[14-16].

L'âge moyen est de 37 ans; le début de la maladie se situe entre 11 ans et 60 ans. Environ 70 % des malades sont des femmes. Ce sont généralement des personnes de la classe moyenne, mais tous les groupes socio-économiques sont

Tableau 1.
On propose comme outil de travail cette définition de cas pratique du syndrome de fatigue chronique*

Tout cas de syndrome de fatigue chronique (SFC) doit répondre aux critères majeurs 1 et 2, ainsi qu'à un certain nombre de critères mineurs : au moins 6 des 11 critères subjectifs et 2 des 3 critères physiques, ou au moins 8 des 11 critères subjectifs.

Critères majeurs

1. Première manifestation d'une lassitude débilitante persistante ou récidivante ou d'une fatigabilité rapide chez une personne sans antécédent de symptômes de cet ordre, ne cédant pas au repos au lit et suffisamment grave pour diminuer pendant au moins 6 mois l'activité quotidienne moyenne au-dessous de 50 % de ce qu'elle était avant le début de la maladie.

2. Les autres entités morbides susceptibles de produire des symptômes du même ordre doivent être exclues par la considération complète des antécédents, de l'examen clinique et des épreuves biologiques pertinentes. Ces entités sont les suivantes : néoplasie, maladie par auto-immunité, infection localisée (p. ex. abcès occulte), maladie bactérienne chronique ou sub-aiguë (p. ex. endocardite, maladie de Lyme, tuberculose), mycose (p. ex. histoplasmose, blastomycose, coccidioidomycose), maladie parasitaire (p. ex. toxoplasmose, amibiase, giardiose, infestation helminthique), infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH), maladie psychique chronique, soit récemment diagnostiquée par anamnèse (p. ex. dépression endogène, hystérie, névrose d'angoisse, schizophrénie), soit attesté par l'usage chronique de tranquillisants majeurs, de lithium ou d'antidépresseurs, maladie inflammatoire chronique (p. ex. sarcoïdose, granulomatose de Wegener ou hépatite chronique), maladie neuromusculaire (p. ex. sclérose en plaques ou myasthénie, maladie endocrinienne (p. ex. hypothyroïdie, maladie d'Addison, syndrome de Cushing, diabète sucré), toxicomanie (p. ex. alcool, médicaments d'ordonnance, drogues illicites), effets secondaires d'une médication chronique, agent toxique (p. ex. solvant, insecticide, herbicide, métal lourd), toute maladie pulmonaire, cardiaque, gastro-intestinale, hépatique, rénale ou du sang.

Critères mineurs

Pour servir de critère, un symptôme doit être apparu au moment ou après le moment du début de la fatigabilité et avoir persisté ou récidivé pendant au moins 6 mois. Les divers symptômes peuvent être survenus simultanément ou non).

1. Fièvre légère : température buccale entre 37,5 °C et 38,6 °C, si on l'a prise, ou frissons (Note : des températures buccales supérieures à 38,6 °C sont moins compatibles avec un SFC et doivent conduire à la recherche d'autres causes);

2. Mal de gorge;

3. Ganglions lymphatiques douloureux à localisation cervicale (antérieure ou postérieure) ou axillaire;

4. Faiblesse musculaire généralisée sans explication;

5. Myalgie;

6. Lassitude générale prolongée (24 heures ou plus) après un exercice ou un travail que le sujet avait aisément toléré avant sa maladie;

7. Maux de tête généralisés (d'un type, d'une gravité, d'une forme différents des maux de tête que le sujet peut avoir eu avant la maladie);

8. Arthralgie migratoire sans gonflement ni rougeur articulaire;

9. Trouble neuropsychologique (au moins l'un des symptômes suivants : photophobie, scotome transitoire, tendance à oublier, irritabilité, confusion, difficulté à penser, incapacité de se concentrer, dépression);

10. Trouble du sommeil (hypersomnie ou insomnie);

11. Le malade dit qu'au début de la maladie les principaux symptômes qu'il accuse sont apparus dans l'espace de quelques heures à quelques jours (il ne s'agit pas à proprement parler d'un symptôme, mais cette notion peut être considérée comme constituant un critère aux fins de la présente définition de cas).

Critères objectifs

Ils doivent être constatés par un médecin à au moins deux occasions, avec un intervale d'au moins un mois.

1. Fièvre légère : température buccale entre 37,6 °C et 38,6 °C ou rectale entre 37,8 °C et 38,8 °C (voir critère subjectif n° 1);

2. Pharyngite non exudative;

3. Ganglions lymphatiques cervicaux (antérieurs ou postérieurs) ou axillaires palpables ou douloureux à la pression. (Note : des ganglions lymphatiques de plus de 2 cm de diamètre doivent faire penser à une autre cause. Un examen plus poussé est alors indiqué).

* d'après Holmes GP et coll.[12].

représentés. Le symptôme essentiel est la lassitude. Chez nous, le malade typique souffre depuis plus de trois ans et souffre toujours au moment où nous remettons notre article. Dans quelque 25 % des cas, il se dit obligé de rester au lit ou de garder leur chambre, et incapable de travailler; une fois sur trois il ne peut travailler qu'à temps partiel. Avant de tomber malade, il s'estimait plus énergique que la plupart de ses amis.

À la différence de la plupart des personnes affligées d'une lassitude chronique, 85 % des patients atteints du SFC ont présenté le *début soudain* d'une maladie qui par la suite est devenue chronique. Il est typique que le sujet fasse remonter sa maladie à un jour particulier, au début d'une «infection» aiguë s'étant manifestée par de la fièvre, une pharynginte, une adénopathie, une myalgie et des symptômes connexes. Mais, contrairement à ce qui se produit lors des maladies aiguës banales, il déclare qu'il ne s'est jamais complètement rétabli.

En plus de la fatigue, les malades signalent d'une façon générale d'autres symptômes *chroniques* (tableau 2). Notre expérience nous a appris que deux symptômes particulièrement remarquables sont un malaise d'effort chronique et des sueurs nocturnes récidivantes souvent abondantes. Le malaise d'effort se caractérise non seulement par des symptômes qu'on pourrait attribuer à une perte de la «forme physique» – douleur et faiblesse dans les muscles atteints – mais également par l'exacerbation des signes généraux, p. ex. fièvre et adénopathie.

Les malades déclarent qu'ils n'accusaient *pas* habituellement ces divers symptômes pendant les années qui ont précédé le début de leur maladie, mais que ceux-ci ne sont devenus fréquents que depuis lors. À titre d'exemple, voici la fréquence de plusieurs symptômes chroniques courants pendant la maladie, à comparer avec la fréquence *avant* la maladie : arthralgie (76 %, 6 %); raideur matinale (62 %, 3 %); distraction (82 %, 4 %); tendance à l'oubli (71 %, 2 %); étourdissements (61 %, 4 %); paresthésies (52 %, 2 %); trouble du sommeil (90 %, 7 %); irritabilité (68 %, 4 %); dépression (66 %, 7 %).

Parmi les patients que nous suivons actuellement, un petit nombre ont eu des épisodes neurologiques aigus transitoires : convulsions (7 %), ataxie marquée aiguë (6 %), faiblesse localisée (5 %), cécité transitoire (4 %), paresthésie unilatérale (sans distribution dermatomique). Chez ces malades relativement peu nombreux présentant des épisodes neurologiques marquants, les observations cliniques et les résultats de laboratoire ressemblent d'autre part beaucoup à ceux des autres malades du SFC.

Dans les antécédents médicaux, la seule observation vraiment frappante est la fréquence élevée de maladies atopiques ou allergiques (chez environ 50 % des patients), ce qu'ont déjà remarqué Jones et ses collègues[17,18], et Straus[19].

À l'examen (tableau 2), nous avons observé chez 15 à 50 % de nos patients des signes anormaux : fièvre, température basale inhabituellement basse (moins de 97 °C), adénopathie cervicale postérieure, trouble de l'équilibre (signe de Romberg, difficulté à la démarche linéaire).

Les examens hématologiques habituels donnent des résultats anormaux chez 15 à 50 % des patients : leucocytose, leucopénie, lymphocytose relative, lymphocytose atypique, monocytose, allongement du temps de sédimentation, ou moins fréquemment, abaissement de celle-ci. Ces résultats n'ont pas encore été comparés en bonne et due forme aux résultats dans un groupe témoin de sujets sains.

Au point de vue biochimique, on ne remarque qu'une augmentation modeste des transaminases à une ou plusieurs occasions chez un quart de nos patients. Il est à noter qu'aucun d'entre eux n'a montré de signe sérologique d'une infection active par un virus de l'hépatite A, B ou C.

Au point de vue immunologique, nous avons trouvé, ainsi que d'autres auteurs (14-16,18,20-22) des indices dysfonction subtile et diffuse : une hypogammaglobulinémie partielle (chez 25-80 %), une hypergammaglobulinémie partielle (10-20 %), de faibles titres d'auto-anticorps, en particulier des anticorps antinucléaires (15-35 %), de faibles titres de complexes immuns circulants (30-50 %), des rapports lymphocytes T auxiliaires/inhibitents élevés (20-35 %), une diminution de l'activité des lymphocytes T cytoloxiques spécifiques de l'EBV, une diminution de la synthèse *in vitro* de l'interleukine-2 et de l'interféron par les lymphocytes en culture, une augmentation des lymphocytes T et B

Tableau 2.
Fréquence des symptômes subjectifs et objectifs chroniques*

Symptôme	Fréquence
Lassitude	75 - 100 %
Fébricule	60 - 95 %
Myalgies	30 - 95 %
Dépression	70 - 85 %
Maux de tête	35 - 85 %
Pharyngite	50 - 70 %
Déficience cognitive	50 - 70 %
Trouble du sommeil	15 - 70 %
Anxiété	50 - 70 %
Adénopathie	40 - 60 %
Nausées	50 - 60 %
Arthralgies	40 - 60 %
Diarrhée	30 - 40 %
Toux	30 - 40 %
Sensations cutanées bizarres	30 - 40 %
Éruption	30 - 40 %
Perte de poids	20 - 30 %
Prise de poids	50 - 70 %
Hypothermie (35 °C - 36,5 °C)	10 - 20 %

* d'après notre expérience et celle de quelques autres auteurs[14-16].

IgE-positifs, une insuffisance de l'activité fonctionnelle des lymphocytes lytiques naturels, une anergie ou une hypoergie aux cuti-réactions, une élévation des titres des diverses cytokines. Certains chercheurs ont observé une augmentation du titre de l'interferon circulant, tandis que d'autres ne l'ont pas notée. Straus a trouvé une augmentation significative de l'activité 2',5'-oligoadénylate synthétase, leucocytaire; on sait que cette enzyme est induite par les infections virales aiguës[16]. Dans environ la moitié des quelques patients qui ont subi des ponctions lombaires, on a noté une pléocytose surtout lymphocytaire, sans autres anomalies.

Les tests neuropsychologiques de cognition effectués par Bastien, Albert et leurs collègues (données non publiées) font croire qu'entre un tiers et la moitié de nos malades ont une déficience cognitive, en particulier un manque de concentration et d'attention. Les neuropsychologues pensent que l'allure générale des résultats de leurs tests indique un déficit «organique» plutôt qu'un trouble de l'humeur.

Vu les anomalies cognitives et neurologiques, et en raison de la ressemblance de certains de ces symptômes à ceux de la sclérose en plaques, nous avons effectué un examen du cerveau par résonance magnétique. Chez la plupart de plus de cent patients étudiés en collaboration avec nos collègues P. Cheney, R. Biddle, D. Peterson et F. Jolesz, nous avons observé des zones multiples de signaux à haute intensité dans la matière blanche sous-corticale (données non publiées). Une comparaison avec les résultats obtenus par cette méthode chez des témoins sains du même âge et du même sexe est en cours d'exécution.

Les virus et le syndrome de fatigue chronique

Quand chacun des syndromes de fatigue chronique que nous avons passés en revue est apparu dans la littérature médicale, on a posé l'hypothèse que la maladie est déclenchée par un agent infectieux. On a pensé surtout aux virus, bien que Salit ait suggéré que les agents infectieux non viraux puissent également déclencher un malaise post-infectieux comparable[23].

On a pensé pendant un certain temps que l'encéphalomyélite myalgique était produite par une souche de poliovirus peu virulente. Récemment, Mowbray a renforcé la possibilité d'une infection entérovirale dans certains cas de SFC en démontrant une plus grande fréquence d'antigènes entéroviraux circulants chez les malades que chez les témoins[24].

Le virus d'Epstein-Barr a également fait l'objet de recherches. La plupart du temps on a trouvé chez les malades du SFC des titres d'IgG anti-VCA et d'anticorps anti-EA plus élevés chez les patients que chez les sujets témoins sains appariés; l'anticorps contre l'EBNA est absent chez 10 à 30 % des patients, ce qu'on croit être tout à fait inhabituel chez les personnes séropositives bien portantes[14-16,25]. De plus, on a montré que l'anticorps contre EBNA-1 est absent chez 10 à 30 % des patients; c'est d'autant plus souvent le cas que les sujets sont plus gravement malades. Cette absence est très rarement observée chez les patients qui se rétablissent d'une mononucléose infectieuse aiguë et chez les cancéreux. Mais elle est fréquente chez les enfants sidatiques[26].

Il n'y a pas de très bonnes raisons de croire que l'EBV joue un rôle *de premier plan* dans la pathogénèse dans la plupart des cas de SFC : il existe un bon nombre d'entre les malades qui ont des titres normaux (ou nuls) d'anticorps à EBV mais qui cliniquement ne peuvent se distinguer des autres. De plus, il existe des observations cliniques et des résultats de laboratoire permettant de croire que d'autres herpèsvirus peuvent également être réactivés dans cette maladie; l'anticorps contre le virus morbilleux peut également avoir un titre augmenté[27]. Il est donc probable que les résultats sérologiques relatifs à l'EBV qu'on obtient chez la plupart des malades du SFC sont *secondaires* à quelque perturbation immunologique plutôt que d'indiquer un rôle pathogénétique primaire de l'EBV. Néanmoins, la réactivation secondaire de l'EBV peut ne pas être seulement un épiphénomène, ainsi que nous l'expliquerons tout à l'heure.

L'herpèsvirus humain 6 (HHV6), récemment découvert, est un candidat intéressant pour jouer un rôle pathogénétique dans certains cas de SFC, sourtout parce qu'il est lymphotrope et gliotrope[28-30]. Il semble qu'il existe un rapport sérologique de ce virus avec à la fois le SFC et la fibromyalgie[31-33], bien que certains chercheurs n'aient pas trouvé trace de ce rapport. L'étude menées de la réplication active du HHV6 est en cours. Pour le moment, les résultats appuient l'hypothèse que ce virus est secondairement réactivé dans ce syndrome, comme le sont d'autres virus; il est même possible qu'il joue un rôle primaire dans la pathogénèse du SFC.

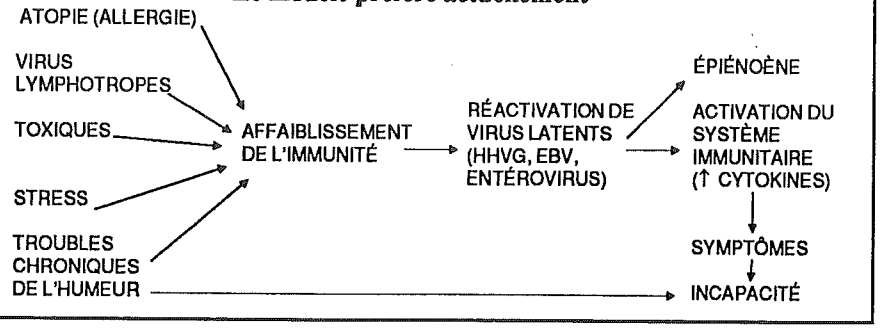
C'est la décémnie des rétrovirus humains. Il était inévitable qu'on cherchât à les relier au SFC. De même que d'autres auteurs, nous n'avons pas trouvé de preuve qu'aucun des rétrovirus humains connus joue un rôle dans ce syndrome. De plus, nous n'avons pas observé d'activité transcriptase inverse dans le liquide surnageant des cultures primaires de lymphocytes venant d'un certain nombre de nos patients les plus atteints.

Syndrome de fatigue chronique et maladies psychologiques

Ainsi que nous l'avons dit au début, la plupart des patients venant consulter pour un état de lassitude chronique souffrent probablement d'un trouble primitif de l'humeur (anxiété avec ou sans dépression). On sait d'autre part que la plupart d'entre eux ne présentent pas ce que nous appelons syndrome de fatigue chronique[34,35].

Quel est le rôle, s'il en est un, des troubles de l'humeur dans le SFC? Il s'agit d'un sujet difficile à étudier, parce que ces troubles se manifestent en partie par des symptômes qui peuvent également correspondre à une maladie «physique». D'après notre expérience personnelle, la plupart des malades du SFC se considèrent perçoivent eux-mêmes comme étant devenus *secondairement* anxieux ou déprimés, à la suite du début (généralement soudain) de leur maladie. D'après les réponses fournies à un questionnaire auto-administré, 80 à 90 % d'entre eux nient avoir souffert de dépression ou d'anxiété dans les années précédant leur maladie. Cependant, les entrevues plus fouillées faites par une personne formée à cet effet, au moyen du *Diagnostic Interview Schedule* (DIS), laisse croire qu'une de l'humeur a précédé le début du SFC chez un nombre relativement plus grand de patients qu'on ne l'avait d'abord cru (données non publiées).

Figure 1
Le modèle préféré actuellement



Bien qu'il ait été cité comme preuve à l'appui de l'hypothèse que le SFC est entièrement un trouble psychique, le travail de Kruesi et collègues, qui ont utilisé la même entrevue structurée, montre un taux de 7 % de troubles dépressifs graves dans la période *précédant* le début du SFC[36], soit un taux comparable à celui qu'on trouve dans la population générale[37]. Et la même équipe, étudiant essentiellement les mêmes patients, a observé des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui sont tout autres que de celles qu'on observe chez les patients porteurs d'un trouble grave de l'humeur[38].

Même s'il était vrai que les personnes atteintes du SFC ont, plus souvent que celles qui ne le sont pas, un trouble de l'humeur qui précède le début de leur lassitude chronique, qu'est-ce que cela voudrait dire? Ceux qui acceptent la notion cartésienne classique de la dualité de l'esprit et du corps, qui pensent que les troubles de l'humeur sont des phénomènes purement mentaux sans aucun rapport avec le corps, diront que les symptômes observés chez les malades du SFC ne correspondent à aucune anomalie corporelle, mais à une augmentation de la conscience qu'ils ont de leurs sensations physiques et de leur préoccupation à leur sujet, auxquelles se joindrait peut-être le désir d'attribuer leur malaise psychologique à une maladie physique.

J'aurais plutôt tendance à considérer les troubles de l'humeur comme des troubles neurochimiques déterminés biologiquement et capables de compromettre la fonction immunitaire, et qui à leur tour peuvent être perturbés par les mêmes phénomènes externes, qui affectent le système immunitaire. Selon ce modèle, le «corps» et l'«esprit» ne sont pas séparés ni distincts, mais liés de façon indissociable. Il est par conséquent plausible que les forces biologiques qui augmentent la probabilité d'un trouble de l'humeur puissent également augmenter la vulnérabilité à des troubles de l'immunité. Chez les malades du SFC qui présentent ou ont présenté un trouble de l'humeur et qui montrent également une dysfonction immunitaire et une infection virale, il n'est jamais possible de déterminer lequel de ces facteurs est apparu en premier lieu. De façon plus pratique, la question est de savoir quelle est la forme de traitement qui sera le plus efficace : la psychothérapie, la pharmacothérapie du trouble de l'humeur, une pharmacothérapie «immuno-modulatrice», un traitement antimicrobien ou quelque association de ces traitement.

Un modèle de la pathogénèse du syndrome de fatigue chronique

Nos connaissances sur le SFC sont limitées. Les données dont nous disposons permettent d'en établir de nombreux modèles, mais ne fournissent aucune preuve de l'un ou d'un autre. Mon point de vue actuel est représenté par le tableau 1. Au coeur du SFC, je soupçonne que se trouve une perturbation immunologique qui permet la réactivation d'agents infectieux latents et indéracinables, surtout des virus. La réactivation de ces virus peut n'être qu'un épiphénomène. Cependant, je pense qu'il est plus probable que, une fois réactivés secondairement, ces virus contribuent aux effets morbides du SFC directement en lésant certains tissus (p. ex. la muqueuse pharyngée) et indirectement en provoquant une réponse immunologique continue. En particulier, l'élaboration de diverses cytokines (p. ex. interféron-alpha et interleukine-2) dans le cadre de cette guerre immunologique prolongée produirait un grand nombre des symptômes du SFC : lassitude, myalgies, fièvre, adénopathies, voire troubles de l'humeur et de la cognition. Cette hypothèse repose sur l'observation d'une élévation des titres de diverses cytokines dans le SFC et les maladies qui lui sont apparentées[39-41], et les résultats de l'injection expérimental de cytokines fabriquées par les techniques du génie génétique, à diverses fins thérapeutiques[42-48].

Quelle que soit l'évolution de la maladie, les symptômes du SFC conduisent toujours à un certain affaiblissement du sujet. Comme pour toute maladie, la gravité de cet affaiblissement doit dépendre en partie de facteurs psychologiques.

