

► L'activation de l'hypothalamus par des signaux inflammatoires et/ou de stress peut déclencher celle de l'axe HPA (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*), qui intègre l'hypothalamus, l'hypophyse et la glande surrénale. L'activation aiguë de l'axe HPA est fondamentale pour la réponse *fight or flight* (« combats ou fuis »). Elle permet de mobiliser un maximum d'énergie pour un effort, tout en effaçant la fatigue. En revanche, son activation chronique diminue l'efficacité musculaire et entraîne une fatigue chronique. On discutera dans cette partie de plusieurs points stratégiques à considérer pour tenter de comprendre et de traiter ensemble inflammation et fatigue chroniques. ◀

## Mécanismes sous-jacents à la fatigue chronique, un symptôme trop souvent négligé

### II. De l'immunité dérégulée à la neuroinflammation et ses conséquences

Alain Trautmann

#### De la neuroinflammation à l'activation de l'axe HPA

Nous avons montré, dans la première partie, comment la fatigue chronique est généralement associée à une immunité dérégulée (→) [62].

En particulier, une infection peut entraîner une dérégulation persistante de notre immunité, en mettant en jeu une mémoire innée portée notamment par les monocytes/macrophages, les mastocytes ou les cellules endothéliales, et propagée aux lymphocytes T et B. Nous n'avons jusque-là considéré que des inflammations périphériques. Cependant, de nombreux troubles inflammatoires s'accompagnent de symptômes neurologiques, et une immunité dérégulée est systématiquement retrouvée dans les maladies neurodégénératives, comme la sclérose en plaques (SEP) ou la maladie d'Alzheimer. On montrera ici que la neuroinflammation associée à la neurodégénérescence peut être enracinée à la fois dans le cerveau et en périphérie, et impliquer plusieurs acteurs du système immunitaire inné et adaptatif.

(→) Voir la partie 1 dans *m/s* n° 10, octobre 2021, page 910



UMR CNRS 8104, Inserm 1016, université Paris Descartes, Institut Cochin, rue Méchain, 75014 Paris, France.  
alain.trautmann@inserm.fr

Nous avons vu l'importance dans l'immunité dérégulée, du réseau formé par monocytes/macrophages, lymphocytes T et B. Dans le cerveau, ce réseau implique en outre les astrocytes et la microglie (les macrophages résidents du cerveau). Les macrophages de tous les tissus, y compris la microglie, ainsi que les astrocytes, peuvent exister dans deux états fonctionnels bien distincts, l'état 1 où ils sont cytotoxiques, et l'état 2 où ils assurent l'homéostasie, avec une fonction nourricière pour les astrocytes, ou d'élimination des déchets pour la microglie (comme pour tous les macrophages). En absence d'infection ou d'inflammation, ces cellules sont dans l'état 2, mais elles peuvent basculer dans l'état 1, par exemple si la barrière hémato-encéphalique est franchie par une toxine bactérienne comme le LPS (lipopolysaccharide), ou par des cytokines inflammatoires.

Le syndrome de fatigue chronique (SFC) est une maladie dans laquelle l'existence d'une neuroinflammation a pu être mise en évidence par TEP (tomographie par émission de positons) [1]. Même si des anomalies mitochondriales et un stress oxydant excessif [2] peuvent contribuer à ce syndrome, sa persistance implique en plus un élément majeur, l'axe HPA (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*).

L'axe HPA est constitué de trois entités : l'hypothalamus, l'hypophyse et la glande surrénale. Le noyau

Vignette (© Alain Trautmann). Une version anglaise est disponible à l'adresse <https://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/2021170/olm>



paraventriculaire (PVN) de l'hypothalamus reçoit des *inputs* nerveux (entrée d'information *via* les dendrites) des noyaux du tronc cérébral [3]. Des émotions fortes peuvent également activer le PVN *via* l'amygdale et l'hippocampe [4]. *Via* la *area postrema*, où la barrière hémato-encéphalique est peu étanche, il détecte indirectement les modifications de niveau de cytokines circulantes [3]. Enfin, des signaux provenant du nerf vague parviennent au PVN (Figure 1).