Qu'est-ce qui, en premier lieu, déclenche l'altération de la fonction immunitaire? Plusieurs facteurs peuvent sans doute entrer en jeu: une diathèse atopique, des agents infectieux lymphotropes exogènes, des substances toxiques du milieu, le stress et, ainsi que nous l'avons envisagé tout à l'heure, les effets biologiques d'un trouble sous-jacent de l'humeur. Il semble improbable qu'il existe une explication unique, telle qu'un agent infectieux donné qui puisse rendre compte de cette maladie complexe.

Remerciements

Ce travail a été rendu possible par les subventions 1R01A126788 et 1R01A127314 de l'Institut national de l'allergie et des maladies infectieuses, ainsi que des fondations Minann et Rowland.

Références

1. Paul O. *DaCosta's syndrome or neurocirculatory asthenia.* Br Heart J 1987;58:306-15.
2. Isaacs R. *Chronic infectious mononucleosis.* Blood 1948;3:858-61.
3. Komaroff AL. *The "chronic mononucleosis" syndromes.* Hosp Pract 1987;22:71-5.
4. Straus SE. *The chronic mononucleosis syndrome.* J Infect Dis 1988;157:405-12.

5. Edson CM, Cohen LK, Henle W, Strominger JL. *An unusually high-titer human anti-Epstein Barr virus (EBV) serum and its use in the study of EBV-specific proteins synthesized in vitro and in vivo.* J Immunol 1983;130:919-24.

6. Schooley RT, Carey RW, Miller G, et coll. *Chronic Epstein-Barr virus infection associated with fever and interstitial pneumonitis. Clinical and serologic features and response to antiviral chemotherapy.* Ann Intern Med 1986;104:636-43.

7. Acheson ED. *The clinical syndrome variously called benign myalgic encephalomyelitis, Iceland disease and epidemic neuromyasthenia.* Am J Med 1959;4:569-95.

8. Henderson DA, Shelokov A. *Epidemic neuromyasthenia – clinical syndrome.* N Engl J Med 1959;260:757-64.

9. Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. *Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls.* Semin Arthritis Rheum 1981;11:151-71.

10. Goldenberg DL. *Fibromyalgia syndrome: an emerging but controversial condition.* JAMA 1987;257:2782-87.

11. Buchwald D, Goldenberg DL, Sullivan JL, Komaroff coll. *The "chronic, active Epstein-Barr virus infection" syndrome and primary fibromyalgia.* Arthritis Rheum 1987;30:1132-36.

12. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et coll. *Chronic fatigue syndrome: a working case definition.* Ann Intern Med 1988;108:387-89.

13. Komaroff AL, Geiger A. *Does the CDC working case definition of chronic fatigue syndrome (CFS) identify a distinct group?* Clin Res 1989;37:778A.

14. DuBois RE, Seeley JK, Brus I, et coll. *Chronic mononucleosis syndrome.* South Med J 1984;77:1376-82.

15. Jones JF, Ray CG, Minnich LL, Hicks MJ, Kibler R, Lucas DO. *Evidence for active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent unexplained illnesses: elevated anti-early antigen antibodies.* Ann Intern Med 1985;102:1-7.

16. Straus SE, Tosato G, Armstrong G, et coll. *Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection.* Ann Intern Med 1985;102:7-16.

17. Olson GB, Kanaan MN, Gersuk GM, Kelley LM, Jones JF. *Correlation between allergy and persistent Epstein-Barr virus infections in chronic-active Epstein-Barr virus-infected patients.* J Allergy Clin Immunol 1986;78:308-14.

18. Olson GB, Kanaan MN, Kelley LM, Jones JF. *Specific allergen-induced Epstein-Barr nuclear antigen-positive B cells from patients with chronic-active Epstein-Barr virus infections.* J Allergy Clin Immunol 1986;78:315-20.

19. Straus SE, Dale JK, Wright R, Metcalfe DD. *Allergy and the chronic fatigue syndrome.* J Allergy Clin Immunol 1988;81:791-95.

20. Tosato G, Straus S, Henle W, Pike SE, Blaese RM. *Characteristic T cell dysfunction in patients with chronic active Epstein-Barr virus infection (chronic infectious mononucleosis).* J Immunol 1985;134:3082-88.

21. Caligiuri M, Murray C, Buchwald D, et coll. *Phenotypic and functional deficiency of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome.* J Immunol 1987;139:3306-13.

22. Murdoch JC. *Cell-mediated immunity in patients with myalgic encephalomyelitis syndrome.* NZ Med J 1988;101:511-12.

23. Salit IE. *Sporadic postinfectious neuromyasthenia.* Can Med Assoc J 1985;133:659-63.

24. Yousef GE, Bell EJ, Mann GF, et coll. *Chronic enterovirus infection in patients with postviral fatigue syndrome.* Lancet 1988;1:146-50.

25. Tobi M, Morag A, Ravid Z, et coll. *Prolonged atypical illness associated with serologic evidence of persistent Epstein-Barr virus infection.* Lancet 1982;1:61-4.

26. Miller G, Grogan E, Rowe D. *Selective lack of antibody to a component of EB nuclear antigen in patients with chronic Epstein-Barr virus infection.* J Infect Dis 1987;156:26-35.

27. Holmes GP, Kaplan JE, Stewart JA, Hunt B, Pinsky PF, Schonberger LB. *A cluster of patients with a chronic mononucleosis-like syndrome: is Epstein-Barr virus the cause?* JAMA 1987;257:2297-2302.

28. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, et coll. *Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders.* Science 1986;234:596-601.

29. Josephs SF, Salahuddin SZ, Ablashi DV, Schacter F, Wong-Staal F, Gallo RC. *Genomic analysis of the human B-lymphotropic virus (HBLV).* Science 1986;234:601-3.

30. Ablashi DB, Salahuddin SZ, Josephs SF, et coll. *HBLV (or HHV-6) in human cell lines.* Nature 1987;329:207.

31. Buchwald D, Saxinger C, Goldenberg DL, Gallo RC, Komaroff coll. *Primary fibromyalgia (fibrositis) and human herpesvirus-6: a serologic association.* Clin Res 1988;36:332A.

32. Komaroff AL, Saxinger C, Buchwald D, Geiger A, Gallo RC. *A chronic "post-viral" fatigue syndrome with neurologic features: serologic association with human herpesvirus-6.* Clin Res 1988;36:743A.

33. Ablashi DV, Josephs SF, Buchbinder A, et coll. *Human B-lymphotropic virus (human herpesvirus-6).* J Virol Meth 1988;21:29-48.

34. Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff AD, Meier NJ, Powell JB. *Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics, and outcome.* JAMA 1988;260:929-34.

35. Manu P, Lane TJ, Matthews DA. *The frequency of the chronic fatigue syndrome in patients with symptoms of persistent fatigue.* Ann Intern Med 1988;109:554-6.

36. Kruesi MJP, Dale J, Straus SE. *Psychiatric diagnoses in patients who have chronic fatigue syndrome.* J Clin Psychiatry 1989;50:53-6.

37. Robins LN, Helzer JE, Weissman MM, et coll. *Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites.* Arch Gen Psychiatry 1984;41:949-58.

38. Demitrack MA, Dale JK, Gold PW, Chrousos GP, Straus SE. *Neuroendocrine abnormalities in patients with chronic fatigue syndrome.* Clin Res 1989;37:532A.

39. Wallace DJ, Margolin K. *Acute-onset fibromyalgia as a complication of interleukin-2 therapy.* Arthritis Rheum 1988;31:S24.

40. Peter JB, Wallace DJ. *Abnormalities of immune regulation in the primary fibromyalgia syndrome.* Arthritis Rheum 1988;31:24.

41. Cheney PR, Dorman SE, Bell D. *Interleukin-2 and the chronic fatigue syndrome.* Ann Intern Med 1989;110:321.

42. Muss HB, Costanzi JJ, Leavitt R, et coll. *Recombinant alpha interferon in renal cell carcinoma: a randomized trial of two routes of administration.* J Clin Oncol 1987;5:286-91.

43. Quesada JR, Talpaz M, Rios A, Kurzrock P, Gutterman JU. *Clinical toxicity of interferons in cancer patients.* J Clin Oncol 1986;4:234-43.

44. Erstoff MS, Kirkwood JM. *Changes in the bone marrow of cancer patients treated with recombinant interferon alpha 2.* Am J Med 1984;76:593-6.

45. Rosenberg SA, Lotze MT, Muul LM, et coll. *A progress report on the treatment of 157 patients with advanced cancer using lymphokine activated killer cells and interleukin 2 or high dose interleukin 2 alone.* N Engl J Med 1987;316:889-905.

46. Belldegrun A, Webb DE, Austin HAI, et coll. *Effects of interleukin 2 on renal function in patients receiving immunotherapy for advanced cancer.* Ann Intern Med 1987;106:817-22.

47. Denicoff KD, Rubinow DR, Papa MX, et coll. *The neuropsychiatric effects of treatment with interleukin 2 and lymphokine activated killer cells.* Ann Intern Med 1987:107:293-300.

48. Ettinghausen SE, Puri RK, Rosenberg SA. *Increased vascular permeability in organs mediated by the systemic administration of lymphokine activated killer cells and recombinant interleukin 2 in mice.* J Nat Cancer Inst 1988;80:178-88.

8. *Infections doubles du système immunitaire des patients atteints d'une infection chronique évolutive à virus d'Epstein-Barr imitant le syndrome de fatigue chronique*

D. T. Purtilo

Introduction

Plusieurs groupes de chercheurs[1-4] ont décrit un syndrome de fatigue chronique (SFC) dans lequel on observe une lassitude débilitante chronique, une fièvre légère, des ganglions lymphatiques douloureux ou sensibles à la palpation, des myalgies, des arthralgies, un mal de gorge, des maux de tête, des symptômes neurologiques etc. Ce syndrome affecte souvent les jeunes femmes de carrière[5-6]. Pour diverses raisons, l'étiologie du SFC fait l'objet d'une controverse. Son principal symptôme, la lassitude, vient au septième rang quant à la fréquence parmi les raions pour lesquelles on consulte le médecin de première ligne[7]. C'est donc un défi de taille de différencier le SFC d'une foule d'autres maladies.

Si le fondement étiologique du SFC est encore inconnu, des observations importantes indiquent la possibilité que dans certains cas il s'agisse d'un état post-infection virale qui se prolonge et se manifeste principalement par une lassitude chronique. Nous passerons en revue divers virus qui peuvent infecter de façon persistante les cellules du système immunitaire. Nous décrirons également une interaction entre le virus d'Epstein-Barr (EBV) et l'adénovirus du type 2 (AD-2) qui rendrait compte de l'existence d'un sous-groupe de malades souffrant d'une infection à EBV chronique évolutive. Chez ceux-ci on ne doit pas poser le diagnostic de SFC, car si leur maladie imite le SFC, elle a une base étiologique reconnue.

Les virus qui infectent le système immunitaire

De nombreux virus peuvent se répliquer dans les cellules du système immunitaire (tableau 1) et compromettre ainsi les réponses immunitaires[8,9]. Pour parler téléologiquement, c'est une bonne stratégie qu'adoptent les virus pour infecter le système immunitaire, en éluder les moyens de défense et se faire transporter dans la circulation sanguine jusqu'à divers organes. Oldstone[8] a noté qu'un mécanisme fréquent par lequel les virus établissent leur persistance est l'infection des cellules immunitaires, celles-là mêmes dont le rôle est d'éliminer ce virus (tableau 2). Le résultat est un avantage sélectif pour le virus qui détermine une immuno-suppression à son propre endroit. Il reste à déterminer si le SFC peut résulter d'une infection virale double peresistante du système immunitaire.

Infection virale double du système immunitaire

L'émergence du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) a stimulé beaucoup de travaux sur l'interaction des virus avec le système immunitaire. Chez les malades infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), nous avons trouvé comme d'autres auteurs [10] des taux extrêmement élevés, de présence d'anticorps contre le cytomégalovirus (de 92 à 100 %), le virus de l'herpès simple (90 à 100 %), le virus de l'hépatite B (78 à 82 %), le virus de l'hépatite A (82 à 95 %) et la capside du virus d'EB (près de 100 %). Dans notre laboratoire, pendant l'année 1983-84, 396 hommes homosexuels consécutifs de Greenwich Village sont tous EBV séropositif [11]. Dans la population adulte générale, on peut escompter que ce sera le cas de 90 à 95 % des sujets. Montagnier et ses collègues ont d'abord employé des souches de lymphocytes B EBV-transformées *in vitro* pour réaliser la culture simultanée du VIH.

Une telle co-infection des lymphocytes B par les virus EBV et VIH permet d'accroître la production de virus[13]. On a aussi réalisé une augmentation de l'expression du gène EBV *in vitro* par d'autres herpèsvirus[14]. L'herpèsvirus humain 6 (HHV6) a été isolé pour la première fois lors de tentatives pour reconnaître des rétrovirus en faisant proliférer des lymphocytes de culture provenant de sidatiques. Agut et coll.[15] ont noté que le VIH-1 et l'HHV6 peuvent simultanément se répliquer et détruire des lymphocytes dans ces préparations confirmant ainsi la constatation par Lusso et coll.[16] qu'il peut se produire une infection double productive des lymphocytes T humains CD4+ par VIH-1 et HHV6.

Maladie chronique à virus d'Epstein-Barr (MCEB)

Une infection asymptomatique par l'EBV survient chez presque tous les nourrissons et enfants. Environ les deux-tiers des jeunes adultes font une mononucléose infectieuse (MI) aiguë[17]. Depuis plus de 20 ans, l'EBV est reconnu comme étant la cause de la mononucléose infectieuse. Les hypothèses selon lesquelles le SFC résulterait d'une MI ont fait intervenir l'EBV comme agent étiologique possible. Il faut à cette fin avoir démontré une infection aiguë à EBV soit par la présence d'un anticorps IgM contre l'antigène de la capside virale, soit la séroconversion à l'égard de l'EBV ou le Monospot, en présence d'une lymphocytose atypique. Par la suite, dans un certain nombre de cas, la maladie persiste; le titre des anticorps contre l'antigène précoce (EA) reste élevé pendant 6 mois au moins, ce qui signe l'infection chronique par ce virus. Certains de ces malades montrent un abaissement des immunoglobulines sériques et des titres d'anti-EBNA; cette dernière constatation fait croire à des anomallies des lymphocytes B et T[2]. Le diagnostic différentiel entre la MCEBV et le SFC ou autres maladies se fait comme il est montré au tableau 3. Dans la MCEBV, les anticorps contre l'EBV sont élevés; les titres d'anticorps au cytomégalovirus, aux virus de l'herpès simple types I et II et au virus morbilleux le sont aussi (Holmes et coll.[18]). L'établissement du diagnostic a été gêné par le désaccord entre les divers laboratoires à propos des titres des anticorps contre l'EBV. Un groupe distinct de malades montrant des signes objectifs et des aberrations biologiques a

Tableau 1.
Virus qui infectent les lymphocytes et monocytes humains

Virus[a]	Cellules infectées[b]
Virus à ADN bicaténaire	
Virus de l'hépatite B	MNS et lymphocytes T et B
Papovavirus	MNS
Adénovirus groupe C	Lymphocytes T, B et nul
Herpès simple	Lymphocyte T
Virus d'Epstein-Barr	Lymphocyte B
Cytomégalovirus	Lymphocyte, mono
Virus à ARN à brin positif	
Poliovirus	Lymphocyte, monocyte
Rubéole	Lymphocytes T et B
Virus à ARN à brin négatif	
Rougeole	Lymphocytes T et B, mono
Oreillons	Lymphocytes T et B
Virus syncytial respiratoire	Lymphocyte, mono
Virus de la stomatite vésiculeuse	Lymphocyte T
Influenza A	Lymphocyte, mono
Para-influenza	Lymphocyte, mono
Rétrovirus	
HTLV I, III	Lymphocytes T, B et nul
VIH-1,2	Lymphocytes T et B, mono

[a] Les virus qui infectent les monocytes mais non les lymphocytes ne figurent pas sur la liste.
[b] Abréviations : MNS, mononucléaire sanguins; mono; monocyte ou macrophage.

Adaptation d'après : Oldstone, M.B.A. : Viral persistence. Cell 1989; 56:517-20.

Tableau 2.
Mécanismes de la persistance virale

Éluder la surveillance immunologique

1. Retirer les molécules de reconnaissance des cellules infectées
   Altérer l'expression des protéines virales
   Modulation et redistribution des récepteurs induites par les anticorps antivirus
   Effet direct du virus
   Infection indirecte par virus; libération de lymphokines et de monokines
   Absence dans les neurones

2. Anéantir la fonction des lymphocytes et des macrophages
   Immunosuppression généralisée
   Immunosuppression sélective
   Altération par lymphokines et monokines de la transcription du ou des gènes de l'hôte

Altérer la réplication et la transcription du virus

1. Virus incomplet ou défectueux
2. Génération de mutants ou variants
3. Diminution d'expression du ou des produits des gènes viraux

(Tiré de Oldstone, M.B.A. : Viral persistence. Cell 1989; 56:517-20. Copyright © 1989 par Cell Press. Avec la permission de Cell Press.)

été décrit; on a parlé d'infection chronique évolutive à virus d'Epstein-Barr, dont nous allons maintenant parler.

Infection chronique évolutive à virus d'Epstein-Barr

C'est une autre maladie à envisager dans le diagnostic différentiel du SFC. On la voit chez des enfants et de jeunes adultes qui présentent de façon caractéristique fièvre, lassitude, lymphadénopathie, hépatosplénomégalie, pancytopénie, gammopathie polyclonale et des titres très élevés d'anticorps contre l'EBV (tableau 3)[19]. Chez de rares sujets, on a démontré la présence d'une infection simultanée par l'adénovirus du type 2. Ils présentent des titres très élevés d'anticorpss contre l'EBV et les autres altérations cliniques et biologiques dont nous venons de parler[20].

Résumé et conclusion

À l'heure actuelle, les bases étiologiques du SFC sont indéterminées. Il est très important de distinguer les malades du SFC, comme les définissent Holmes et coll.[21] des *Centers for Disease Control*, de ceux qui présentant des signes cliniques et biologiques faisant penser soit à une infection double, soit à une immunodéficience sous-jacente. Il serait particulièrement utile de procéder à une étude immunovirologique longitudinale des malades qui présentent un SFC à la suite d'une infection virale confirmée.

Références

1. Tobi M, Morag A, Ravid Z, et coll. *Prolonged atypical illness associated with serologic evidence of persistent Epstein-Barr virus infection.* Lancet 1982;1:61-4.
2. DuBois RE, Seeley JK, Brus I, et coll. *Chronic mononucleosis syndrome.* Southern Med J 1984;77:1376-82.
3. Jones JF, Ray CG, Minnish LL, Hicks MJ, Kibler R, Lucas DO. *Evidence of active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illnesses: elevated anti-early antigen antibodies.* Ann Intern Med 1985;102:1-7.
4. Straus SE, Tosato G, Armstrong G, et coll. *Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection.* Ann Intern Med 1985;102:7-16.
5. Morrison JD. *Fatigue as a presenting complaint in family practice.* J Fam Pract 1944;231:414-18.

Tableau 3.
Diagnostic différentiel du syndrome de fatigue chronique et des troubles apparentés

	Infection chronique par le virus d'Epstein-Barr[1]	Syndrome d'infection chronique évolutive par le virus d'Epstein-Barr	Immunodéficience Primitive	Immunodéficience Secondaire (y compris sida)	Autres syndromes comparables	«Syndrome de fatigue chronique»
Principales manifestations cliniques	Fièvre, lymphadénopathie, lassitude (débute par mononucléose infectieuse aiguë)	Fièvre, lymphadénopathie, hépatosplénomégalie (marquée) pancytopénie	Variable suivant le type (p. ex. XLP, AT, WAS, CVI	Selon la maladie	Fatigabilité musculaire marquée, manifestations psychiques	Lassitude, faiblesse, fièvre
Sexe	Prédominance de femmes	Égalité	Prédominance d'hommes	Sida: surtout hommes	Prédominance de femmes	Prédominance de femmes
Âge	Adultes surtout	Enfants surtout (moins de 15 ans)	Enfants surtout	Adultes surtout	Adultes surtout	Adultes surtout
Évolution clinique	Incertaine	Souvent létale	Souvent létale	Souvent létale	Incertaine	Incertaine
Titres d'anticorps au virus d'Epstein-Barr	Réactivation avec titres modérément élevés d'anticorps IgG-VCA[5] et IgG-EA[6] et des titres faibles d'anticorps à EBNA	Titres extrêmement élevés d'anticorps IgG-VCA et EA et positifs IgG-VCA[8]	Réactivation avec faible titre d'anticorps à EBNA	Réactivation. Titres généralement normaux d'anticorps à EBNA	Inconnu	Séropositivité ou séronégativité

(Tiré de Thiele GM, Okano M. et Purtilo D.T. : *Differential diagnosis of chronic fatigue syndrome: an update. Infections in Medicine.*)

6. Kroenke K, Wood DR, Mangelsdorff AD, Meier NJ, Powell JB. *Chronic fatigue in primary care. Prevalence, patient characteristics and outcome.* JAMA 1988;260:929-34.

7. *The National Ambulatory Medical Care Survey.* 1975 summary. US Dept of Health and Human Services Publication (PH3) 1978:1778-84.

8. Oldstone MBA. *Viral persistence.* Cell 1989;56:517-20.

9. McChesney MB, Oldstone MBA. *Viruses perturb lymphocyte functions: selected principles characterizing virus-induced immunosuppression.* Ann Rev Immunol 1987;5:279-304.

10. Quinn TC, Poit P, McCormick JB. *Serologic and immunologic studies in patients with AIDS in North America and Africa.* JAMA 1987;257:2617-21.

11. Purtilo DT, Lipscomb H, Krueger GRF, Sonnabend J, Casareale D, Volsky DJ. *Role of Epstein-Barr virus in acquired immune deficiency syndrome.* Dans: Gupta S, éd. *AIDS-associated syndromes.* New York: Plenum Press, 1985:53-66.

12. Montagnier L, Gruest J, Chamaret S, et coll. *Adaptation of lymphadenomegaly-associated virus (LAV) to replication in EBV-transformated B lymphoblastoid cell lines.* Science 1985;225:63-6.

13. Tozzi V, Britton S, Ehrnst A, Lenkei R, Strannegard O. *Persistent productive HIV infection in EBV-transformed B lymphocytes.* J Med Virol 1989;27:19-24.

14. Kikuta H, Rapp F. *Enhancement of Epstein-Barr virus gene expression by other herpesviruses.* Intervirology 1988;29:281-91.

15. Agut H, Kerouedan D, M'Pele P, et coll. *Co-cultivation of human herpesvirus 6 and HIV-1 from blood lymphocytes.* Res Virol 1989;140:23-6.

16. Luosso P, Ensoli B, Markham PD, et coll. *Productive dual infection of human CD4+ T lymphocytes by HIV-1 and HHV-6.* Nature 1989;337:370-3.

17. Okano M, Thiele GM, Davis JR, Grierson HL, Purtilo DT. *Epstein-Barr virus and human disease: recent advances in diagnosis.* Clin Microbiol Rev 1988;1:300-12.

18. Holmes GP, Kaplan JE, Stewart JA, Hunt B, Pinksy PF, Schonberger LB. *A cluster of patients with a chronic mononucleosis-like syndrome: is Epstein-Barr virus the cause?* JAMA 1987;257:2297-2302.

19. Okano M, Thiele GM, Purtilo DT. *Severe chronic active Epstein-Barr virus infection syndrome and adenovirus type-2 infection.* Am J Pediatr Hematol Oncol 1990;12:168-73.

20. Okano M, Thiele GM, Davis JR, Nauseef M, Mitros F, Purtilo DT. *Adenovirus type-2 in a patient with lethal hemorrhagic colonic ulcers and chronic active Epstein-Barr virus infection.* Ann Intern Med 1988;108:693-9.

21. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, Komaroff AL, Schonberger LB, Straus SE, et coll. *Chronic fatigue syndrome: a working case definition.* Ann Intern Med 1988;108:387-9.

9. *L'herpèsvirus humain 6 (HHV6) et le syndrome de fatigue chronique (SFC)*

D.V. Ablashi, C. Zompetta, C. Lease, S.F. Josephs, N. Balachandra, A.L. Komaroff, G.R.F. Krueger, B. Henry, J. Lukau et S.Z. Salahuddin

L'herpèsvirus humain 6 (HHV6) (figure 1) a d'abord été isolé en 1986 à partir de mononucléaires sanguins provenant de patients atteints de troubles de lymphoprolifération, du syndrome d'immunodéficience acquise (sida) et d'autres affections malignes[1]. Le virus a été distingué des autres membres de la famille des herpèsvirus humains par des analyses immunologiques et moléculaires[1,2]. Bientôt son tropisme cellulaire montrait une gamme d'hôtes plus vaste qu'on ne le pensait à l'origine[3,4]. On connaît mieux sa distribution depuis la mise au point d'autres essais immunologiques[5,6]. On a signalé un nombre considérable de nouveaux isolats d'HHV6 à partir d'individus en bonne santé, de sidatiques, de malades du SFC, de receveurs de greffes d'organes et de sujets souffrant d'autres maladies (tableau 1)[5,7,8]. Une analyse génomique de la souche GS (le premier isolat rapporté)[1,2] est décrite au tableau 2. Les analyses moléculaires ultérieures ont révélé que les divers isolats d'HHV6 montrent des divergences[9]; un exemple d'une telle observation figure à la figure 2. Quand on a commencé à étudier les malades présentant un SFC, on a cru au rôle du virus d'Epstein-Barr (EBV), vu la détection de titres élevés d'anticorps contre l'antigène capsidique et l'antigène précoce de ce virus[10-12]. C'est pourquoi on a parlé d'un «syndrome d'infection chronique à EBV». Des différences dans les souches de virus d'Epstein-Barr sont couramment observées chez les sidatiques et les malades atteints d'autres affections malignes; il paraît donc biologiquement et immunologiquement important de savoir si les isolats d'EBV provenant de malades SFC sont différents des autres. Les travaux ultérieurs effectuées sur des groupes plus considérables de sujets n'ont pas permis d'établir un lien étroit entre SFC et EBV. Les manifestations cliniques du SFC décrites par Komaroff et coll.[10,11,13,14] suggèrent fortement une étiologie virale. Il est surprenant, comme l'EBV a été mis en cause comme facteur étiologique possible du SFC, qu'aucun isolement de ce virus à partir d'un malade du SFC n'ait été décrit dans la littérature scientifique. Un tel isolement eût été indispensable pour déterminer les différences de souches dont la connaissance aurait servi à pousser plus loin l'analyse séro-épidémiologique et les autres recherches immuno-virologiques.

En 1987, nous avons commencé à rechercher un lien entre HHV6 et SFC. Nous avons d'abord décelé une prévalence de 78 % d'un titre d'anticorps anti-HHV6 (souche GS) d'au moins 1:160 par une méthode d'immunofluorescence indirecte (figure 3) dans des sérums obtenus de Lake Tahoe (Nevada), Boston (Massachusetts) et des *National Institutes of Health*[5]. Par comparaison, chez les donneurs normaux, on observait un taux de prévalence de 58 % et des titres d'anticorps variant de 1:10 à 1:160, la majorité des donneurs ayant un titre de 1:40. Dans une étude ultérieure portant sur environ 300 patients atteints de SFC répondant aux critères cliniques décrits

Figure 1
Micrographie électronique de particules extra-cellulaires de HHV6 (souche GS) en provenance de cellules mononucléées en culture. En encadré, structure détaillée d'un virion isolé.

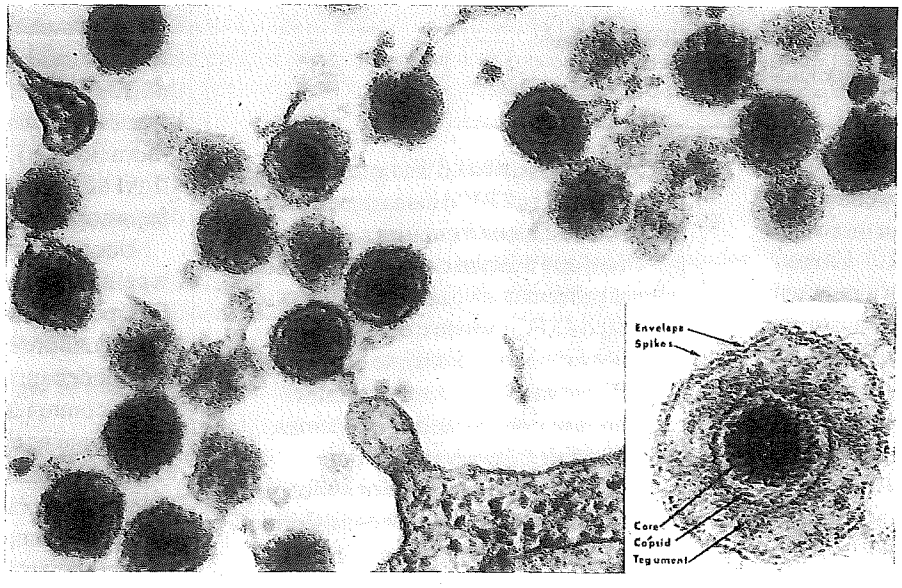


Tableau 1.
Isolements d'HHV6 rapportés jusqu'à ce jour

Chercheur	Source/Patients	Référence
Salahuddin et coll.	Sida et autres maladies lymphoprolifératives et malignes	Science, 1986
Downing et coll.	VIH+	Lancet, 1987
Tedder et coll.	VIH+	Lancet, 1987
Becker et coll.	Leucémie à tricholeucocytes	Int Virol Cong, 1987
Feorino et coll.	VIH+	Int Virol Cong, 1987
Lopez et coll.	VIH+	
Yamanishi et coll.	Roséole infantile (nourrissons)	Lancet, 1988
Kikuta et coll.	Exanthème subit (enfants)	J Inf Dis, 1989
Ablashi et coll.	Syndrome de fatigue chronique, VIH-1, sida	J Virol Methods 1988;1989 (non publiés)
Kaplan et coll.	Sida	Lancet, 1988
Agut et coll.	VIH-1, -2, sida	Res Virol, 1988
Pietroboni et coll.	Salive de donneurs normaux	Lancet, 1988
Carrigan et coll.	Lymphopénie chronique, Maladie du légionnaire	Am J Med, 1989
Ward et coll.	Transplantation de foie	J Med Virol, 1989
Krueger et coll.	Lupus érythémateux disséminé	Am J Med, 1989 (à paraître)

Tableau 2.
Génome de l'herpèsvirus humain 6

- Génome d'ADN bicaténaire
- Taille : 155 000 à 170 000 paires de base
- Rapport guanidine/cytosine : 40-44 %
- Capacité codante > 70 protéines
- Inversion génomique apparemment nulle
- Mode d'intégration inconnu
- Plus proche parent phylogénétique: CMV humain
- Contient des séquences répétitives
- Polymorphisme des sites de restriction parmi différents isolats
- Des variants polymorphes apparaissent lors du passage
- Déficience en thymidine kinase

au tableau 3, 51 % d'entre eux ont un titre d'IgG contre l'antigène capsidique de l'HHV6 d'au moins et souvent de 1:320 à 1:5120. Environ 25 % des sérums examinés montrent également une élévation des anticorps contre l'antigène capsidique de l'EBV. Chose surprenante, environ 20 % des sérums présentent en même temps une élévation des IgG contre les antigènes capsidiques d'HHV6 et d'EBV. Chez les témoins bien portants choisis dans la même région, ces anticorps ne sont élevés simultanément que dans 6 à 8 % des sérums examinés. Ce résultat fait croire à la possibilité d'une interaction entre HHV6 et EBV dans la production des manifestations morbides.

Une autre analyse des échantillons de sérum provenant de quelques patients atteints de SFC montre que si les titres d'anticorps contre l'antigène capsidique d'EBV ont monté, ils restent stables pendant une courte période de temps. Au contraire, l'observation d'une élévation puis d'une chute des anticorps anti-HHV6 vient à l'appui de la théorie des fréquentes réactivations du HHV6 dans cette maladie (figures 4 et 5). On ne sait pas encore quand et comment le HHV6 est réactivé, ni si ces fluctuations des titres d'anticorps et de la réactivation du virus sont en corrélation avec les symptômes du SFC.

On sait qu'une infection primaire par le HHV6 détermine un exanthème subit (roséole infantile) chez les nourrissons[8] et que les cellules infectées par le virus sont CD4 positif. Chez les enfants plus âgés, après une infection primaire, on peut observer une maladie analogue sans éruption cutanée (figure 6). De plus, 12 % des cas de mononucléose infectieuse où la recherche de l'anticorps hétérophile est négative sont le résultat d'une infection primaire à HHV6 [15-16] dans laquelle l'anticorps IgM anti-HHV6 apparaît sans la présence d'IgG au stade aigu de la maladie. On a également observé une maladie fébrile à résolution spontanée chez des receveurs d'allogreffe rénale ou hépatique, du fait d'une infection à HHV6 [7-17]. Environ 70 % des sidatiques sont porteurs de l'HHV6, malgré des différences locales possibles dans le taux de présence des anticorps selon les groupes à risque à l'égard de la positivité pour le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et des conditions d'hygiène. L'infection double *in vitro* des cellules CD4 par le VIH-1 et l'HHV6 conduit à l'augmentation de leur lyse et de la concentration du VIH[18]. Il est probable que dans les cas de sida, une réactivation du HHV6 contribue à renforcer l'immunosuppression et, indirectement, les manifestations cliniques[18-20]. Les malades souffrant d'angiopathies dites du collagène montrent un taux de présence des anticorps anti-HHV6 de 90 %, comparativement à 60 % chez les témoins sains. Le risque de réactivation du HHV6 est d'environ 50 % dans le lupus érythémateux disséminé et dans le syndrome de Sjögren, si on prend un titre d'IgM dépassant 1:40 ou d'IgG dépassant 1:640[21].

Nous avons commencé d'examiner les cellules provenant de malades du SFC par une technique d'immunoflorescence indirecte (IF) utilisant des anticorps monoclonaux dirigés contre les protéines et les glycoprotéines de l'HHV6[21] afin d'isoler le virus et de savoir à quelle fréquence on observerait des cellules exprimant l'antigène de l'HHV6 chez les patients atteints d'une forme aiguë de la maladie. La plupart de ceux-ci sont de

Figure 2
Comparaison moléculaire de deux isolats HHV6.
Les flèches montrent les bandes qui ne sont pas présentes dans l'isolat HHV6 Z29.

ADN génomique digéré par EcoRI

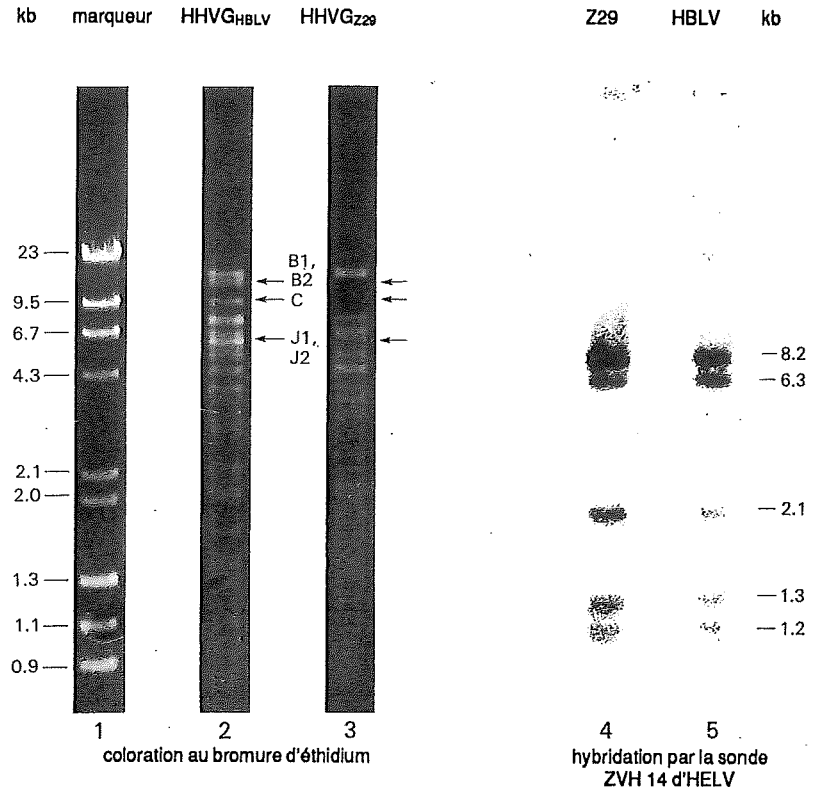


Tableau 3.
Critères cliniques du syndrome de fatigue chronique (SFC) utilisés aux fins de nos recherches sérologiques de détection de l'anticorps à HHV6

- Syndrome durant plus de 6 mois (> 6 mois : prolongé; > 18 mois : chronique)
- Modifications psychologiques (confusion, manque de concentration, anxiété, dépression)
- Douleurs articulaires ou musculaires lors d'activités normales; faiblesse musculaire proximale généralisée
- Frissons, fébricule
- Céphalées récidivantes
- Rougeur épisodique des oreilles et du cou
- Parasthésies
- Étourdissements
- Troubles du sommeil

Critères inconstants :

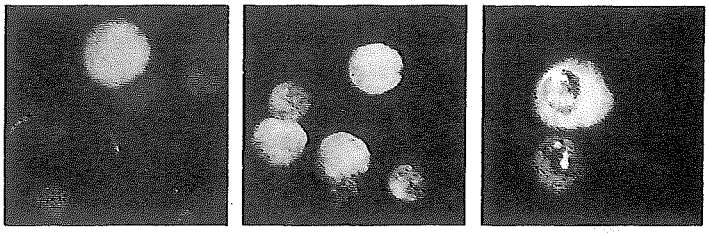
- Palpitations
- Antécédent de maladie aiguë
- Mal de gorge à un endroit défini
- Perte d'appétit
- Pharyngite non exsudative
- Diarrhée
- Perte de poids
- Allergies alimentaires et médicamenteuses

Le genre de personne :

- Souvent intelligentes, travailleuses, désireuses de réussir
- Plus de femmes que d'hommes
- Âge de 20 à 40 ans

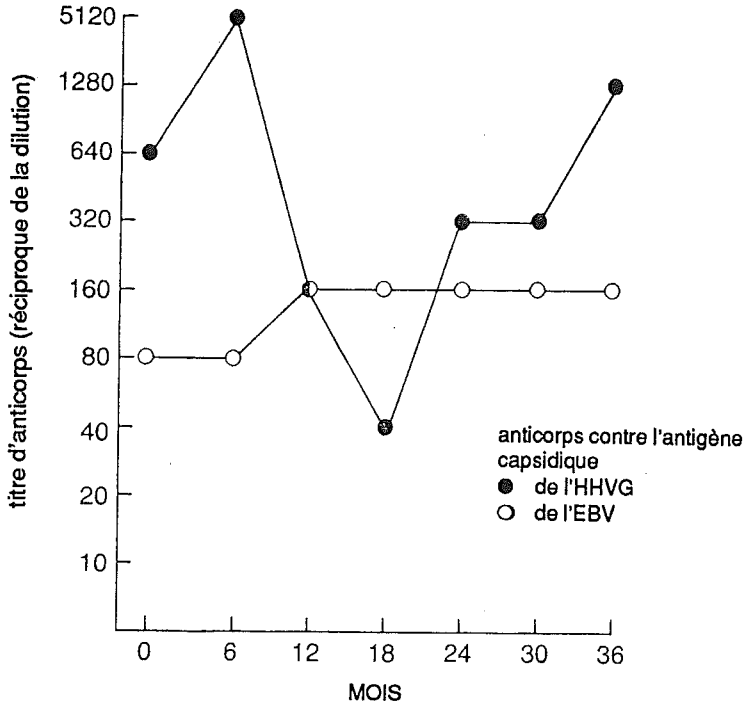
Figure 3
Infection de divers types de cellules par la souche GS d'HHV6

Démonstration des antigènes d'HBLV intracellulaires par immunofluorescence indirecte



Mégakacyocytes (HEL) | Lymphocytes T (SB-2) | Glioblastome (HTB-14)

Figure 4
Comparaison des titres d'anticorps IgG à HHV6 et à EBV chez un ou une malade du SFC



Lake Tahoe, de Boston et de New York. Sur les 28 patients étudiés jusqu'ici, 64,3 % ont montré des antigènes de l'HHV6 dans leurs cellules mises en culture avec la phytohémagglutinine (PHA). La proportion des cellules exprimant des antigènes (P41, P116/64, P135, gp82, gp180/200) varie de 4 à 35 %. Elles apparaissent au bout de 2 à 10 jours et se mettent rapidement à dégénérer (figure 7). Elles présentent un aspect très caractéristique: elles sont grandes, réfractiles, mono ou binucléés, ainsi que nous l'avons précédemment observé[1,5]. La réactivité par IF aux anticorps monoclonaux est soit nucléaire, soit cytoplasmique, selon l'infection et la spécificité de l'anticorps[21]. En comparaison, seulement 1 % ou moins des cellules de donneurs sains sont réactives. Chez une malade de Boston atteinte du SFC, nous avons isolé l'HHVG. Ses échantillons de lymphocytes sanguins prélevés à 5 mois de distance contenaient 10 à 30 % de cellules positives quant à l'antigène de ce virus. Nous sommes en train de procéder à une caractérisation plus poussée de cet isolat (Komaroff et coll., données non publiées). Ceci renforce l'idée que les malades du SFC ont une infection active à l'HHV6. Au moyen de la sonde à ZVH14 pour l'HHV6, on trouve *in situ* qu'au moins deux fois plus de cellules provenant de patients atteints de SFC contiennent des génomes d'HHV6 que celles de sujets sains. Même si, chez certains malades, on a détecté des génomes d'EBV, on n'a pu mettre en évidence de réplication virale dans leurs cellules au moyen d'anticorps monoclonaux contre les antigènes capsidique et précoce de l'EBV.