Un certain nombre de signaux de stress différents, émotionnels ou biologiques, tels que, parfois, des cytokines inflammatoires périphériques, comme le TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha*) ou l'IFN- $\beta$  (interféron bêta) [5], peuvent ainsi converger vers l'hypothalamus par les voies sanguines et nerveuses. L'importance de cette convergence de signaux de stress et de signaux inflammatoires douloureux est soulignée par le fait qu'un stress chronique peut entraîner une neuroinflammation associée à une hypersensibilité sensorielle [6]. En réponse à un stress ou à des signes d'inflammation périphérique, l'hypothalamus alerte l'hypophyse, à la fois par des neurones et par l'hormone CRH (*corticotropin-releasing hormone*), ce qui provoque la libération, par l'hypophyse, de l'hormone ACTH (*adrenocorticotropin hormone*). L'ACTH produite se retrouve dans la circulation générale, et peut alors stimuler le cortex des glandes surrénales, et y déclencher la synthèse et la libération dans le sang d'hormones participant à la réponse au stress et au maintien de l'homéostasie de l'organisme : le cortisol, l'adrénaline et la noradrénaline.

En réponse à un danger venu de l'extérieur, l'activation de l'axe HPA qui est induite par le stress ressenti, conduit à concentrer toute l'énergie disponible sur une réponse de type combat-fuite (*fight or flight*)<sup>1</sup>. Celle-ci nécessite, pour être efficace, une augmentation des fréquences respiratoire et cardiaque, la libération de glucose à partir des réserves lipidiques et du glycogène, source d'énergie, et la suspension de fonctions non urgentes, comme la digestion ou les réponses immunitaires. Les glucocorticoïdes qui sont produits à la suite de l'activation de l'axe HPA contribuent ainsi à la régulation du métabolisme des glucides, des protéines et des graisses, et à la régulation de la glycémie. Ils inhibent l'activité du système immunitaire, freinant son activation éventuellement excessive, en agissant sur de nombreux types de cellules.

La stimulation de l'axe HPA efface aussi la perception de la fatigue, ce qui favorise la réponse combat-fuite. Son fonctionnement n'est cependant optimal que lorsqu'il est transitoire. Son activation prolongée ou chronique, comme lors d'une inflammation périphérique qui déclenche une neuroinflammation, conduit à son hypofonctionnalité, et donc à des effets opposés. En effet, comme pour de nombreuses réponses biologiques, un stimulus déclenche successivement une réponse aiguë puis l'inhibition de cette dernière [7], ce qui en limite les effets. Ainsi, la réponse à une stimulation soutenue est souvent opposée à celle induite par une stimulation transitoire. Dans le cas de l'axe HPA, l'activation soutenue de cet axe le fait évoluer vers un état

qui se révèle hypofonctionnel, désensibilisé, et qui est associé à une fatigue marquée. Dans cet état, il n'est plus capable de répondre à une nouvelle stimulation (qui aurait conduit à la production de glucocorticoïdes). Ce déficit joue un rôle-clé, notamment dans la physiopathologie des troubles liés au stress [8].

L'implication de l'axe HPA dans le SFC a été bien étudié [9, 10] et son fonctionnement inapproprié pourrait bien exister dans le cas d'autres inflammations chroniques. Il serait impliqué dans l'entretien (par défaut de sécrétion ou d'action de corticoïdes endogènes) des boucles de stimulation réciproques entre lymphocytes autoréactifs et cellules myéloïdes présentatrices d'antigènes ayant une longue demi-vie dans certains tissus.

### Immunité/inflammation dérégulée et nociception

Dans plusieurs maladies dans lesquelles une fatigue chronique anormale est présente, sont fréquemment observées des douleurs locales, variables et inexplicables. Nous allons examiner comment la combinaison immunité / inflammation dérégulée peut être liée à une nociception exacerbée.