La réactivation de l'HHV6 a été confirmée par la détection d'anticorps IgM contre l'HHV6 chez 10 malades sur 24 (tableau 4), alors que cet anticorps n'a été trouvé dans le sérum de 12 donneurs sains par IF après absorption ni par RF (Behring Werke, Marburg), ni par la protéine G. L'antigène de membrane de l'HHV6 (gp180/200) a été détecté chez 11 des 25 malades à la phase aiguë. Le tableau 4 montre qu'une activation considérable de l'HHV6 se produit alors. On ne sait pas si cette activation est causée par d'autres virus par des stéroïdes, des hormones ou d'autres activateurs immunologiques. Une douleur musculaire diffuse à distribution

Figure 5
Élévation des anticorps (IgG) contre les antigènes capsidiques de HHV6 et de l'EBV chez un ou une malade du SFC.

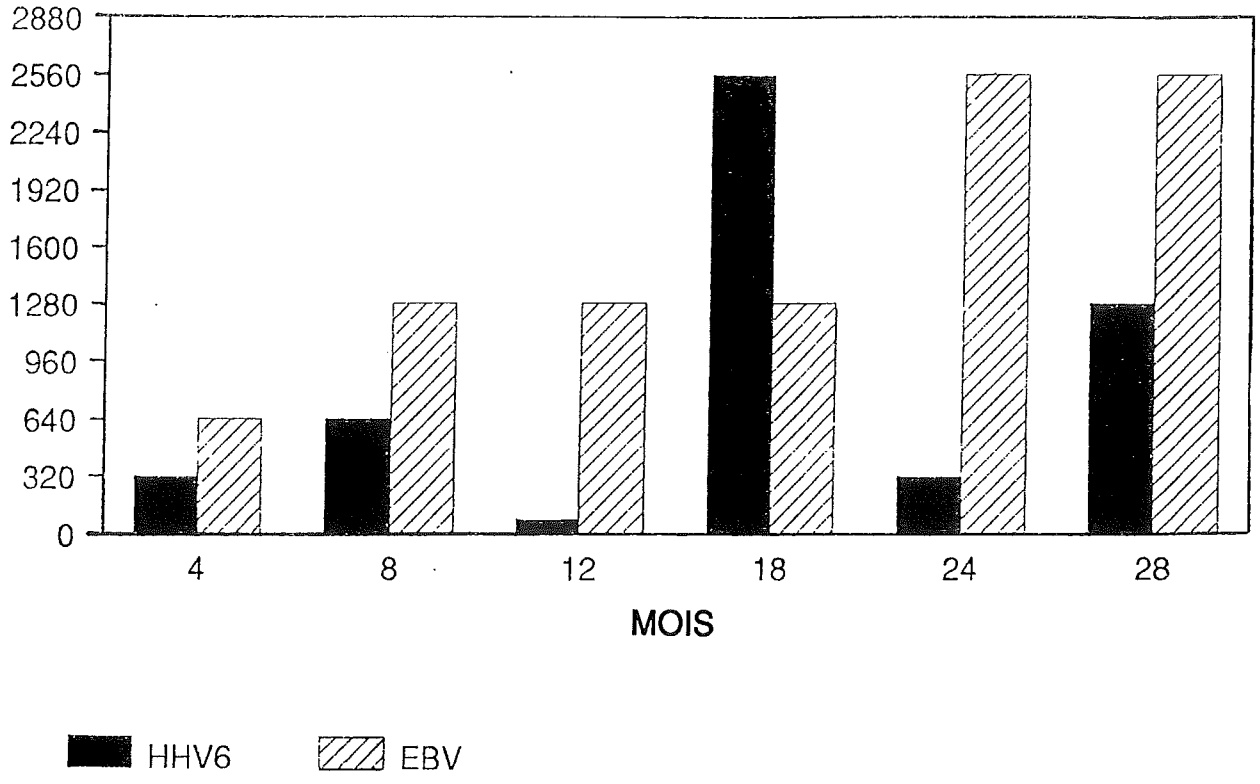
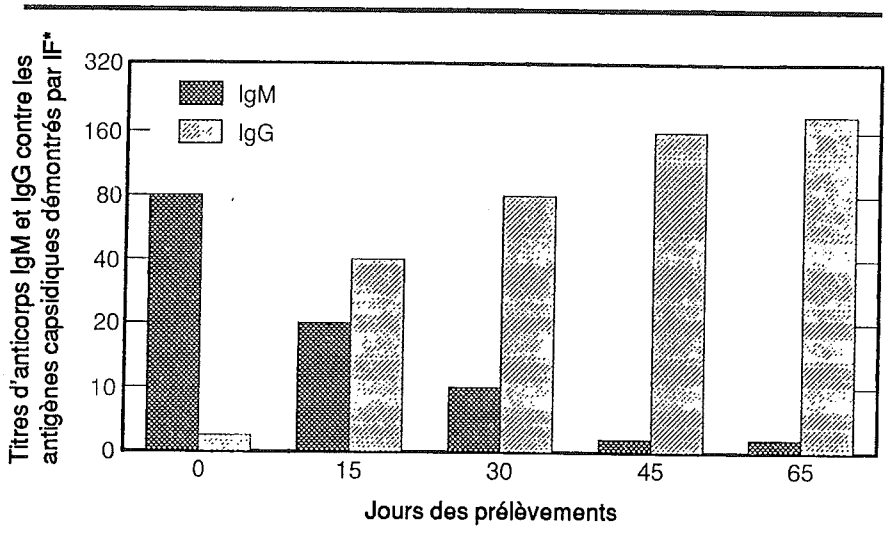


Figure 6
Observation d'une infection primaire à HHV6.



*la dilution de départ est 1:10

axiale est la caractéristique la plus communément observée chez les patients atteints de SFC[10,11,13,14,22]. Archard et coll.[22] ont trouvé l'ADN de l'EBV dans les muscles de sept patients atteints de SFC postviral; ils n'excluent cependant pas la possibilité qu'une infiltration de leucocytes dans le muscle explique la présence d'ADN de l'EBV. De plus dans ces biopsies, on n'a pas recherché l'ADN de l'HHV6. Les biopsies musculaires que nous avons examinées présentent des signes de dégénérescence de fibres isolées sans réponse inflammatoire. Certaines observations font croire à la présence d'un génome d'HHV6 dans les cellules du sarcolemme en prolifération. *In vitro*, des fibroblastes cutanés peuvent être infectés par l'HHV6, et l'exprimer. Récemment, on a isolé ce virus à partir des fibroblastes provenant d'un ou d'une malade de SFC, ce qui évoque la forte possibilité qu'il joue un rôle important dans les myalgies de cette maladie.

Le fait que l'HHV6 peut infecter les monocytes-macrophages évoque une

Figure 7
Cultures de cellules lymphoblastoïdes en provenance d'un ou d'une malade SFC montrant de grandes cellules réfringentes (en contraste de phase) dans lesquelles la présence de l'antigène HHV6 est démontré au moyen d'un anticorps monoclonal HHV6.

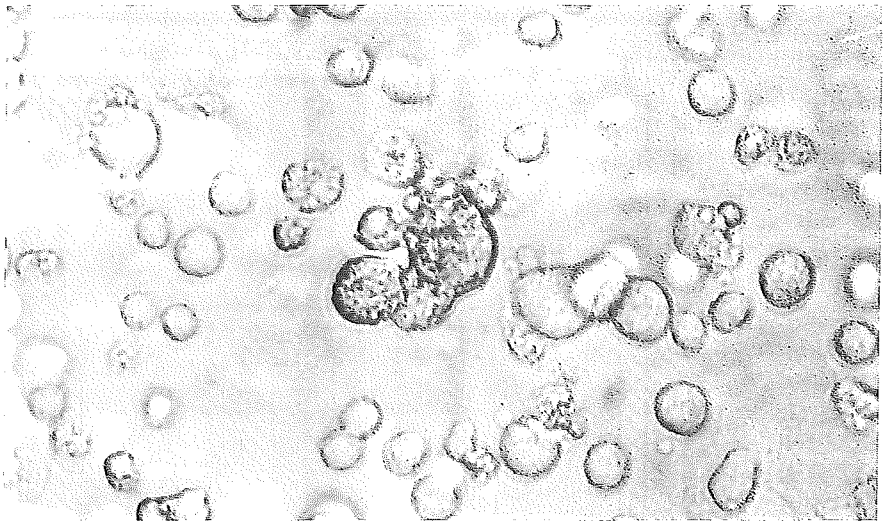


Tableau 4.
Réactivation de l'HHV6 chez les patients atteints de SFC

Sujets	Nbre de sujets	Nbre de sujets IgG-positifs (étendue des titres)	Nbre de sujets IgM-positifs (étendue des titres)	Détection de l'antigène d'HHV6 dans le sang*
SFC	25	24 (80 - > 5120)	10 (10 - ≤ 80)	11/25
Sains	12	9 (20 - ≥ 80)	0	1/9

N.B. Immunoflurescence sur des cellules HSB2 infectées par la souche GS d'HHV6.
* On a utilisé des anticorps monoclonaux contre l'HHV6 (souche GS) pour détecter les cellules exprimant l'antigènede l'HHV6, après culture de ces cellulependant 3 à 12 jours. Le nombre de cellules exprimant l'antigène viral varie de 5 à ≥ 25 % dans les lymphocytes de patients atteints de SFC, mais ne dépasse pas la proportion de >2 % dans les lymphocytes des donneurs sains.

Tableau 5.
Effets *in vitro* des médicaments antiviraux sur les cellules HSB2 infectées par l'HHV6

Traitement	Nbre de cellules/mL	% de cellules positives à l'essai d'immuno-fluorescence
Témoins	$2x10^6$	≥72
Acyclovir (50 et 80 µg/mL)	$2x10^6$	<65
Gancyclovir (50 et 80 µg/mL)	$2x10^6$	≤50
AZT (50 et 80 µg/mL)	$2x10^6$	≤68
Acide phospho-acétique (25 µg/mL)	$2x10^6$	<0,5
Phosphonoformate (20 µg/mL)	$1.8x10^6$	0

* L'acyclovir et le gancyclovir à la dose de 80 µg/mL sont légèrement toxiques pour ces cellules.

autre possibilité : qu'ils infiltrent le tissu nerveux et y induisent des effets cytopathiques. La possibilité d'infecter des cellules de glioblastome par l'HHV6 rend plausible cette manière de voir (figure 3)[3]. L'infection de cellules nerveuses par l'HHV6 rendrait compte des troubles neurologiques signalés chez certains patients atteints de SFC. Mais il faut des recherches en profondeur sur ces tissus avant qu'il soit possible de tirer des conclusions.

Les questions qui restent encore à résoudre sont les suivantes :

a) Quelle est la cause du SFC?

b) Quels rôles jouent l'HHV6 et l'EBV dans sa pathogénèse?

c) L'interaction de ces virus conduit-elle à une modification de la réponse immunitaire?

d) L'un ou l'autre ou les deux virus présents à l'état latent chez les patients atteints de SFC sont-ils activés par des agents non viraux jouant un rôle dans les manifestations de la maladie?

Si l'HHV6 devait être considéré comme un cofacteur important dans l'étiologie du SFC, la suppression de l'activation virale par des agents antiviraux pourrait-elle retarder ou prévenir l'apparition de cette maladie?[23-26] Le tableau 5 montre que le phosphonoformate et l'acide phospho-acétique inhibent la réplication de l'HHV6. Récemment, Russler[24] a montré que le Gancyclovir bloque l'infection des mononucléaires de l'homme par un isolat d'HHV6. Tant l'Acyclovir que le Gancyclovir est extrêmement efficace contre le cytomégalovirus mais ils n'inhibent pas l'infection cellulaire par l'isolat d'HHV6 dit GS, ainsi que le montre le tableau 5. La différence pourrait s'expliquer par le fait que les isolats G5 sont plus cytoxiques et manifestent une réplication plus active que les autres. Cette observation montre la nécessité d'essayer divers composés antiviraux contre les divers isolats d'HHV6, en particulier ceux des patients atteints de SFC, avant qu'on puisse en tirer d'autres conclusions. Nous sommes certains qu'une meilleure prise de conscience du SFC de la part du médecin, du malade, du chercheur fondamental et du chercheur clinique permettra au cours des prochaines années de beaucoup mieux comprendre cette maladie qui nous est maintenant signalée d'autres parties du monde[19,22,27]. Il est nécessaire de procéder à des essais cliniques et à des expériences de laboratoire en vue de répondre aux questions que nous avons posées[23-26].

Remerciement

Nous remercions Kristinë L. Ablashi de son assistance technique dans la préparation de cet article.

Références

1. Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, et coll. *Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders.* Science 1986;234:596-601.
2. Josephs SF, Salahuddin SZ, Ablashi DV, Schachter F, Wong-Staal F, Gallo RC. *Genomic analysis of the human B-lymphotropic virus (HBLV).* Science 1986;234:601-3.
3. Ablashi DV, Salahuddin SZ, Josephs SF, et coll. *HBLV (or HHV-6) in human cell lines.* Nature 1987;329:207. Letter.
4. Lusso P, Salahuddin SZ, Ablashi DV, et coll. *Diverse tropism of HBLV (human herpesvirus 6).* Lancet 1987;2:743. Letter.
5. Ablashi DV, Josephs SF, Buchbinder A, et coll. *Human B-lymphotropic virus (human herpesvirus-6).* J Virol Methods 1988;21:29-48.
6. Saxinger C, Poleski H, Eby N, et coll. *Antibody reactivity with HBLV (HHV-6) in U.S. populations.* J Virol Methods 1988;21:199-208.
7. Ward NK, Gray JJ et Efstathiou S. *Brief report: primary human herpesvirus 6 infection in a patient following liver transplantation from a seropositive donor.* J Med Virol 1989;28:69-72.
8. Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, Asano Y, Kurata T. *Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum.* Lancet 1988;1:1065-7.
9. Josephs SF, Ablashi DV, Salahuddin SZ, et coll. *Molecular studies of HHV-6.* J Virol Methods 1988;21:179-90.
10. Levine PH, Krueger GR, Kaplan M, et coll. Dans: Ablashi DV, Faggioni A, Krueger GR, Pagano JS, Pearson GR, éds. *Epstein-Barr virus and human disease.* Clifton, NJ: The Humana Press Inc, 1988:405.
11. Komaroff AL. *Chronic fatigue syndromes: relationship to chronic viral infections.* J Virol Methods 1988;21:3-10.
12. Straus SE, Tosato G, Armstrong G, et coll. *Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection.* Ann Intern Med 1985;102:7-16.
13. Jones JF, Straus SE. *Chronic Epstein-Barr virus infection.* Annu Rev Med 1987;38:195-209.
14. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et coll. *Chronic fatigue syndrome: a working case definition.* Ann Intern Med 1988;108:387-9.
15. Bertram G, Dreiner N, Krueger GR, et coll. Dans: Ablashi DV, Faggioni A, Krueger GR, Pagano JS, Pearson GR, éds. *Epstein-Barr virus and human disease.* Clifton, NJ: The Humana Press Inc, 1988:361.
16. Niederman JC, Liu CR, Kaplan MH, Brown NA. *Clinical and serological features of human herpesvirus-6 infection in three adults.* Lancet 1988;2:817-9.
17. Morris DJ, Littler E, Arrand JR, Jordan D, Mallick NP, Johnson RW. *Human herpesvirus 6 infection in renal-transplant recipients.* N Engl J Med 1989;320:1560-1. Letter.
18. Lusso P, Markham PD, Ensoli B, et coll. *Productive dual infection of human CD4+ T lymphocytes by HIV-1 and HHV-6.* Nature 1989;337:370-3.
19. Krueger GR, Koch B, Ramon A, et coll. *Antibody prevalence to HBLV (human herpesvirus-6, HHV-6) and suggestive pathogenicity in the general population and in patients with immune deficiency syndromes.* J Virol Methods 1988;21:125-31.
20. Krueger GR, Ramon A. *Overview of immunopathology of chronic active herpesvirus infection.* J Virol Methods 1988;21:11-8.

21. Balachandra N, Amelse RE, Zhou WW, Chang CK. *Identification of proteins specific for human herpesvirus 6-infected human T cells.* J Virol 1989;63:2335-40.

22. Archard LC, Peters PO, Behan D, et coll. Dans: Ablashi DV, Faggioni A, Krueger GR, Pagano JS, Pearson GR, éds., *Epstein-Barr virus and human disease.* Clifton, NJ: The Humana Press Inc, 1988.

23. Streicher HZ, Hung CL, Ablashi DV, Hellman K, Saxinger C, Fullen J, Salahuddin SZ. ***In vitro inhibition of human herpesvirus-6 by phosphonoformate.*** J Virol Methods 1988;21:301-4.

24. Russler SK, Tapper MA, Carrigan DR. *Susceptibility of human herpesvirus 6 to acyclovir and ganciclovir.* Lancet 1989;2:382. Letter.

25. Resnick L, Herbst JS, Ablashi DV, Atherton S, Frank B, Rosen L, Horwitz SN. *Regression of oral hairy leukoplakia after orally administered acyclovir therapy.* JAMA 1988;259:384-8.

26. Pagano JS, Lin JC. Dans: Ablashi DV, Faggioni A, Krueger GR, Pagano JS, Pearson GR, éds. *Epstein-Barr virus and human disease.* Clifton, NJ: The Humana Press Inc, 1988:315.

27. Krueger GR, Koch B, Ablashi DV. *Persistent fatigue and depression in patient with antibody to human B-lymphotropic virus.* Lancet 1987;2:36. Lettre.

10. Résumé — séance B

I. E. Salit

Résumé

Le Dr Anthony L. Komaroff, du *Brigham and Women's Hospital* (Boston) est été le premier conférencier. Il passe en revue les manifestations cliniques du syndrome de fatigue chronique (SFC). Il indique que du point de vue démographiques il n'est pas limité, comme on l'a pensé, aux femmes de 20 à 40 ans. Les symptômes psychologiques sont courants, même s'ils ne sont pas toujours apparents à l'occasion d'un premier interrogatoire. Mais il est évident que certaines manifestations ne peuvent s'expliquer d'un point de vue purement psychologique. Le conférencier décrit un certain nombre de symptômes neurologiques que l'on observe généralement à une fréquence de 5 - 7 %. Un signe objectif important est la présence d'une lymphadénopathie cervicale postérieure chez 35 à 45 % des malades; il existe des signes neurologiques chez environ 30 %. Le conférencier passe en revue certaines des anomalies biologiques : présence de complexes immuns, augmentation des IgG ou des IgM, diminution de la synthèse *in vitro* d'interleukine 2. La résonance magnétique montre des signaux hyperintenses au niveau de la matière blanche. Puis le Dr Komaroff examine plusieurs agents étiologiques . Il n'y a pas d'observations pouvant faire croire qu'un rétrovirus soit en cause, non plus que *Borrelia burgdorferi* (l'agent de la maladie de Lyme). Les entérovirus sont peut-être importants, car on note une augmentation importante de leur activité chez les patients atteints de SFC, comparativement aux témoins. On note cependant une élévation du titre des anticorps contre le virus d'Epstein-Barr et les herpèsvirus. Le titre des anticorps contre l'herpèsvirus humain 6 (HHV6) est plus élevé chez les patients atteints de SFC que chez les témoins. Il n'apparaît pas que l'HHV6 soit le seul suspect; on n'a pas mis le doigt sur une cause unique. Le Dr Komaroff termine en présentant une hypothèse qui tient compte de certains des facteurs connus dans cette maladie.

Le Dr David T. Purtilo d'Omaha (Nebraska) analyse les mécanismes de la persistance virale en faisant remarquer qu'il existe de nombreux virus latents qui infectent lymphocytes et monocytes. Il y a des cas où l'infection double joue peut-être un rôle pathogénétique, par exemple l'infection simultané par le virus de l'immunodéficience humaine et le virus d'Epstein-Barr qui peut déclencher un lymphome ou une leucoplasie buccale. Le conférencier donne un exemple détaillé se rapportant à un grand malade chez qui il a trouvé des niveaux très élevés d'anticorps contre l'EBV et isolé l'EBV et un adénovirus de type 2. Dans un autre cas, on a trouvé l'HHV6; les divers titres sont en corrélation avec la présence de complexes immuns ainsi qu'avec les symptômes. Puis le Dr Purtilo aborde la question du diagnostic différentiel. Il existe bien un syndrome d'infection active chronique à EBV, et ce virus peut se réactiver chez les patients porteurs de diverses formes d'immunodéficience y compris le sida. Mais dans les cas de SFC, les titres d'EBV sont analogues à ceux des témoins.