Les neurones nociceptifs ont la propriété très particulière de pouvoir transmettre des informations dans deux directions opposées. En tant que nocicepteurs, ils envoient des informations de la périphérie vers la moelle épinière et le cerveau. Mais ils peuvent aussi envoyer des informations inflammatoires vers la périphérie, de manière centrifuge : ce phénomène est appelé « inflammation neurogène ». Ainsi, on sait depuis plus d'un siècle que la stimulation électrique de cornes dorsales de la moelle épinière peut provoquer une vasodilatation des vaisseaux de la peau, un élément clé de l'inflammation (pour revue, voir [11]).

Il y a près de 2 000 ans, l'encyclopédiste romain Aulus Cornelius Celsus, dit Celse, (25 av. JC-50 apr. JC) définissait dans son traité de médecine, *De Arte medica*, l'inflammation par quatre critères, toujours enseignés en médecine : *tumor* (œdème), *rubor* (rougeur), *calor* (chaleur) et *dolor* (douleur). Associés à ces quatre termes, on retrouve les processus qui sous-tendent la réaction rapide de l'organisme à une effraction, qu'elle soit infectieuse ou purement physique : vasodilatation, sortie de liquide et de cellules immunitaires du réseau sanguin vers les tissus environnants, et mise en jeu de nocicepteurs.

Les nocicepteurs peuvent détecter des perturbations périphériques mécaniques, chimiques ou thermiques. Ils peuvent également déceler la présence d'agents pathogènes (bactéries, virus, champignons) et de cyto-

<sup>1</sup> La réponse combat-fuite est une réponse développée chez les animaux face à un danger : combattre ou fuir. Dans les deux cas, elle demande une forte dépense d'énergie et une adaptation rapide de différentes fonctions physiologiques.



induite. Dans de nombreux cas, cette inflammation disparaît spontanément, des mécanismes anti-inflammatoires étant programmés dès son initiation, ce qui assure, en général, son caractère transitoire. Mais, parfois, elle devient chronique, lorsque certains mécanismes anti-inflammatoires dysfonctionnent, par exemple, à cause de l'établissement d'une mémoire innée (*trained immunity*) ou de l'existence préalable d'un état pré-inflammatoire. C'est le cas de la présence persistante d'IL-6, détectable dans le sang des personnes âgées, qui contribue au phénomène d'*inflammaging*, l'inflammation chronique de bas grade de ces personnes [14]. C'est ainsi que peut s'opérer un basculement d'une inflammation et d'une fatigue aiguës utiles, vers une inflammation et une fatigue chroniques alors délétères.

### La fatigue chronique est-elle objectivable et mesurable ?

Il n'existe pas de réponse unanimement admise à cette question. Celle-ci a été particulièrement étudiée dans le contexte du syndrome de fatigue chronique (SFC), mais les résultats de cette analyse pourraient sans doute être étendus aux syndromes post-infectieux, notamment le Lyme long et le Covid long.

La fatigue chronique et les troubles cognitifs qui y sont associés peuvent être objectivés - à défaut d'être quantifiés - par des questionnaires appropriés. Le malaise post-effort (ou SEID) ou la récupération très lente après un effort, sont d'autres signes clairement objectivables. L'imagerie cérébrale peut également être utile. La tomographie par émission de positons (TEP) a ainsi permis de révéler l'existence d'une neuroinflammation chez des patients atteints de SFC [1], ainsi que d'un hypométabolisme de certaines régions du cerveau chez des patients atteints de Covid long [15]. Chez les patients atteints de SFC, plusieurs biomarqueurs sanguins présentent des anomalies (si l'on considère la moyenne des valeurs observées par rapport à celles mesurées chez des sujets sains). Il s'agit de marqueurs signant un hypométabolisme [16] et ceux révélant un stress oxydant [17]. C'est aussi le cas d'activités mesurables, comme celle de la molécule mTORC1 (*mechanistic target of rapamycin complex 1*), de la respiration mitochondriale des lymphocytes, et de la mortalité de ces lymphocytes observée après un cycle de congélation-décongélation. Malheureusement, la dispersion des valeurs de ces marqueurs enregistrées chez les patients est telle que, pour un individu donné, aucune de ces mesures ne se révèle discriminante et utilisable pour un diagnostic. En revanche, il a été montré récemment que la combinaison des trois tests (mTORC1, respiration et mortalité lymphocytaire) permet d'atteindre une sensibilité et une spécificité qui approchent 100 % sur l'échantillon étudié (14 contrôles et 29 ME/CFS suspected, dont 27 ont vu le diagnostic clinique confirmé) [17].