Puis le Dr D. Ablashi du *National Cancer Institute de Bethesda*, donne une description de l'HHV6 et de ses relations avec le SFC. L'herpèsvirus humain 6 a un ADN bicaténaire. Il a un tégument analogue à celui du cytomégalovirus. Mais son rapport guanidine/cytosine est analogue à celui du virus varicelle-zona. Il a une capacité de codage de 70 polypeptides. Jusqu'ici on n'a trouvé aucune homologie avec d'autres herpèsvirus, mais son génome n'a été caractérisé que partiellement. Il existe quelques polymorphismes, ainsi qu'on peut le noter par l'analyse des sites de restriction. Il y a des souches qui ont une croissance rapide et qui provoquent la mort des cellules, tandis que d'autres, dont la croissance est plus lente, permettent une viabilité résiduelle considérable des cellules. La sérologie de l'HHV6 est très spécifique. Les cellules cibles comprennent essentiellement des lymphocytes CD7, CD2 et CD4. Environ 60 % des donneurs de sang américains possèdent l'anticorps, et 80 % des enfants des États-Unis l'ont également, ce qui indique une certaine diminution avec l'âge. Dans certaines parties de l'Afrique, presque 90 % des gens sont infectés et ont des titres très élevés. Il y a significativement plus de malades du SFC que de témoins qui sont porteurs de l'anticorps contre l'HHV6. Chez un individu donné, il existe de grandes fluctuations dans le temps du titre des anticorps contre l'HHV6; le fait ne semble pas se produire avec d'autres herpèsvirus. L'HHV6 semble également se réactiver dans le sida. Dans certains cas de thyroïdite, on trouve également un titre élevé d'anticorps. On nous présente une biopsie musculaire montrant la présence d'antigènes de l'HHV6 dans les cellules musculaires. Enfin, certains produits antiviraux montrent une activité considérable contre le HHV6 : le Foscarnet (phosphonoformate), l'acide phospho-acétique et le Gancyclovir. L'Acyclovir, l'AZT et l'Ara C n'ont pas d'activité.

Séance C
Méthodes diagnostiques biologiques et autres

11. Recherche un lien entre l'infection à virus d'Epstein-Barr et le syndrome de fatigue chronique

J. H. Joncas

L'infection au virus d'Epstein-Barr (EBV) est accompagnée d'une réponse sérologique caractéristique. Les anticorps contre l'antigène de la capside virale (VCA) sont les premiers à apparaître après l'infection et sont presque toujours déjà présents au moment du début clinique d'une mononucléose infectieuse. Alors que les immunoglobulines M (IgM) répondant au VCA ne sont ordinairement présents que pendant moins de deux mois, les IgG persistent généralement toute la vie. Les anticorps contre l'antigène précoce (EA) apparaissent à peu près au même moment, mais dans seulement 50 à 70 % des cas. La plupart du temps ils disparaissent en quelques mois, ou bien ils persistent pendant plusieurs années à un titre inférieur à 1:100. Les anticorps contre l'antigène nucléaire du virus d'Epstein-Barr (EBNA) font leur apparition après un délai variant de quelques semaines à 5 ou 6 mois chez la plupart (90 %) des malades[1,2].

Mais dans l'infection chronique évolutive à EBV [3,4,5] le titres des anticorps contre l'EA est supérieure à 1:100 et se maintient à ce niveau ou bien la réponse à l'EBNA est soit retardée indéfiniment, soit extrêmement faible. Ces deux anomalies peuvent s'observer chez le même sujet. Diverses autres anomalies immunologiques, dites non spécifiques, ont été notées chez ces malades et, parfois, chez des membres de leur famille qui ne sont pas encore infectés par l'EBV (tableaux 1,2,3 et 4). La faible cytotoxicité lytique de leurs lymphocytes constitue peut-être une carence primitive chez ces malades, car on l'observe aussi chez leurs frère et

Tableau 1.
Sérologie spécifique du virus d'Epstein- Barr (EBV) et fonctions lytiques lymphocytaires chez les malades atteints d'une infection chronique évolutive à EBV dans trois familles

Patients	Anticorps contre l'EBV VCA	EA	EBNA	Activité ADCC Titre	Fonction des Cellules K	Cellules NK après traitement par l'interféron	Cellules Leu_{11}-positives % (No./mm^3)
A1	640	160 (D)	<5	<10	16.2 ± 4.5	25.5% (25.1)	3.0 (68)
A2	320	5 (D)	10	≥1000	19.7 ± 4.7	36.8% (55.8)	13.0 (121)
A3	20,480	2560	80	≥1000	3.6 ± 1.4	8.0% (8.7)	2.0 (38)
A4	<5	<5	<5	<10	5.7 ± 1.6	32.5% (49.2)	2.0 (42)
B1	80	10 (R)	320	≥1000	11.7 ± 3.0	32.9%	6.6 (213)
B2	40	40 (R)	40	100	8.7 ± 3.6	52.6%	22.0 (374)
B3	640	640 (R)	640	M≥1000	6.0 ± 3.1	4.6%	6.0 (171)
B4	<10	10	<10	<10	6.0 ± 1.3	34.0%	12.0 (547)
C1	1,280	5 (D)	20	≥1000	31.8 ± 2.5	84.6%	14.0 (350)
C2	320	5	320	10	17.5 ± 0.6	57.8%	15.0 (585)
C3 (monosomie 7)	2,560	320 (D)	20	≥1000	2.8 ± 0.1	6.8%	0.0 (0)
Témoins				>1000	18.1 ± 6.4	53.0% (69.2)	8.6 (244)

Légende: A, B, and C: familles
1 et 2 : Père et mère
Témoins : appariés (âge et sexe)
ADCC: anticorps dont dépend l'activité cytolytique des lymphocytes
Leu_{11}: anticorps anti-leucocytaires
K: lymphocytes lytiques
NK: lymphocytes lytiques naturels
VCA: antigène capsidique
EA: antigène précoce
EBNA: antigène nucléaire
NK sur cellules K562
Déterminations sur cellules de Raji surinfectées par l'EBV: activité ADCC du sérum du malade sur des cellules effectrices de référence normales; fonction des lymphocytes K par la mise en présence d'un sérum de référence positif sur l'action effectrice des cellules du malade. Anticorps contre l'EBV par immunofluorescence indirecte ou anticomplément

Tableau 2.
Rapport T4/T8 en regard de la sérologie chez des porteurs d'infection chronique évolutive à EBV

Patients et autres membres de la famille	Date de naissance	Date du prélèvement	Anticorps contre l'EBV MA	VCA	EA	EBNA	ADCC	T4/T8 (rapport)
Famille A								
Père	12/43	3/79		640	80	<5		
affecté		1/82		640	160 (D)	<5		
		1/83						24/33 (0.7)
		3/86	<20				<10	
		5/86					<10	
		2/88	<20	640	40 (D)	<5		17/23 (0.7)
Mère	3/44	3/79		320	5	5		
asymptomatique		1/82		320	5 (D)	10		56/12 (4.7)
		3/86		320	5 (D)	10	≥1000	
		5/86	>20<200					
		2/88	>20<200	320	5 (D)	10		28.6 (4.6)
Fille	7/74	8/78		0	0	0		
affectée		9/78		640	20	20		
		5/80		640	80	40		
		1/82		2560	160	80		20/59 (0.3)
		1/83		>20,480	2560	80		24/55 (0.4)
		12/85					1000	
		3/86	>20<200				>1000	
		5/86		20,480	2560	20	1000	
		2/88	>20<200	10,240	1280	<10		19/53(0.36)
Frère ou soeur	4/79	1/82		<5	<5	<5		51/20 (2.5)
séronégatif		3/86	<20	<5	<5	<5	<10	
		9/87		<5	<5	<5		
Famille B								
Fils affecté	12/79	12/85		640	640 (R)	640		
		2/86						30/15 (2.0)
		3/86		640	640 (R)	640	>1000	
		9/86	>20<200				>1000	
		2/88	>20<200	320	1250 (R)	320		8/18(0.44)
Famille C								
Fils affecté	5/75	3/86	>20<200	2560	320 (D)	20	>1000	8/5 (1.6)
(monosomie 7)		5/86						2/4 (0.5)
		9/86		1280	320 (D)	20	1000	8/5 (1.6)
		10/87		320	80 (D)	20		
		2/88	20	320	80 (D)	10		4/3 (1.3)
Témoins de 18 à 59 ans (pour les 3 familles)								50±10/25±10(2±0.8)

Légende: MA: antigène membranaire

Tableau 3.
Fonctions des cellules NK* chez des patients porteurs d'avec infection chronique évolutive à EBV

Date	Famille A				Famille B				Famille C			Témoins (pour les 3 familles)	
	FA(A)	MO	DA(A)	SNS	FA	MO	SO(A)	SNS	FA	MO	SO(A) (mono-somie 7)	18-59ans	7-12 ans
3/79	10.0%												
1/82			0.2%										
9/82		25.2%(36.2)	9.0%(8.4)	34.9%(41.6)									
11/82			8.0%(8.7)										
1/83	25.5%(25.1)	36.8%(55.8)	5.1%(8.0)	32.5%(49.2)									
8/83	6.6.5.19.3**		9.5.7.8.7**									62.1 ±5.8	50.8±11.0
2/86						58.5%	9.2%	30.3%					
3/86					32.9%	52.6%	4.6%	34.0%	84.6%	57.8%	6.8%		
5/86	39.3%	36.9%	24.7%	21.9%									
9/87					33.9%	48.7%	9.1%						
1/88		54.1%	13.1%	32.8%									
2/88	37.6%	52.3%	13.7%		34.8%	52.8%	9.5%	21.9%			2.3%		

Légende: FA(A): père affecté; FA: père; MO: mère asymptomatique; SO(A): fils affecté; DA(A): fille affectée; SNS: frère ou sœur séronégatif.
* Fonction des cellules NK exprimée en % de ^{51}Cr libéré par les cellules K562. ( ): NK à la suite d'interférom *in vitro*. *Valeurs anormales*.
** NK avant, pendant et après une intraveinothérapie d'Acyclovir durant 2 semaines.

Tableau 4.
Sous-classes IgG chez des patients atteints d'infection active chronique à EBV et chez des témoins

	IgG-1 (g/L)	Moyenne	ET*	P**
Patient A1	16.040			
Patient A3	13.200	12.535	±2.336	
Patient B3	10.900			
Patient C3	10.000			
Témoin 1	5.700			<0.01
2	7.900			
3	5.700	7.140	±1.371	
4	9.300			
5	7.100			
Membres asymptomatiques de ces familles				
A2	6.400			
A4	5.000			
B1	8.400			
B2	4.100			
B4	8.400			
C1	6.200			
C2	5.700			

* ET = Écard type
** p : par test t bilatéral
A, B, C,: Famille A, B, C
1: père; 2: mère; 3: fils ou fille porteur d'infection à EBV chronique évolutive;
4: frères et soeurs EBV séronégatifs.

sœurs tant affectés que non affectés (tableaux 1 et 2). Toutes les autres anomalies semblent être acquises par suite de l'infection à EBV : les épreuves sérologiques anormales à l'égard de l'EBV (tableaux 1 et 2), l'inversion du rapport CD4/CD8 (tableau 3), l'augmentation des niveaux d'IgG-1 (tableau 4). Ces malades présentent une splénomégalie persistante, des poussées de fièvre inexpliquée se produisant 2 ou 3 fois par an ou des épisodes récidivants de pancytopénie répondant à une corticothérapie brève; mais il est intéressant de noter qu'ils ne se plaignent pas de lassitude. Néanmoins, comme nous avions vu de temps en temps un malade porteur d'une infection primaire à EBV confirmée et qui finissait par manifester un SFC, nous avons décidé de pratiquer un dépistage d'anticorps contre l'EA et l'EBNA de l'EBV sur un grand nombre de sérums. Ces sérums, reçus par le Service national de référence pour l'EBV à l'Hôpital Ste-Justine au cours des quatre dernières années, portaient les étiquettes «SFC» et «mononucléose chronique». Nous avons utilisé comme témoins tous les autres sérums envoyés au même laboratoire, à l'exception de ceux correspondant à une infection primaire aiguë à EBV. Sauf les sérums provenant de donneurs ou de receveurs de greffes d'organes, ces sérums «témoins» venaient de sujets atteints de maladies ressemblant à la mononucléose infectieuse ou soupçonnées d'être causées par l'EBV. Enfin, nous avons recherché la concentration sérique d'IgG-1 dans un sous-groupe de 27 sérums provenant du même nombre de malades du SFC envoyés au laboratoire de diagnostic virologique de l'hôpital Ste-Justine. Ces malades avaient des concentrations d'anticorps contre l'EA d'au moins 1:100. Les méthodes employées ont été décrites précédemment[2,3,4]. Les résultats sont présentés au tableaux 5, 6 et 7. Il s'agit de 278 sérums étiquetés «SFC» ou «mononucléose chronique». Vingt de ces sérums sont EBV négatifs à l'égard de tous les antigènes de l'EBV, 167 contiennent des anticorps contre l'EA à des concentrations inférieures à 1:10 et 91 supérieures à 1:10; dans 6 seulement la concentration dépasse 1:100. On calcule un taux de présence d'anticorps contre l'EA (≥1:10) de 32,7 % dans les cas de SFC, contre 18,4 % chez les témoins (tableau 5). Cette différence pourrait être interprétée comme le résultat d'une réactivation de l'EBV, susceptible de se produire plus fréquemment, pour des raisons encore inconnues, chez les malades du SFC que chez les autres.

Il est encore plus intéressant de noter qu'un sous-groupe de 7 malades du SFC ont fait une séroconversion à l'égard de l'EBV, et que 24 autres personnes souffrant de cette maladie depuis plusieurs mois manquaient encore d'anticorps contre l'EBNA mais avaient des anticorps contre le VCA (tableau 6). Ce petit groupe, qui représente environ 10 % des malades chez qui on a porté le diagnostic de SFC dans tout le Canada, mériterait qu'on lui consacre un supplément d'étude et de suivi. Enfin, sur 27 patients montrant un SFC et un titre d'anticorps à contre l'EA dépassant 1:100, deux seulement avaient des concentrations sériques d'IgG-1 légèrement supérieures aux valeurs normales chez l'adulte (tableau 7).

Une réponse anormale aux anticorps contre l'EA et l'EBNA de l'EBV a déjà été décrite dans un petit sous-groupe de patients atteints de SFC[6,7] et chez des porteurs d'une infection chronique évolutive à EBV[3,4,5] La signification clinique et l'utilité diagnostique de ces résultats font l'objet d'une controverse, du fait qu'on trouve les symptômes subjectifs et objectifs du SFC chez autant de malades patients sans anticorps contre l'EA[8]. Une augmentation de la concentration d'IgG-1 circulante a été observée dans des cas de mononucléose infectieuse[9], de lymphome de Burkitt, d'épithélioma rhinopharyngé[10] et d'infection chronique évolutive à EBV[4], mais non pas, à notre connaissance, chez des malades du SFC.

Disons pour conclure qu'il est possible que la réactivation de l'EBV soit légèrement plus fréquente, pour des raisons encore inconnues, chez certains patients atteints d'un SFC que chez les autres. De plus, dans un petit groupe (10 %) de malades chez qui on a porté un diagnostic de SFC, la production d'anticorps contre l'EBNA semble retardée ou peut-être même absente; ils mériteraient de faire l'objet d'un suivi attentif et d'études immunologiques spécialisées.

Tableau 5.
Anticorps contre EBA-EA chez des malades du SFC et des témoins

	EA<10	EA≥10
SFC	187	91 (32.7%)
Témoins	1454	329 (18.4%)

Tableau 6.
Réponse sérologique des malades du SFC

	EBV-VCA Positive	
Séroconversion à l'égard de l'EBV	EBNA nég (≤10) et EBV-EA positif≥10	EBNA nég ≤10 et EA nég≤10
7	9	15

Tableau 7.
IgG-1 Chez des malades du SFC chez qui le titre des anticorps contre EBV-EA est d'au moins ≥ 1:100

N° de malades	N° chez qui les IgG-1 sont augmentées	Concentration d'IgG-1
27	2	12.1 g/L 12.5 g/L

Références

1. Henle W, Henle G, Horwitz C. *Epstein-Barr virus specific diagnostic tests in infectious mononucleosis.* Hum Pathol 1974;5:551-65.
2. Joncas JH. *Laboratory diagnosis of infectious mononucleosis: Epstein-Barr virus and the heterophil test.* Dans: Prier JE, Bartola J, Friedman H, éds. *Modern methods in medical microbiology. Systems and trends.* University Park Press ,1976:105-26.
3. Joncas JH, Ghibu F, Blagdon M, Montplaisir S, Stefanescu I, Menezes J. *A familial syndrome of susceptibility to chronic active Epstein-Barr virus infection.* Can Med Assoc J 1984;130:280-6.
4. Joncas JH, Monczak Y, Ghibu F, et coll. *Brief report: Killer cell defect and persistent immunological abnormalities following the acute phase of Eptsein-Barr virus (EBV) mononucleosis in two patients with chronic active EBV infection.* J Med Virol 1989;28:110-7.
5. Schooley RT, Carey RW, Miller G, et coll. *Chronic Epstein-Barr virus infection associated with fever and insterstial pneumonitis.* Ann Intern Med 1986;104:637-43.
6. Jones JF, Ray G, Minnich LL, et coll. *Evidence for active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illnesses: elevated anti-early antigen antibodies.* Ann Intern Med 1985;102:1-7.
7. Straus SE, Tosato G, Armstrong G, et al. *Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection.* Ann Intern Med 1985;102:7-16.
8. Hellinger WC, Smith TF, Van Scoy RE, Spitzer PG, Forgacs P, Edson RS. *Chronic fatigue syndrome and the diagnostic utility of antibody to Epstein-Barr virus early antigen.* JAMA 1988;260:971.
9. Kaschka WP, Hilgers R, Skvaril F. *Humoral immune response in Epstein-Barr virus infections. I. Elevated serum concentration of the IgG 1 subclass in infectious mononucleosis and nasopharyngeal carcinoma.* Clin Exp Immunol 1982;49:149.
10. Kaschka WP, Klein G, Hilgers R, Skvaril F. *Humoral immune response in Epstein-Barr virus infections. II. IgG subclass distribution in African patients with Burkitt's lymphoma and nasapharyngeal carcinoma.* Clin Exp Immunol 1984;55:14-22.

12. *Immunodysrégulation et syndrome de fatigue chronique*

S. K. Kundu, G. A. Ahronheim, J. Menezes

Introduction

Le syndrome de fatigue chronique (SFC) est un complexe de symptômes se rapportant à plusieurs systèmes et appareils mais où il existe très peu de signes objectifs et de corrélats biologiques sur lesquels l'unanimité soit faite.[1,2] L'étiologie en est inconnue. Il n'existe pas d'épreuve diagnostique satisfaisante. Les définitions de cas cliniques créées afin d'en venir à une compréhension scientifique du syndrome sont souvent inutiles pour le diagnostic d'un cas particulier[3,4].

On a cherché à mettre le SFC en rapport avec de nombreux agents infectieux : virus herpétiques, entérovirus, parvovirus, virus de la rougeole, d'autres encore. Par exemple, on a porté une grande attention à un herpèsvirus celui d'Epstein-Barr (EBV), l'agent causal de la mononucléose infectieuse (MI). On rapporte souvent que le SFC se manifeste à la suite d'un épisode de MI ou d'une maladie analogue et que, chez quelques malades du SFC, le profil des anticorps contre certains antigènes de l'EBV ressemble à ceux qu'on observe chez les patients atteints d'infections à EBV prolongées ou réactivées[5,6]. On sait que certains virus, en particulier celui de la rougeole et les virus herpétiques, inhibent l'immunité cellulaire de l'hôte[7], ce qui explique en partie leur vigilence. On peut supposer que ces virus, par leur action immunosuppresive transitoire, seraient capables d'induire la réactivation d'infections virales latentes.

On a décrit chez les malades du SFC diverses anomalies de la fonction immunitaire cellulaire[3,8-13]. Si aucune de ces anomalies n'est spécifique, leur ensemble fait croire à suggère l'existence d'une réelle perturbation immunitaire. Notre hypothèse est que ces anomalies reflètent une perturbation des voies régulatrices immunitaires. Deux importantes sous-populations de lymphocytes T CD8+ du réseau régulateur sont constituées par les inhibiteurs (T_s) et les contre-inhibiteurs (T_{cs}); ces derniers peuvent être séparés grâce à leur propriété d'adhérer à la lectine de la vesce *Vicia villosa* (VV)[14]. Les lymphocytes-T auxiliaires (T_h) sont les principaux effecteurs immunitaires, ils produisent diverses lymphokines tels l'interféron gamma (IF) et l'interleukine-2 (IL-2) qui favorisent l'action des lymphocytes lytiques naturels (NK) et d'autres mécanismes cytotoxiques[15,17]. Les inhibiteurs font une régulation négative de l'activité des T_{-h}; les T_{-cs} s'opposent à cette régulation négative[18], maintenant ainsi l'homéostase immunitaire.

Recherches et observations

Nous avons étudié l'immunorégulation cellulaire chez 7 sujets, âgés de 17 à 39 ans, présentant une maladie analogue au SFC (sans signe d'autres maladies) tant en phase de rémission que lors d'exacerbation, et les avons comparés à un groupe de témoins bien portants. Nous avons déterminé dans les mononucléaires sanguins le phénotype lymphocytaire, l'activité des T_s, T_{cs}, NK et NK activés, et la production de KIJN et d'IL2.

Les phénotypes des lymphocytes circulants ont été caractérisés au moyen d'anticorps monoclonaux du commerce et par cytométrie de flux. Aucune perturbation constante de la distribution des sous-populations n'est apparente chez les sujets atteints de SFC; on ne note aucune différence appréciable entre les phases d'exacerbation et de rémission. Le rapport CD4:CD8 est quelque peu déprimé chez 6 des 7 sujets (moyenne $1,4 \pm 0,9$); chez les témoins, la moyenne est de $2,0 \pm 0,5$.