Une étude isolée, mais prometteuse, a montré que les leucocytes (PBMC, *peripheral blood mononuclear cells*) isolés de patients présentant un SFC avaient une propriété particulière. En effet, la variation d'impédance de ces cellules, en réponse à un stress hypertonique, est très différente de celle observée avec des cellules de donneurs sains [18]. Mon interprétation de cette observation, très différente de celle des auteurs de cette étude, pourrait être la suivante : un des effets d'un stress hypertonique est une nette augmentation de synthèse des sphingolipides

membranaires [19]. Or les molécules qui présentent les différences les plus marquées dans les PBMC de patients atteints de SFC sont précisément des sphingolipides [16]. La question d'un excès de cytokines inflammatoires qui serait signe d'un SFC est une question complexe. Des associations entre certains polymorphismes de gènes codant des cytokines inflammatoires et le SFC ont été rapportées, ce qui plaide en faveur d'une implication de ces cytokines dans la maladie. Les polymorphismes les plus fréquemment associés au SFC ou à la fatigue liée au cancer, concernent les gènes *TNFA*, *IL1B*, *IL4* et *IL6* [20], et *IFNG* qui code l'IFN- $\gamma$  [21]. Plusieurs études ont cependant conclu à l'absence d'anomalies de taux sérique de ces cytokines chez les patients [22, 23]. Ce paradoxe entre polymorphismes suggérant une dérégulation et absence de modification de la protéine dans le sang a été éclairé par une étude qui montre que le taux sérique de cytokines est significativement plus élevé chez des patients qui souffrent de SFC depuis moins de trois ans. Les personnes qui en sont atteintes depuis plus de trois ans ont, au contraire, un niveau de cytokines inflammatoires sériques qui se révèle inférieur à celui mesuré chez les sujets sains [24]. Cette hétérogénéité entre patients initiaux et tardifs aboutit ainsi à une impossibilité de conclure. Mais cette étude suggère qu'un épisode initial inflammatoire (et sans doute infectieux) intense est impliqué dans la genèse de la pathologie, qui se chronicise ensuite et affiche alors des caractéristiques différentes. Ces observations peuvent être rapprochées de celle montrant l'implication de la chimiokine CCL19 (*chemokine [C-C motif] ligand 19*) dans la genèse du Lyme long : un taux sérique élevé de cette chimiokine peut être la signature d'une inflammation à médiation immunitaire, comme dans le cas du lupus érythémateux disséminé [25], ou de la polyarthrite rhumatoïde [26]. L'équipe de John Aucott a montré que la minorité de personnes qui basculent du Lyme aigu au Lyme chronique, malgré un traitement par antibiotiques (ATB), sont celles qui ont un taux sérique anormalement élevé et persistant de cette chimiokine [27].

### Une stratégie pour aider les patients qui souffrent de fatigue chronique

Comme la fatigue chronique peut être l'une des manifestations d'une inflammation chronique, une stratégie intéressante peut-être le ciblage de l'inflammation initiale afin de traiter la fatigue qui en résulte.