L'activité des lymphocytes inhibiteurs, mesurée par leur capacité de supprimer *in vitro* la production d'immunoglobuline M (IgM) par les lymphocytes B, est considérablement augmentée chez les malades du SFC pendant les périodes d'exacerbation; moins marquée pendant les périodes de rémission, elle reste cependant significativement plus importante que chez les témoins. L'activité contre-inhibitrice, mesurée par la capacité des lymphocytes CD8+/VV+ de contrecarrer l'inhibition par les T_s de la production *in vitro* d'IgM, est diminuée chez les sujets présentant des symptômes mais s'éleve à des niveaux supérieurs à ceux des témoins pendant les périodes de rémission.

L'activité lytique naturelle des mononucléaires circulants a été mesurée au moyen d'un dosage normalisé de cytotoxicité par la libération de ^{51}chrome à partir des cellules cibles K-562[19]. La cytotoxicité NK activée a été mesurée par préincubation des mononucléaires avec la protéine A staphylococcique soluble (SpA) suivie d'une mesure de la cytotoxicité sur des cellules Raji NK-résistantes. On dose l'IL-2 et l'XIFN dans le surnageant de ces préparations. L'activité lytigne naturelle chez les sujets en poussée évolutive de SFC est diminuée par comparaison aux périodes de rémission et par rapport aux témoins; en rémission elle est légèrement mais non significativement diminuée comparativement aux témoins. La cytotoxicité activée chez les malades du SFC n'est apparemment pas différente de celle des témoins, que ce soit en rémission ou en phase d'exacerbation.

La production d'XIFN et d'IL-2 par les mononucléaires stimulés par SpA est diminuée chez les sujets atteints de SFC pendant les périodes d'exacerbation, par rapport aux témoins. En rémission, elle augmente significativement jusqu'à des niveaux proches de ceux des témoins.

Tous nos sujets montrent les signes d'une infection antérieure à EBV, soit des anticorps contre les antisères capsidigne (VCA) et nucléaire (EBNA); de plus, 3 d'entre eux ont de faibles niveaux d'IgM contre le VCA, 4 de faibles niveaux d'anticorps contre l'antigène précoce (EA) et 2 des niveaux moyennement élevés d'anti-EA. Les témoins sont tous anti-VCA et anti-EBNA positifs, IgM et anti-EA négatifs.

Discussion

Les symptômes et observations cliniques dans les cas de SFC peuvent faire penser soit à une infection non complètement résolue, soit à une perturbation immunologique persistante, soit aux deux. Quoi qu'il en soit, une méthode d'approche immunologique devrait apporter des informations utiles.

Nos observations préliminaires, tout en confirmant les rapports antérieurs de perturbation immunologique chez ces malades, étendent nos connaissances jusqu'au niveau de l'immunorégulation. La démonstration d'une dysrégulation immunitaire n'indique pas en soi que la cause essentielle du SFC soit nécessairement d'origine immunologique, et n'exclut pas les causes infectieuses ou autres.

Nos observations doivent être interprétées avec prudence. Premièrement, il n'est pas absolument certain que les 7 sujets aient tous le même processus morbide. Dans une mesure plus ou moins grande, ils répondent à une définition de cas clinique ou à une autre du SFC. L'absence d'une étiologie connue ou d'un critère objectif du SFC limite la précision du choix des sujets et des témoins[2,4].

Deuxièmement, des mesures des fonctions lymphocytaires peuvent varier dans divers états physiologiques ainsi que pendant des maladies de moindre importance. Ces modifications, en général, ne sont pas spécifiques et doivent être interprétées dans leur contexte.

Troisièmement, si de nombreux malades du SFC, étudiés dans le monde entier, y compris certains des nôtres, ont des profils sérologiques compatibles avec une infection évolutive à EBV, il reste cependant improbable que l'EBV y joue un rôle essentiel, du moins dans la plupart des cas[4,20]. Parmi les nombreux malades présentant un SFC, sans qu'on puisse les départager cliniquement, on peut trouver certains qui ont des profils d'anticorps contre l'EBV perturbés, d'autres des profils compatibles avec une infection à EBV très ancienne (c. à d. le profil normal trouvé chez plus de 90 % des adultes nord-américains : anti-VCA+, anti-EBNA+, anti-EA négatif); d'autres moins nombreux, ne présentent aucun signe d'infection antérieure à EBV. À la différence des épreuves sérologiques généralement disponibles pour ce qui est de la plupart des virus, la véritable batterie de moyens d'étude des antigènes et des anticorps dans le cas de l'EBV facilite l'étude approfondie de la réponse immunologique à ce virus. Il est probable que les anomalies que celle-ci comporte correspondent à une perturbation de l'immunorégulation plutôt qu'à une infection évolutive à EBV. Si ce genre d'étude peut démontrer une immunoperturbation subtile, son utilité dans l'évaluation des malades atteints de SFC demeure controversée.

Remerciements

Nous remercions Mme Marie Balgdon pour son aide experte dans la numération des sous-ensembles lymphocytaires, ainsi que le Conseil de recherche médicale du Canada (subvention # MT-6173).

Références

1. Jones JF, Ray CG, Minnich LL, Hicks MJ, Kibler R, Lucas DO. *Evidence for active Epstein-Barr virus infection in patients with persistent, unexplained illnesses: elevated anti-early antigen antibodies.* Ann Intern Med 1985;102:1-7.
2. Holmes GP, Kaplan JE, Gantz NM, et coll. *Chronic fatigue syndrome: a working case definition.* Ann Intern Med 1988;108:387-9.
3. Straus SE. *The chronic mononucleosis syndrome.* J Infect Dis 1988;157:405-12.
4. Swartz MN. *The chronic fatigue syndrome – one entity or many?* N Engl J Med 1988;319:1726-8. Éditorial.
5. Straus SE, Tosato G, Armstrong G, et coll. *Persisting illness and fatigue in adults with evidence of Epstein-Barr virus infection.* Ann Intern Med 1985;102:7-16.
6. Holmes GP, Kaplan JE, Stewart JA, Hunt B, Pinsky PF, Schonberger LB. *A cluster of patients with a chronic mononucleosis-like syndrome: is Epstein-Barr virus the cause?* JAMA 1987;257:2297-2302.
7. *Viral mechanisms of immuno-suppression.* Dans: Gilmore N, Wainberg MA, éds. *Progress in leukocyte biology,* Vol 1. New York: Alan R Liss, Inc, 1985.
8. Tosato G, Straus S, Henle W, Pike SE, Blaese RM. *Characteristic T cell dysfunction in patients with chronic active Epstein-Barr virus infection (chronic infectious mononucleosis).* J Immunol 1985;134:3082-8.
9. Kibler R, Lucas DO, Hicks MJ, Poulos BT, Jones JF. *Immune function in chronic active Epstein-Barr virus infection.* J Clin Immunol 1985;5:46-54.
10. Caligiuri M, Murray C, Buchwald D, et coll. *Phenotypic and functional deficiency of natural killer cells in patients with chronic fatigue syndrome.* J Immunol 1987;139:3306-13.
11. Salvato F, *Immune dysfunction among chronic fatigue syndrome patients with clear evidence of EBV reactivation.* J Exp Clin Cancer Res 1988;7 (Suppl 3):89-95.
12. Wakiguchi H, Fujieda M, Matsumoto K, Ohara Y, Wakiguchi A, Kurashige T. *Defective killer cell activity in patients with chronic active Epstein-Barr virus infection.* Acta Med Okayama 1988;42:137-42.
13. Cheney PR, Dorman SE, Bell DS. *Interleukin-2 and the chronic fatigue syndrome.* Ann Intern Med 1989;110:321. Lettre.
14. Lehner T, Avery J, Jones T. *Separation and characterization of a subset of human T8$^{\pm}$ cells which function as antigen-presenting and contrasuppressor cells.* Immunol 1985;54:713-22.
15. Farrar JJ, Benjamin WR, Hilfiker ML, Howard M, Farrar WL, Fuller-Farrar J. *The biochemistry, biology and role of interleukin-2 in the induction of cytotoxic T cell and antibody-forming B cell responses.* Immunol Rev 1982;63:129-66.
16. Grimm EA, Ramsey KM, Mazumder A, Wilson DJ, Djeu JY, Rosenberg SA. *Lymphokine – activated killer cell phenomenon. II. Precursor phenotype is serologically distinct from peripheral T lymphocytes, memory cytotoxic thymus-derived lymphocytes, and natural killer cells.* J Exp Med 1983;157:884-97.

17. Trinchieri G, Matsumoto-Kobayashi M, Clark SC, Seehra J, London L, Perussia B. *Response of resting human peripheral blood natural killer cells to interleukin 2.* J Exp Med 1984;160:1147-69.

18. Green DR, Gershon RK. *Contrasuppression: the second law of thermodynamics revisited.* Adv Cancer Res 1984;42:277-335.

19. Patel PC, Stefaneseu-Soare I, Menezes J. *Staphylococcal protein A enhances natural killing activity against lymphoid tumour cell lines.* Int J Cancer 1981;28:277-84.

20. Katz BZ, Andiman WA. *Chronic fatigue syndrome.* J Pediatr 1988;113:944-7.

13. Diagnostic du syndrome de fatigue chronique au laboratoire de virologie

B. McLaughlin

Le laboratoire de virologie de la Direction générale des services de laboratoire du ministère de la Santé de l'Ontario occupe une position exceptionnelle. Ses vastes installations répondent aux besoins d'une population de 9 500 000 personnes. C'est le seul laboratoire de virologie qui existe dans la province, à part ceux de six hôpitaux universitaires dont les analyses portent surtout sur leurs propres malades, et l'un des deux seuls qui effectuent la recherche du virus d'Epstein-Barr.

Comme les conférenciers précédents ont déjà discuté des résultats virologiques dans les cas de SFC, je me contenterai, afin d'éviter les répétitions, de porter mon attention sur nos chiffres globaux et sur les tendances que nous avons observées dans notre population au cours des 9 dernières années. Je passerai en revue deux types de virus, le virus d'Epstein-Barr et les entérovirus.

Virus d'Epstein-Barr (EBV)

Les demandes d'examens relatifs à l'EBV montrent une augmentation croissante au cours des 9 dernières années (tableau 1); le total cumulatif est de 138 646 échantillons. Les résultats de ces examens et les normes varient avec l'âge de la population et d'un laboratoire à l'autre. Quant à nous, nous utilisons une technique d'immunofluorescence normalisée du commerce pour la recherche de l'IgG contre l'antigène capsidique (VCA) et nous préparons nos propres lames pour les autres marqueurs. L'IgG contre le VCA est déterminé aux dilutions comprises entre 1/80 et 1/640 (chez les enfants, la dilution de départ est 1/20). L'antigène précoce (EA) R et D est analysé à la dilution de 1/40, car nous avons trouvé que c'est là la critique quant aux différences cliniques et statistiques.

Quelque 80 % des échantillons que nous recevons proviennent d'adultes; et plus de 99 % des adultes âgés de plus de 39 ans sont VCA-IgG positifs. Pour cette raison, on recherche chez les adultes les IgG contre VCA, tandis que la recherche des immunoglobulines M (IgM) contre EA, l'antigène nucléaire et VCA est surtout réservée aux enfants et aux adolescents chez lesquels on soupçonne des infections primaires.

Nous considérons qu'un EA ≥40 est révélateur d'une infection évolutive récente ou relativement récente (primaire ou de réactivation); et qu'un VCA ≥640 avec un EA <40 est le signe d'une infection évolutive moins récente. La recherche des IgM anti-VCA n'est que rarement positive chez nos adultes; mais celle des IgM anti- EBNA l'est presque constamment, ce qui nous porte à croire que la détection du VCA ou de l'EA indique une réactivation. Il est très difficile d'interpréter une sérologie à l'égard de l'EBV dans un cas présentant une «fatigue» d'une durée de plus de 6 mois ou de plusieurs années.

Le tableau 1 illustre l'augmentation importante et régulière de la demande pour ces examens. Elle a été fortement influencée par des émissions de télévision et de radio et des articles parus dans les revues et les journaux à grande diffusion au sujet de la «fatigue chronique», des infections chroniques à EBV, de la «Yuppie Plague», de la «maladie du Lac Tahoe», etc.

Si nous portons notre attention sur le *pourcentage* des résultats significatifs (tableau 1) nous constatons que les échantillons affichant un VCA ≥640 accompagné d'un EA <40 représentaient en 1983-1984 des chiffres à peu près égaux à ceux des échantillons où l'EA ≥ 40. En 1985, 1986 et 1987, le pourcentage des EA ≥40 augmente tandis que celui des EA <40 diminue. En 1988-1989 (tableau 2) ils sont revenus aux proportions de 1983-1984. Il semble qu'entre 1984 et 1988, le nombre des réactivations récentes fût plus élevé. S'il est impossible de tirer des conclusions précises de ces données, ce constat laisse entendre qu'il est survenu vers ce temps un facteur de réactivation de l'EBV.

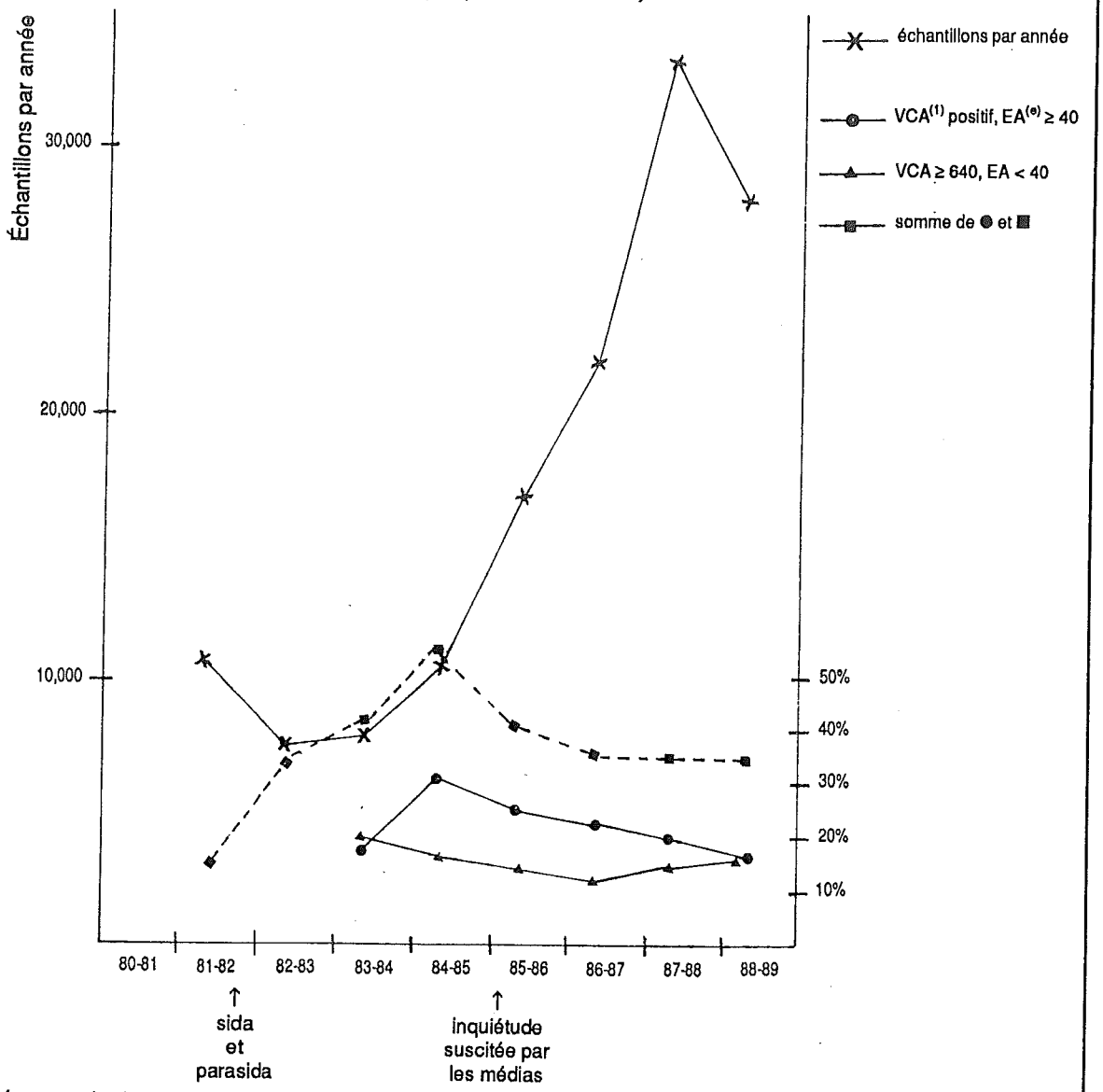
Entérovirus

Le Dr Byron Hyde nous a déjà parlé du rôle des virus de la polio, de Coxsackie et des échovirus comme causes du SFC. Nous avons examiné les entérovirus reconnus dans notre laboratoire au cours des 9 dernières années. Au total, 3 225 diagnostics ont été posés (tableau 3). Si, dans la plupart des cas, les virus ont été isolés en cultures cellulaires, ils ont quelquefois été mis en évidence uniquement par

Tableau 1.
Sérologie à l'égard des antigènes sujets de l'Ontario : enquête sur neuf ans

	Total des sujets	VCA+ EA≥40	VCA≥640 EA<40	Séro-Conversions	Présence d'IgM contre VCA+
1981-82	11,492	1,676			
1982-83	7,419	2,688			
1983-84	7,878	1,540	1,652		
1984-85	10,600	3,499	1,953		
1985-86	16,835	4,335	2,706		
1986-87	22,409	5,193	2,633	39	31
1987-88	33,734	6,984	5,292	42	16
1988-89	28,669	5,193	4,891	56	59
	138,646				

Figure 1
Sérologie à l'égard de l'EBV sur 9 ans
(138,646 échantillons)



Présence selon l'âge
(de VCA élevé, ou EA ≥ 40):
(calcul approximatif)

< 20 ans = 11%
≥ 20 ans = 89%

Tableau 2.
Sérologie à l'égard des antigènes de l'EBV chez des sujets de l'Ontario : mars, avril, mai 1989

Âge	VCA<40 EA<40	40-320 <40	≥640 <40	40-320 ≥40	≥640 ≥40	Séro-conversions	IgM	Total
≤14	232	180	47	10	29	2	3	503
15-20	150	341	109	33	49	3	4	689
21-25	50	274	75	22	38	0	0	459
26-30	39	325	130	40	78	0	0	612
31-35	36	273	132	40	73	0	1	555
36-40	19	218	123	41	90	1	0	492
>40	64	583	284	83	177	1	0	1,192
Total	**687**	**2,605**	**1,095**	**309**	**662**	**7**	**8**	**5,373**
%	12.7%	48.4%	20.3%	5.7%	12.3%	0.1%		

Tableau 3.
Résultat sur neuf ans de l'isolement d'entérovirus chez des sujets de l'Ontario

			80/81	81/82	82/83	83/84	84/85	85/86	86/87	87/88	88/89	Total
c	I.	Coxs.	A,nt 5			6						11
o	V.	Coxs.	A 914	6	14	8	13	18	7	21		101
m	&	Coxs.	B 1			3				1		4
b	S.		B 2 9	14	4	10	17	11	1	4	3	73
i			B 3 31	2	13	6	28	10	3	17	4	114
n			B 4 30	15	36	13	27	3	1	8		133
é			B 5 6	8	2	22	160	1	1	3	4	207
s			B 6		1							1
			95	**45**	**70**	**68**	**245**	**43**	**13**	**54**	**11**	**644**
		Echo 2				1					1	2
		3		3	2	1		2	5			13
		5		3			43			2	5	53
		6	2	3	3	1	7	1		5	1	23
c	I.	7	1					6	71		1	79
o	V.	9	5	1	2	11	13	22	6	10	2	72
m	&	11	8	5	4	25	15	23	18	6	1	105
b	S.	13		1								1
i		14			1	1	1		2	5		10
n		17	2	1		5						8
é		18								6		6
s		21	3									3
		22						10				10
		24				1		2				3
		25				1						1
		29	1								1	2
		30			5	7	8					20
			22	**17**	**17**	**54**	**87**	**66**	**102**	**34**	**12**	**411**
I.	o	Polio 1			1,v						1,w	2
V.	n	2	1,v		1,v		2,v					4
	l	3		4,v	6,v	2,v						12
	y											
			1	**4**	**8**	**2**	**2**	**0**	**0**	**1**	**1,v**	**19 (1w,18v)**
I.	s	EM seul						99	266	90	111	566
V.	e		124	172	109	138	78					621
	u	Ent, nt						149	290	321	192	952
	l.											
			124	**172**	**109**	**135**	**78**	**248**	**556**	**411**	**303**	**2,139**
		TOTAL	**242**	**238**	**204**	**262**	**412**	**361**	**671**	**500**	**327**	**3,225**

Légende

I.V.:	=	isolement du virus	Ent. n.t.	=	entérovirus non typé
S.	=	sérologie	v	=	vaccinal
EM	=	microscopie électronique	w	=	sauvage

Figure 2
Entérovirus : isolements et diagnostics sérologiques à partir de sujets ontariens sur 9 ans (3 225 virus)

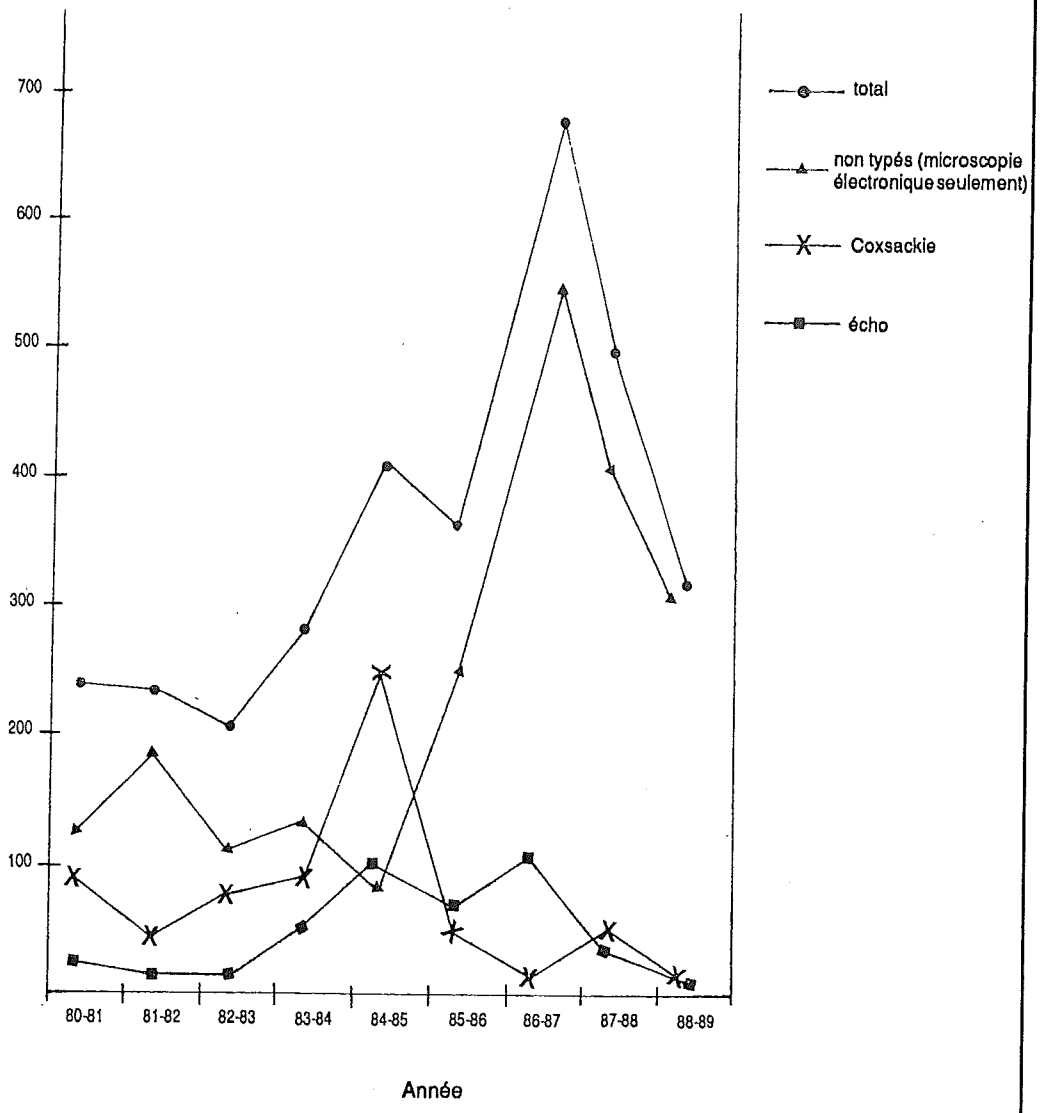


Tableau 4.
Sérologie à l'égard des entérovirus : Syndrome de fatigue chronique, encéphalomyélite myalgique
janvier – juin 1989

Titres élevés à 1 ou 2 virus (≥1:512)

Polio 1	1	
Polio 2	3	
Polio 3	18	
Coxsackie B2	1	
Coxsackie B3	3	
Coxsackie B4	3	
Échovirus 9	1	
	30	
Nombre d'échantillons	1269	
Soit	11%	de titres élevés

microscopie électronique. Ces diagnostics représentent pour la plupart des cas de méningite virale, de «grippe estivale», de maux de gorge, de fièvre, de myalgie, de pleurodynie, d'éruptions fébrile et de diarrhée, survenus principalement en fin d'été et en début d'hiver. Le typage de ces entérovirus est très long et n'est pas toujours effectué, mais nous observons une montée en flèche du Coxsackie B5 en 1984-1985 et de l'echovirus-7 en 1986-1987.

Le tableau 2 montre l'augmentation des détections d'entérovirus en 1984 et 1987, suivie d'une diminution en 1987-1988. Les entérovirus ont toujours été présents en Ontario, avec des variations de type et des pics épidémiques variant d'année en année, ce qui, une fois encore, complique l'interprétation de ces données. La recherche sérologique des virus de Coxsackie et des poliovirus chez des patients présentés comme souffrant du SFC a été analysée pendant les 6 premiers mois de 1989; on a souvent trouvé chez eux des titres élevés d'anticorps contre des poliovirus, surtout du type 3 (tableau 4). Les résultats sont difficiles à interpréter, en raison de l'absence d'une anamnèse clinique ou vaccinale précise (il nous a été impossible de l'obtenir).

Discussion

Les données de laboratoire que nous avons examinées sont de deux ordres. En ce qui concerne l'EBV, le nombre d'échantillons reçus a certainement été influencé par les medias; on a vu plus haut le pourcentage de résultats significatifs. Quant aux entérovirus, comme le nombre des isolats viraux provenant des échantillons cliniques n'a pas plausiblement été influencé par la publicité des media, il devrait correspondre au comportement épidémiologique de ces virus. Cependant, les réactivations d'EBV et les infections à entérovirus ont augmenté de 1983 à 1987, un phénomène qui semble confirmer les impressions des docteurs Mildon et Hyde à propos de leurs patients de l'Ontario. Ces données très générales ne permettent pas de tirer d'autres conclusions, mais elles méritent un supplément d'enquête.

14. Résumé — séance C

K. Rozee

Résumé

Il n'existe actuellement aucune preuve biologique qui permette de confirmer ou d'exclure le diagnostic de SFC. Il est urgent d'avoir des marqueurs objectifs de ce syndrome. Mais on sait d'ores et déjà qu'un sous-groupe très réduit de malades qui en souffrent présentent soit des anomalies dans leurs réponses immunologiques à l'EBV, soit des altérations non spécifiques de leur fonction immunitaire, soit les deux. Les D^rs^ McLaughlin et Joncas ont décrit les premières, le Dr Menezes les secondes. Les anomalies de la réponse à l'EBV met en jeu les anticorps soit contre l'antigène précoce, soit contre l'antigène nucléaire des cellules infectées par l'EBV: il arrive soit que le titre des premiers monte au-dessus de 1/100 et persiste plus longtemps à ce niveau, soit que les anticorps contre l'EBNA demeurent constamment absents ou à des concentrations extrêmement faibles, soit les deux. L'un ou l'autre de ces phénomènes, en particulier quand il se manifeste chez les rares patients qui continuent à manifester un syndrome de fatigue chronique à la suite d'une mononucléose infectieuse à EBV confirmée, suggère une relation de cause à effet. L'augmentation concomitante de la fréquence de survenue des infections à EBV et à entérovirus en 1985, notée par le D^r^ McLaughlin, peut être pure coïncidence, même si l'on ne peut exclure une interaction médiée par des protéines transactivantes de l'un à l'autre virus. Le Dr Menezes a souligné l'importance que revêtirait une recherche fondée sur les quelques épreuves immunologiques qui se sont montrés anormales dans un sous-groupe de malades atteints du SFC : cytotoxicité NK, transformation lymphoblastique par mitogènes, titres d'interferon γ, d'IL-1 et d'IL-2, complexes immuns circulants, activité de certaines sous-populations de lymphocytes T y compris les contre-inhibiteurs.

Séance D
Définition

15. Définition du syndrome et diagnostic différentiel

A.L. Komaroff et J. H. Joncas

Joncas : Nous sommes arrivés au moment où nous devons mettre en application la discussion de ces deux derniers jours. Pour mon compte, une définition de cas pratique est une hypothèse qu'il reste à valider.

Salit : La définition de cas actuelle, qui est celle de Holmes, est ambiguë en ce qui concerne la question importante des maladies psychiques chroniques et de leur exclusion du syndrome de fatigue chronique (SFC).

Joncas : C'est exact, et il y a également la question de la simulation. Il s'agit de deux exclusions importantes, et je me demande si le Dr Cooke pourrait nous aider. Ces deux diagnostics peuvent-ils être établis avec une certitude suffisante pour qu'on puisse les exclure?

Cooke : Les troubles dépressifs graves ont de nombreux caractères distinctifs, tandis que le SFC n'est pas aussi bien défini jusqu'ici. Il peut donc être difficile de les distinguer l'un de l'autre. Le Dr Hyde a proposé une bonne règle permettant d'exclure les patients qui ont des antécédents psychiatriques et de dépression.

Komaroff : La définition des *Centers for Disease Control* (CDC), formulée par Holmes, est ambiguë en ce qui concerne l'exclusion des sujets ayant présenté des troubles de l'humeur avant leur SFC. À quoi sert une définition de cas? Il me semble important que **nous tombions d'accord sur un ensemble de données qu'il va falloir rassembler quand nous serons en présence d'un malade se présentant avec une possibilité de SFC, afin d'en arriver à formuler une définition de cas satisfaisante.**

Ablashi : La définition de Holmes remonte à 1985; maintenant nous avons plus d'expérience. Nous devrions être capables d'en faire une meilleure.

Komaroff : Dr Cooke, sur des bases psychiatriques, pouvons-nous décider si oui ou non un trouble affectif grave a précédé un SFC?

Cooke : Pas facilement, sinon pas du tout.

Hyde : Bien entendu, nous devons nous pencher sur tous les cas possible de SFC, mais il nous faut prévoir un autre sous-groupe pour les patients qui ont des antécédents psychiatriques de troubles de l'humeur. L'argument n'est pas nouveau, il a été appliqué à de nombreuses maladies, même la poliomyélite paralytique.

Joncas : Pouvons-nous mettre les patients chez qui un diagnostic psychiatrique a été posé antérieurement dans un sous-groupe de SFC?

Salit : Je suis d'accord. SFC, type 1 : sans maladie antérieure; type 2 : antécédents de troubles graves de l'humeur et de dépression.

Sekla : Pourquoi a-t-on besoin d'une période de 6 mois quand il s'agit d'un problème de santé?

Komaroff : C'est pour exclure ceux qui se rétabliraient normalement d'une maladie infectieuse. Beaucoup de malades se rétablissent normalement, mais avec un certain retard.

Joncas : Pouvons-nous exclure la simulation, Dr Cooke?

Cooke : Il est probable qu'un neurologue s'en tirerait mieux qu'un psychiatre. Je pense que la tâche n'est pas facile.

Salit : Dans la plupart des cas, quand on parle de simulation, il ne s'agit pas vraiment de simulation, mais simplement d'une maladie psychiatrique. Ce n'est pas alors un SFC, et nous devrons exclure le malade, s'il est possible de le faire; mais de toute façon, ils sera probablement incapable de travailler.

Ahronheim : Nous devons tomber d'accord sur deux tâches qui nous incombent. La première est de trouver une définition de cas pour des fins de recherche; mais la deuxième est de nous conduire en cliniciens, dans l'intérêt de nos patients.

Joncas : Que dire du «burn-out» ou épuisement professionnel? Peut-on le distinguer du SFC?

Komaroff : Le burn-out n'a pas non plus de définition de cas.

Salit : Quel est le besoin de différencier, puisque le malade est de toute façon incapable de travailler? La question est inutile.

Komaroff : Le point essentiel est que le burn-out est probablement une maladie dépressive grave et non le SFC, ainsi que nous voulons le définir.

Joncas : Laissons les critères d'exclusion et tâchons de trouver des critères d'inclusion.

Salit : La définition de cas des CDC (Holmes) ne mentionne pas d'analyses de laboratoire. C'est une question que nous devrions examiner.

Purtilo : Le Dr Komaroff a indiqué que les ganglions cervicaux postérieurs sont palpables chez 35 % de ses patients atteints du SFC. Est-ce un signe que nous devons prendre en considération?

Komaroff : Nous sommes actuellement en train de comparer le groupe des malades dont c'est le cas avec les autres patients atteints de SFC, afin de voir si d'autres différences sont visibles. Nous ne pouvons pas encore conclure.

Joncas : L'intolérance à l'alcool et aux autres drogues et médicaments semble être importante. Pouvons-nous prendre ce point en considération?

Komaroff : De 50 à 55 % des sujets, manifestent une belle intolérance; ce pourcentage n'est pas suffisant pour une différenciation (mais il peut être important si d'autres critères suggèrent un SFC [note du *rédacteur]*).

Joncas : On a dit qu'il serait intéressant de procéder à des mesures objectives de la douleur et de la faiblesse musculaire. Pouvons-nous envisager ces mesures?

Komaroff : Il existe 15 méthodes différentes pour évaluer ces paramètres, sans qu'on puisse obtenir des résultats vraiment constants. Jusqu'à maintenant, nous n'avons fait aucune comparaison, et nous ne pouvons pas nous prononcer.

Hyde : Il est impossible de répondre à un grand nombre de ces interrogations sur la question de savoir si certaines caractéristiques sont d'importance diagnostique, car elles couvrent un champ trop large. Le terme «syndrome de fatigue chronique» a été utilisé comme un véritable fourre-tout jusqu'à ce qu'on parvienne à la définition des CDC (Holmes) qui a tout juste rendu le fourre-tout un peu plus petit (mais c'est toujours un fourre-tout [Réd.]). Il nous faut absolument le rendre encore plus petit en définissant les caractéristiques avec une précision plus grande.

Komaroff : Je me demande si nous *pouvons* réellement réduire sa taille. Nous sommes en train de revivre une leçon de l'histoire, qui nous apprend qu'il faut attendre longtemps avant de pouvoir reconnaître un marqueur objectif capable de définir avec précision une entité morbide.

Ahronheim : Pouvons-nous, pour des fins de recherche sinon de diagnostic, trouver une meilleure définition?

Komaroff : Non, à moins que vous ne vouliez être plus précis à propos des caractéristiques du SFC que vous désirez étudier.

Ahronheim : Nous disposons de certains critères d'exclusion qui peuvent nous rendre service : par exemple, la condition que la maladie dure depuis six mois, avant toute manifestation de maladie psychiatrique.

Joncas : L'intolérance aux médicaments et aux drogues, en particulier à l'alcool, est également intéressante, et devrait constituer un sujet de recherche. Autre question également en rapport avec notre propos : quels sont les problèmes métaboliques que présentent les malades atteints de SFC? Pouvons-nous nous servir d'une épreuve de tolérance à l'alcool pour inclure ou exclure les patients de notre groupe SFC?

Hyde : La définition des CDC (Holmes) est trop large pour constituer un outil diagnostique utile en clinique. La maladie doit être divisée en phases qui, à mon avis, sont les suivantes : phase 1 (initiale), phase 2 (rétablissement partiel) et phase 3 (maladie chronique, prolongée, progressivement débilitante).

Joncas : Voilà une proposition qui semble judicieuse, mais qui demande des recherches complémentaires. Vous noterez que j'ai utilisé la division en phases dans le modèle que je vous ai présenté hier.

Hyde : Pouvons-nous publier notre propre définition de cas pour fins pratiques sans procéder à une discussion approfondie de cet aspect?

Purtilo : Dr Komaroff, pourriez-vous nous donner un prototype de description?

Komaroff : Il existe pour commencer une phase aiguë qui dure de 3 à 6 mois, qui représente la phase la plus pénible de la maladie, et qui est suivie d'une phase d'amélioration durant de 3 à 12 mois; à partir de ce moment se produit une alternance de périodes d'amélioration et de détérioration, la plupart des malades manifestant un rétablissement très important.

Salit : Dans notre groupe, la phase aiguë, qui est également la plus pénible, dure de 3 à 6 mois; puis les malades comprennent qu'ils doivent modifier leur style de vie, et commencent à présenter une amélioration qui prend 6 à 12 mois. Sur plusieurs années, on note une amélioration lente. Cette amélioration amène la plupart des patients à un niveau plus fonctionnel, mais très peu reviennent à ce qu'ils considèrent comme la normale. À mon avis, il n'y a pas de détérioration inexorable.

Purtilo : Cela évoque le rétablissement retardé d'une maladie infectieuse. Les anatomo-pathologistes nous ont dit qu'une maladie virale prend de 3 à 6 mois pour arriver au rétablissement complet (tissus et des appareils [*Réd.*]). Vous êtes peut-être en train de sélectionner le sous-groupe des personnes dont la phase de rétablissement présente justement des symptômes particulièrement pénibles et rares qui retardent leur rétablissement.

Hyde : Les malades du Dr Salit sont-ils déprimés?

Salit : Oui, et leur dépression montre une évolution très variable.

Cooke : L'intolérance aux médicaments peut être une caractéristique intéressante et décisive. Ne mériterait-elle pas d'être explorée?

Komaroff : Je ne l'ai jamais vue chez un seul jeune adulte bien portant, mais le cas se produit sûrement chez les jeunes adultes malades du SFC.

Joncas : Je crois que nous avons atteint un consensus sur la façon dont nous pouvons établir une définition de travail du SFC.

Jain : Est-il proposé que nous divisions maintenant le SFC en deux groupes, dont l'un sera composé des malades qui n'ont pas d'antécédent psychiatrique? (*Réd.* : Le consensus est atteint sur ce point.)

Abbey : Le *Diagnostic Interview Schedule* (DIS) est très important pour juger des antécédents. Nous nous en servons actuellement; il faut utiliser cet instrument, ou bien un autre qui comprenne tous les symptômes.

Komaroff : Pouvons-nous nous servir d'un autre indice de dépression, afin d'éviter au clinicien d'avoir à se servir d'un instrument aussi long que le DIS?

Abbey : Oui, il existe un grand nombre de listes de pointage cliniques qui sont très bonnes. Le DIS a été conçu pour être administré par des non-médecins, mais les cliniciens se servent généralement d'autres listes pour éviter de se servir d'un instrument trop long lors des visites. Beaucoup de ces listes sont d'excellents outils.

Cooke : Le choix doit être approprié au contexte. DIS, SKID et SADS sont tous très bons.

Joncas : Pouvez-vous nous en conseiller un?

Abbey / Cooke : Tous ceux que nous employons suivent les critères diagnostiques du DSM-III-R de l'*American Psychiatric Association* en ce qui concerne les épisodes dépressifs graves.

Komaroff : Nous devrions publier les 15 critères du DSM-III-R pour qu'ils puissent servir d'aide-mémoire. (*Réd.* : Ils figurent dans l'annexe A.)

Joncas : Peut-être que le Dr Salit, ou le Dr Komaroff peut nous dire combien de malades ont un SFC indiscutable sans troubles graves de l'humeur.

Salit : Ils représentent environ 25 % de nos malades.

Komaroff : Nous devrions distinguer ceux qui ont eu des troubles graves de l'humeur *avant* d'avoir un SFC, et ceux dont le SFC comprend un tel trouble.

Joncas : Tout à fait d'accord, nous devons inclure les deux. Il y aura donc le SFC de type 1, très net, sans maladie psychiatrique pré-existante ou co-existante, et le SFC de type 2, avec soit un trouble grave de l'humeur a) pré-existant ou b) concomitant, soit un alcoolisme, soit des symptômes répondant aux critères définis par le DSM-III-R de l'*American Psychiatric Association* pour les épisodes dépressifs graves.

Joncas : À mon avis, nous devons exclure les personnes qui ont d'autres maladies chroniques et ne pas les considérer comme formant un groupe de SFC type 3.

Hyde : Quant à moi, je pense toujours qu'il devrait y avoir un troisième groupe de malades dont les antécédents sont si compliqués qu'on ne pourrait les placer ni sous le type 1, ni sous le type 2, a) ou b).

Komaroff : Je reconnais que ce troisième groupe existe, mais nous ne pouvons pas l'inclure dans une définition de cas rigoureuse. Il est clair que nous devons traiter ces patients, mais sans les inclure dans le cadre d'un SFC tel qu'il est décrit dans notre définition de cas, pour toutes les raisons que vous nous avez données tout à l'heure de diminuer la taille du fourre-tout.

Séance E
Recommandations

16. Recommandations sur les examens de laboratoire et le traitement symptomatique

I. Salit et B. McLaughlin

Salit : Peut-être pourrions-nous envisager d'abord l'utilisation des examens de laboratoire. À mon avis, ce qui nous intéresse, ce sont ceux qui peuvent être utiles au praticien dans l'étude de ses malades, plutôt qu'à des fins de recherche. Dr Komaroff, quels sont les examens que vous nous suggérez?

Komaroff : La numération sanguine, mais avec une formule leucocytaire visuelle afin de trouver les cellules atypiques; la sédimentation globulaire; la gamme habituelle des analyses chimiques; la recherche des complexes immuns circulants.