### Des questionnaires pour un suivi longitudinal

La fatigue chronique est non spécifique puisqu'elle peut être associée à de nombreuses maladies diffé-



rentes. Elle est également très difficile à traiter. Pour ces raisons, elle est souvent négligée, alors même que, pour le patient, elle a une énorme importance. Il serait donc très utile de quantifier l'association entre fatigue et douleur afin d'évaluer l'importance de chacune. Un questionnaire établi par le médecin et le patient, auquel ce dernier répondrait quotidiennement, permettrait un suivi longitudinal rendant compte de la grande variabilité de la fatigue et des douleurs, que le patient ressent d'un jour à l'autre. Il permettrait également de révéler l'intérêt de traitements tentés afin de réduire les symptômes. Ce questionnaire pourrait s'inspirer du questionnaire DN4, un questionnaire bref prévu pour le suivi de patients atteints de douleurs neuropathiques [28]<sup>2</sup>, et inclure des questions sur la fatigue et la qualité de vie, comme le fait le questionnaire, plus conséquent, SF-36 (*short-form 36*) [29]. Ces questionnaires seraient une façon pour le patient d'adopter une attitude active dont on connaît l'effet bénéfique pour son suivi et son traitement.

### Fatigue et dépression

La fatigue chronique est parfois considérée comme une simple manifestation dépressive. Qu'une maladie profondément invalidante puisse entraîner une dépression ne serait pas surprenant, mais rendre la dépression la cause de toutes douleurs et/ou de toutes les fatigues chroniques, reviendrait à nier l'existence de rhumatismes inflammatoires chroniques, au prétexte que ceux-ci affectent souvent le moral des patients. Douleurs chroniques, dépression et neuroinflammation sont souvent associées, et la présence dans le liquide cébrospinal des patients de cytokines inflammatoires, comme le TNF- $\alpha$ , a été proposée comme cible thérapeutique afin de traiter le syndrome dépression/douleurs chroniques [30].

### Fatigue et exercice

La question de l'intérêt de l'exercice physique chez les patients présentant une fatigue chronique fait l'objet de controverses. Certains considèrent en effet que l'exercice physique est l'un des meilleurs traitements possibles de la fatigue chronique. D'autres, au contraire, considèrent qu'un exercice physique intense risque d'aggraver la situation. Sans généraliser, la première position semble plutôt défendue par des médecins, la seconde par des patients. Le débat autour de cette question est souvent associé à l'essai clinique PACE sur le syndrome de fatigue chronique, qui a été convaincant pour certains [31], mais mal réalisé selon d'autres [32]. Il ne fait aucun doute qu'un exercice modéré apporte de nombreux bénéfices. Néanmoins, le niveau de fatigue, exténuante pour certaines personnes, peut être que même un effort minimal peut être ressenti comme accablant. Le malaise post-effort, fréquent chez les personnes souffrant d'un Lyme long, bien que variable d'un jour à l'autre, est l'une des caractéristiques du syndrome de fatigue chronique (SFC). Les témoignages des malades semblent unanimes : si un jour, parce que le patient se sent en forme, il fait des efforts excessifs, il constate les jours suivants, le retour d'une grande fatigue accompagnée

de douleurs. En cas de véritable fatigue chronique, manifestement, un effort physique excessif peut être toxique.

### Fatigue et vitamines

Nous avons évoqué dans la première partie de cette revue, le lien entre vitamine B12, anémie et fatigue. La supplémentation en vitamine B12 peut être d'autant plus pertinente que cette vitamine peut aussi avoir un effet anti-inflammatoire, en piégeant le monoxyde d'azote (NO) [33,34]. Dans un essai clinique (ne comprenant pas de groupe placebo), la complémentation en vitamine B12 a montré des effets encourageants dans un groupe de patients atteints de SFC [35]. La vitamine D est également importante du fait de ses propriétés anti-inflammatoires, comme cela a été montré dans un modèle murin d'arthrite [36]. Dans un essai clinique randomisé en double aveugle contrôlé par placebo, impliquant des personnes en bonne santé mais présentant une carence en vitamine D, la complémentation en cette vitamine s'est montrée efficace contre la fatigue [37].