Salit : Généralement, il n'est pas facile d'obtenir cette dernière analyse au Canada.

Komaroff : Les concentrations totales d'immunoglobuline : seules les IgG et les IgM sont utiles, du fait qu'elles sont plus élevées chez les malades du SFC que chez les sujets normaux; les anticorps antinucléaires; le facteur rhumatoïde; lathyréostimuline; les anticorps antithyroïdiens contre les antigènes antimicrosomiques.
Je pense que c'est une liste raisonnable à l'usage du praticien, mais il existe une foule d'autres examens, comme la radiographie en présence d'une toux, qui devraient être fondés sur les symptômes présents.

Joncas : Je suis surpris que vous ayez exclu les anticorps contre le virus d'Epstein-Barr (EBV). Si tous les cas de SFC ne sont pas infectés par l'EBV, la détection d'anti-EBV définit un sous-groupe connu de SFC, du moins quand elle est positive.

Salit : D'une façon générale, le problème est le suivant : si les anticorps sont décelés six mois après l'infection, leur signification est mal comprise, de sorte que le renseignement n'est pas très utile au médecin.

Joncas : Que penseriez-vous d'un sous-groupe sans anti-EBNA mais avec des anticorps contre le VCA, en particulier pour des fins de recherche?

Salit : Je croyais que nous devions penser au praticien généraliste, et non sur nos groupes de recherche. Je pense que nous ne devons pas perdre cela de vue dans nos recommandations.

McLaughlin: Il est exact que nous ferons plus d'examens de laboratoire chez les malades faisant l'objet d'études axées sur la recherche, mais nous devrions recommander certains examens de laboratoire une fois que le diagnostic de SFC est établi, même en médecine générale. (De cette façon, nous ajouterons des données essentielles à la base de données dont nous avons parlé [*Réd.*].)

Salit : Cela me rappelle l'histoire du type qui cherchait ses clés de voiture sous un lampadaire. Quand un ami lui demanda pourquoi il cherchait ses clés à un tel endroit alors qu'il les avait en réalité perdues de l'autre côté de la rue, le type lui répondit que là où il cherchait, l'éclairage était meilleur.

Joncas : Je dois reconnaître que la sérologie pour l'EBV représente un travail considérable pour trouver un nombre très réduit de patients atteints d'une maladie à EBV.

Salit : Les laboratoires peuvent-ils traiter un supplément de 25 000 EBNA par an? Est-ce justifié? Je ne le pense pas.

Joncas : Peut-être que non; il est même probable que l'idée n'en parviendra pas au niveau des recommandations, mais pour la recherche sur le SFC causé par l'EBV, c'est essentiel.

Commentaire en provenance de l'assistance : Pourquoi ne pas exclure la recherche du Coxsackie A ou toute autre sérologie virale, en s'appuyant sur le même argument?

Salit : Sommes-nous d'accord pour dire que pour les omnipraticiens, il n'est peut-être pas utile de faire des examens de sérologie virale devant un SFC probable?

Ahronheim : D'une façon générale, oui, mais cependant nous faisons alors la recherche d'anticorps contre le VIH. Nous pensons qu'il s'agit d'un examen d'exclusion important.

Ablashi : Je préférerais faire une sérologie pour l'HTLV-I.

Lee : Demandez-vous l'autorisation du sujet?

Ahronheim : Oui. Je la demande de façon très simple, et je n'ai jamais eu de difficulté.

Hyde : Certains de ces examens n'ont aucune valeur par rapport au SFC, mais ils peuvent trouver leur place dans l'étude du malade pour d'autres raisons, ou dans un contexte de recherche.

Sekla : Pourquoi rechercher les lymphocytes atypiques?

Komaroff : C'est à mon avis un facteur important dans le disgnostic différentiel.

Mildon : Dans ma clientèle, je commence à voir de l'hyperthermie maligne chez mes malades du SFC. Nous devons reconnaître ces personnes, c'est une question de vie et de mort.

Salit : Nous ne devons pas oublier que nous essayons de recommander des mesures systématiques que doit prendre le praticien. Il n'est généralement pas très utile de faire tardivement des examens de sérologie virale; nous ne pouvons pas les recommander comme présentant un grand avantage.

Ahronheim : La toxoplasmose aiguë a de nombreuses caractéristiques en commun avec le SFC.

Salit : Nous avons eu seulement deux cas qui ont donné un SFC. Bien qu'il y ait beaucoup de malades du SFC dans notre clientèle de médecine tropicale, on ne trouve pas très souvent de toxoplasmose aiguë parmi eux.

Hyde : Cette maladie (le SFC) est d'un diagnostique difficile, si vous ne l'avez pas vue souvent. Dans le cas contraire, le diagnostic est beaucoup plus facile, même en l'absence d'un marqueur objectif. Dans toute collectivité, à notre avis, il serait bon qu'un médecin se spécialise dans cette maladie.

Salit : Je ne pense pas que ce soit utile. J'approuve l'idée d'une diversité de médecins qui voient les malades. Je veux revenir sur le peu de valeur pratique de la sérologie virale, sauf dans un certain contexte de recherche. Le praticien n'a pas besoin de ces détails si longtemps après l'infection.

Joncas : Mais nous devons retenir les tests sérologiques et d'autres examens de laboratoire pour des fins de recherche, en particulier dans le sous-groupe des porteurs d'EBV.

Ablashi : Si cette recommandation exclut le recrutement des malades en provenance des praticiens, comment rassemblerons-nous des cas pour nos recherche? Il faudra que nous nous entendions à cette fin avec certaines clientèles.

Salit : Il est évident que nous ne devons pas fermer la porte à ces efforts de recherche. Mais d'une façon générale, nous devons déconseiller la sérologie virale en médecine générale.

Hyde : Cinquante-cinq pour cent de nos malades présentent une augmentation de la créatinurie des 24 heures. Nous nous en servons pour apprécier la gravité de la fonte musculaire.

Salit : Mais il s'agit d'une épreuve fonctionnelle, d'un taux.

Komaroff : Je me demande si un grand nombre de ces examens ont la moindre utilité. Nous devons faire attention aux valeurs extrêmes dans un groupe normal. La valeur normale trouvée dans les listes de chiffres normaux n'établit généralement pas *les limites* de la normale. Certaines de nos études nous en ont convaincus.

Salit : Pourrions-nous maintenant aborder le traitement symptomatique? Ma méthode consiste à expliquer soigneusement à mes patients la nature de leur maladie. Très souvent, de cette façon leur esprit est soulagé. Les conseils sont *très* importants, ils ne guérissent pas d'une façon impressionnante, bien sûr, mais le malade se sent mieux et se montre plus capable de s'adapter. J'ai également recours au traitement symptomatique des troubles du sommeil et aux antidépresseurs; les malades qui peuvent supporter un traitement antidépresseur prolongé se sentent beaucoup mieux.

Hyde : Un grand nombre de nos patients ne les tolèrent pas.

Abbey : Ces malades ont un grand besoin d'être rassurés. Mais, il faut le rappeler aux généralistes, ils sont très sensibles aux antidépresseurs. La règle est d'administrer de faibles doses, cette recommandation s'applique particulièrement aux tricycliques dans les cas de SFC.

Mildon : Le besoin de restriction diététique avec les antidépresseurs a quelquefois été exagéré.

Ahronehim : Certains produits ont-ils accentué la dépression? Je veux dire, ont-ils augmenté l'anxiété ou l'état dépressif des patients?

Komaroff : Certains de mes patients sont devenus très agités quand ils ont pris certains médicaments.

Hyde : Il existe plusieurs médicaments nouveaux qui sont utilisés, comme les inhibiteurs du transport calcique et les antiépileptiques. Nous sommes encore dans l'enfance de la thérapeutique médicamenteuse.

Joncas : A-t-on essayé des placébos?

Komaroff : À ma connaissance, la seule étude comparative qui ait été faite a porté sur l'Acyclovir.

Ahronheim : A-t-on étudié l'effet des analgésiques?

Komaroff : Dans les arthralgies, les analgésiques non stéroïdiens sont très utiles, on peut les recommander.

Hyde : Il faut reconnaître le problème que posent les remèdes à base d'«aliments naturels», et la publicité qu'on leur fait.

Salit : D'accord. Ils sont très coûteux et quelquefois dangereux; certains malades qui refusent toute «médication» ne considèrent pas ces prétendus remèdes naturels comme des médicaments, et ils courent un grand risque d'être abusés par des charlatans.

Séance F
Orientation des recherches

17. Orientation des recherches sur l'étiologie du syndrome de fatigue chronique

J. Menezes et D.V. Ablashi

Ablashi : Nous proposons d'envisager le sujet sous les trois aspects suivants : (1) recherche virologique, (2) recherche immunologique, (3) aspects métaboliques. Dans notre champ d'expérience, nous avons étudié chez nos malades du SFC la conversion sérologique à la suite d'infections virales, au moyen d'un suivi de longue haleine.
Dans nos travaux effectués en collaboration avec le Dr Purtilo sur l'herpèsvirus humain 6 (HHV6), nous sommes à la recherche de marqueurs distinctifs permettant de caractériser le SFC. Nous nous sommes également intéressés à l'utilisation du phosphonoformate, à la suite de notre étude *in vitro* de la sensibilité du HHV6 à ce produit.

Salit : Nous avons environ 20 sidatiques qui prennent ce produit, mais je ne pense pas que chez eux, la concentration sanguine soit aussi élevée que celle que vous utilisez dans vos études *in vitro*. Nous devons tenir compte du fait que ce produit a une certaine toxicité.

Joncas : Les niveaux sanguins de phosphonoformate sont en effet moins élevés que la concentration efficace antivirale *in vitro*. Il s'agit d'un produit très toxique.

Rossier : Dans toute étude étiologique, nous devons prendre soin d'éviter le piège qui consiste à croire qu'un germe égale une maladie. Ce n'est sûrement pas le cas avec le SFC.

Sekla : Quelqu'un se sert-il d'antibiotiques contre le SFC?

Salit : L'expérience a abondamment prouvé que les antibiotiques ne servait à rien; le généraliste doit résister aux pressions qu'exercent les patients pour qu'il leur en prescrive.

Ahronheim : Il faut que nous prenions les dispositions nécessaires pour organiser une banque d'échantillons et de sérums appropriés provenant de cas bien définis de SFC, afin de faciliter les recherches futures. Ce point est essentiel.

Ablashi : Vous avez parfaitement raison. Ce point est essentiel, et nous avons noté une amélioration certaine depuis que nous avons une définition de cas en bonne et due forme.

Cooke : Doit-on se préoccuper du virus de Borna? Est-ce un virus important?

Salit : C'est tout juste un autre virus à ajouter à nos soucis!

Menezes : Ne pourrions-nous pas passer aux anomalies immunologiques? Il pourrait être important de phénotyper des patients atteints de SFC bien établi. À notre avis, l'activité des lymphocytes lytïques naturels (NK) est également un paramètre important à mesurer chez eux, comme mesure de la compétence de leur immunité cellulaire.

Hyde : Existe-t-il des laboratoires cliniques qui exécutent ces examens de façon habituelle pour les praticiens?

Ablashi : Probablement non. Il s'agit d'une technique de recherche.

Hyde : Voilà qui constitue un problème pour le clinicien. Un examen qu'on ne peut pas obtenir en médecine générale n'est pas un examen de laboratoire très utile.

Menezes : Les dosages d'activité des cellules NK constituent une mesure de la réponse aux antigènes non-soi, et sont donc des paramètres intéressants dans le SFC.

Hyde : Quel serait le coût d'une telle étude dans un groupe de patients?

Menezes : Le coût est difficile à évaluer, car il dépend du genre d'étude. Je pourrai vous le faire savoir si vous voulez bien nous donner les détails de l'étude envisagée. Il serait également important de faire une analyse sélective des cytokines (Il1, Il2 et IFN en particulier).
La stimulation par mitogène, les auto-anticorps et les facteurs de blocage doivent également être considérés comme des paramètres importants. Nous nous trouvons devant un vaste champ d'études où il faut s'efforcer d'établir les priorités.

Lee : C'est la stimulation par des antigènes, plutôt que par des mitogènes, qui peut être la plus révélatrice. Vous pourriez choisir des antigènes viraux spécifiques pour tenter de définir l'agent causal.

Salit : C'est ce que nous avons fait chez certains de nos patients en stimulant leurs mononucléaires circulants par une batterie d'antigènes : anatoxine tétanique, streptocoque, CMV, herpès, oreillons. Quarante pour cent ont mal répondu à deux de ces antigènes, mais sans qu'on puisse noter de corrélation. Nous considérons qu'il s'agit là de données très ténues; il est possible qu'une autre batterie d'antigènes donne de meilleurs résultats. Dans ce genre d'étude, c'est un peu comme si on allait à la pêche!

Joncas : Les essais sur les mononucléaires circulants présentent une grande variabilité, il faut des essais témoins. Ce type d'étude est très difficile à faire convenablement.

Middleton : Est-il utile de faire des analyses de 2,5A oligo-adénylate synthétase?

Salit : Non. Seulement 40 % des malades du SFC ont un taux élevé de cette synthétase.

Menezes : Passons maintenant à la troisième partie, celle des aspects métaboliques.

Hyde : Y a-t-il quelqu'un au gouvernement ou dans les organismes de subventions qui financerait ces études?

Ablashi : Peut-être que le Dr Rozee pourra nous donner son avis plus tard. Par ailleurs, pouvons-nous organiser des études épidémiologiques rigoureuses qui permettent de prendre en compte les facteurs environnementaux ou métaboliques? Ces deux genres de facteurs sont indispensables pour obtenir des réponses précises.

Joncas : Il reste peut-être à identifier un facteur, un déficit métabolique commun à l'intolérance aux médicaments ou à l'alcool et au SFC. Nous devrions également examiner les réactions allergiques. D'autre part les phénomènes enzymatiques semblent importants; il faudrait les étudier.

Cooke : L'intolérance à l'alcool et aux médicaments est probablement un effet pharmacodynamique lié à la densité des récepteurs, comme la sensibilité aux allergènes, plutôt qu'un autre effet lié à la pharmacocinétique de ces produits.

Salit : Je reconnais que c'est probablement le cas. Mais la plupart de nos travaux portant sur les paramètres métaboliques n'ont pas montré de différence.

Ahronheim : Ce serait le moment de parler des récepteurs de l'histamine chez ces patients. La technologie existe.
Puis-je relancer la question de la collecte de données épidémiologiques sur les malades qui correspondent à la définition de cas que nous avons proposée? Nous avons un besoin extrême d'études valides de cette nature pour concentrer nos efforts.

Ablashi : Les *Centers for Disease Control*, d'Atlanta ont obtenu une subvention à cette fin. Ils ont également préparé des résumés cliniques destinés à être distribués aux praticiens.

Menezes : S'il n'y a pas d'autres interventions, nous pouvons demander au Dr Rozee de faire quelques remarques en guise de conclusion.

18. Remarques générales et clôture

K. Rozee

Je vous remercie tous de vos efforts, qui ont fait de ces deux journées des journées de travail intensif.

Nous avions deux objectifs. Premièrement, nous voulions essayer d'atteindre un *consensus* sur les paramètres cliniques, psychiatriques et biologiques que nous paraissent importants. Faute de consensus, nous aurions *au moins* cherché à avoir une discussion aussi riche que possible pour aider tous ceux qui portent un intérêt au diagnostic du SFC.

Deuxièmement, nous désirions établir un compte rendu qui serait distribué largement pour servir d'*ouvrage de consultation* aux nombreux médecins et laboratoires canadiens qui ont à faire face chaque jour au diagnostic du syndrome de fatigue chronique. Nous voulions un ouvrage de consultation établi par des experts qui travaillent sur cette question.

Je pense que nous avons atteint le premier objectif, que nous avons obtenu un consensus satisfaisant.

Le deuxième objectif, qui était de rédiger et d'imprimer un compte rendu, sera le prochain point à l'ordre du jour et je prendrai contact avec vous très prochainement.

Pour finir, je vous remercie tous d'avoir pris le temps de venir à Toronto pour participer à nos travaux. Je sais combien il était difficile pour vous de disposer de ce temps, mais croyez-moi, nous apprécions vivement vos efforts.

Annexe A

19. Définition de la dépression grave selon l'American Psychiatric Association

Définition

Au moins cinq des symptômes suivants , y compris soit le n° 1, soit le n° 2, doivent avoir été présents pendant une même période d'au moins 2 semaines et représenter un changement par rapport à la fonction mentale antérieure. (Ne pas compter les symptômes qui sont manifestement imputables à une affection physique, les idées délirantes ou les hallucinations incompatibles avec l'humeur, l'incohérence, la désagrégation marquée de la pensée).

(1) Humeur déprimée (ou éventuellement irritabilité chez les enfants et les adolescents) pendant presque toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet ou observée par les autres.

(2) Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pris par le sujet à toutes ou presque toutes ses activités, presque toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres et décrite comme une apathie presque constante).

(3) Perte ou gain significatif de poids chez un sujet qui ne s'est pas mis au régime (soit plus de 5 % du poids en un mois) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours (chez les enfants, tenir compte de l'absence de l'augmentation de poids attendue).

(4) Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.

(5) Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatée par les autres, non limitée à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).

(6) Lassitude ou perte d'énergie presque tous les jours.

(7) Sentiments d'indignité ou culpabilité excessive ou injustifiée (qui peut être délirante) presque tous les jours (non pas seulement le reproche que se fait le sujet d'être malade).

(8) Diminution de l'aptitude à penser et à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).

(9) Pensées fréquentes de la mort (non seulement la crainte de mourir), idées suicidaires récidivantes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

Critères d'exclusion

1. (1) Il n'a pas pu être établi qu'un facteur organique n'a pas mis en route et ne maintient pas la perturbation.

   (2) La perturbation est une réaction normale à la mort d'un être cher (deuil non compliqué).

   N. B. : La présence de préoccupations morbides avec sentiments d'indignité, idées de suicide, difficulté marquée à vivre ou ralentissement psychomoteur, pour peu qu'elle se prolonge, doit faire penser à un deuil compliqué par une dépression grave.

2. À un moment quelconque de l'évolution de la perturbation, il est survenu des idées délirantes ou des hallucinations pendant au moins deux semaines en l'absence de symptômes thymiques marqués (c.-à-d. avant la survenue des symptômes thymiques ou après leur rémission).

3. La perturbation se superpose à une schizophrénie, un trouble schizoïde, un délire ou un trouble psychotique non précisé.

* Description *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (3e édition, revue et corrigée) (DSM-III-R) American Psychiatric Association Washington, D.C., É.-U., 1987

Annexe B

20. Recommandations du présent atelier sur la définition de cas du «syndrome de fatigue chronique» et des examens utiles au praticien ou pour des objectifs spéciaux.

Du compte rendu de notre atelier, nous pouvons extraire les recommandations suivantes :

1. **Modifications apportées à la définition de cas de Holmes et coll. (Ann Int Med 1988; 108:387-89).**
   (1) Le syndrome de fatigue chronique (SFC) se présente sous 2 types :
   - Type 1 SFC sans syndrome dépressif grave préexistant ou coexistant.
   - Type 2 SFC avec syndrome dépressif grave soit a) préexistant, soit b) concomitant, selon la définition donnée par l'American Psychiatric Association (DSM III-R).

   (2) Selon l'expérience des participants, un quart à un tiers des malades du SFC correspondent au type 1.

   (3) L'évolution du SFC est triphasique :
   - Phase 1 (d'une durée de 3 à 6 mois): phase aiguë où le sujet est le plus malade.
   - Phase 2 (d'une durée de 3 à 24 mois): amélioration lente.
   - Phase 3 stabilisation à un niveau fonctionnel amélioré, mais le plus souvent subjectivement inférieur à 100 % (il n'y a pas de détérioration inexorable).

   (4) Il existe un troisième groupe de sujets dont les antécédents sont complexes, qui ne répondent pas à tous les critères obligatoires du SFC, même s'ils répondent à quelques-uns de ceux-ci et présentent une maladie grave et débilitante.

2. **Les examens de laboratoire qui peuvent rendre service dans l'établissement d'un diagnostic de SFC sont les suivants :**

   (1) Examens utiles au praticien :
   - a) numération — formule lencocytaire *visuelle* à la recherche de lymphocytes atypiques
   - b) sédimentation globulaire
   - c) la batterie habituelle d'examens chimiques du sang
   - d) immunoglobulines totales (IgG, IgM, IgA)
   - e) anticorps antinucléaires
   - f) facteur rhumatoïde
   - g) thyréostimuline
   - h) anticorps contre les antigènes thyroïdiens microsomiques
   - i) les radiographies indiquées par l'existence de symptômes respiratoires ou de tout autre trouble organique.

   N.B. Il faut porter une attention particulière aux intolérances, aux médicaments et drogues, spécialement à l'alcool et aux antidépresseurs.

   (2) Examens utiles à des fins de recherche :
   - a) la liste ci-dessus, *plus*
   - b) dosage des complexes immuns
   - c) sérologie virale axée sur l'étiologie probable selon les antécédents, v. g. virus d'Epstein-Barr (EBV), herpèsvirus humain 6 (HHV6), etc.
   - d) mesure de l'immunocompétence (p. ex. activité des lymphocytes lytiques naturels (NK).