### Fatigue et cryptoinfections

Une infection chronique peut être difficilement objective. Des bactéries, capables d'adopter une forme dormante dans des tissus peu irrigués, et qui sont absentes du sang périphérique, comme *Borrelia*, sont particulièrement difficiles à mettre en évidence [38, 39]. Le diagnostic est ainsi difficile, mais si un patient a été exposé à des piqûres de tique et présente une arthrite douloureuse, un brouillard cérébral et une fatigue exténuante, et que son état se trouve sensiblement amélioré par un traitement par ATB d'épreuve, un diagnostic de Lyme long peut être envisagé même si les tests sérologiques et par PCR (*polymerase chain reaction*) se révèlent négatifs. Le traitement d'épreuve par ATB pourrait alors être prescrit en cas de doute. Il existe des patients catalogués SEP, qui ont vu leur état fortement amélioré par des ATB : ils souffraient sans doute non pas de SEP mais des conséquences d'une infection bactérienne, peut-être d'un SPPT. Malheureusement, ces cas font rarement l'objet de publications scientifiques (voir néanmoins [40, 41]).

### Inflammation chronique auto-entretenue

Une crypto-infection n'est pas nécessairement sous-jacente à une inflammation chronique. Certains sont persuadés de l'existence d'un tel lien. Ils proposent, par exemple, que la maladie d'Alzheimer serait systématiquement due à une neuroborréliose pour les uns [42] ou à une neuro-infection virale par VHS-1 (*Herpes simplex virus-1*) pour d'autres [43]. Qu'un seul pathogène soit responsable de la maladie d'Alzheimer

<sup>2</sup> Il permet d'estimer la probabilité d'une douleur neuropathique chez un patient, par le biais de quatre questions, réparties en 10 items à cocher.

est très improbable. Des données s'accumulent néanmoins en faveur d'une origine infectieuse, qui pourrait impliquer différents pathogènes responsables d'inflammation chronique, déterminante pour le développement de la maladie d'Alzheimer [44], en plus des défauts moléculaires impliquant la protéine tau et les dépôts  $\beta$ -amyloïdes (A $\beta$ ) [45]. Les dépôts  $\beta$ -amyloïdes ont été supposés agir comme des peptides antimicrobiens [46], et les infections par HSV ont été impliquées dans l'amyloïdose A $\beta$ , ainsi que dans des modèles de la maladie d'Alzheimer [47].

La flore intestinale (ou microbiote) est affectée par les traitements par ATB, entraînant une dysbiose susceptible d'altérer l'efficacité de notre système immunitaire. Qu'elle soit la conséquence d'une inflammation ou d'un traitement excessif par ATB, cette dysbiose est problématique. De nombreux patients atteints de SFC se plaignent d'un dysfonctionnement intestinal [48] et il a été récemment suggéré que la dysbiose observée chez les patients souffrant de SPPT, en dehors de toute antibiothérapie prolongée, était suffisamment caractéristique pour permettre une signature précise de la maladie de Lyme [49].

### Qu'en est-il du syndrome post-Covid, ou Covid long ?

De nombreuses personnes, infectées par le SARS-CoV-2, ont apparemment été guéries des conséquences directes du virus. Pourtant, elle se sont senties très affaiblies et affectées par de nombreuses sources de souffrance indéfinissables, parfois pendant des mois, malgré des examens biologiques apparemment normaux [50-53]. Certains, qui doutent de la réalité organique de cet état, parlent de « troubles somatoformes » pour suggérer que la cause serait psychologique/psychiatrique [54]. L'usage du terme *somatoforme* pour nier la réalité d'une maladie est déjà bien connu des personnes souffrant du SFC ou de celles atteintes de Lyme long.

Un tel syndrome post-infectieux avait déjà été signalé à la suite de la première pandémie de SARS-CoV. Dans une étude réalisée en 2007, un an après leur sortie de l'hôpital, 18 % des sujets survivant à l'infection par ce virus n'avaient pu couvrir la distance parcourue par des sujets en bonne santé, et près de la moitié d'entre eux ont eu besoin d'une aide psychiatrique ou psychologique [55]. Dans une autre enquête, réalisée quatre ans après auprès des survivants au virus à Hong Kong, plus de 40 % souffraient de maladies psychiatriques actives, et 40 % avaient signalé un problème de fatigue chronique [56]. Dans le cadre de l'infection par le virus Ébola, la situation semble encore plus problématique, puisque 90 % des survivants à la maladie ont souffert, pendant des mois, d'un syndrome similaire alors appelé « post-Ébola » [57].

Les problèmes neurologiques fréquemment observés dans ces syndromes post-infectieux pourrait être induits par un réseau immunitaire délétère qui serait à l'origine d'une immunité dérégulée, d'une inflammation chronique, d'un dysfonctionnement de l'axe HPA, de l'implication aberrante des nocicepteurs, et, éventuellement, d'une dysbiose. Tous ces contributeurs au réseau délétère mériteraient d'être examinés. Le fait que, à l'instar de virus neurotropes comme le HSV, le SARS-CoV-2 soit aussi capable d'infecter le cerveau aggrave la situation [58].

Une question intrigante est l'absence, pour le Covid long, de corrélation entre la sévérité de l'infection aiguë initiale et celle de la fatigue chronique [59, 60]. Cette même absence de corrélation avait déjà été rapportée après infections par le virus de la dengue [61] ou par le SARS-CoV [56]. Quels mécanismes pourraient être impliqués dans ces deux processus apparemment sans relation ? La relation entre infection et sévérité d'une pathologie aiguë met en jeu 1) l'efficacité de la réponse initiale, par l'IFN $\alpha/\beta$  (sa rapidité et son ampleur) ; 2) l'efficacité de la réponse adaptative par les lymphocytes T et B ; 3) l'amplitude de la réponse inflammatoire, notamment celle produite par les macrophages (qui doit être ni trop faible, ni exagérée) ; 4) les rétrocontrôles, qui limitent la durée des réponses inflammatoire et immunitaire adaptative ; 5) les dégâts tissulaires (pulmonaires, cardiaques, rénaux) provoqués par une réponse inflammatoire excessive.

Ces différents processus participent à la relation entre infection et fatigue, mais avec des importances différentes. Une forte réponse IFN- $\alpha/\beta$  face à l'infection peut la limiter mais avec des conséquences sur la fatigue. Le fonctionnement de l'axe HPA, dont le fonctionnement bref contribue au *feedback* négatif qui limite la réponse inflammatoire et le risque d'emballage, peut devenir problématique s'il bascule dans une chronicité qui supprime alors sa capacité de rétrocontrôle et contribue au prolongement de l'inflammation. L'ampleur et la cinétique de la réponse IFN- $\alpha/\beta$ , de même que l'activation de l'axe HPA faisant suite à l'infection, pourraient constituer deux pistes susceptibles d'expliquer la dissociation entre sévérité de la maladie initiale et fatigue chronique qui suit. Un autre élément susceptible de brouiller la relation entre les deux stades de la maladie est la susceptibilité génétique des sujets. Ce ne sont en effet pas nécessairement les mêmes gènes qui gouvernent la sévérité de ces deux processus...

### Conclusion

On peut voir un parallèle entre inflammation aiguë ou chronique et fatigue aiguë ou chronique. Dans les deux cas, la forme aiguë est utile à l'organisme, mais la forme chronique se révèle délétère.

L'une des difficultés pour appréhender ces deux processus, est qu'un certain nombre de mécanismes sont communs à ces deux formes, aiguë et chronique. Par exemple, pour l'inflammation, on peut considérer la forme chronique comme une forme aiguë qui ne serait pas résolue, mais les conditions précises qui font passer d'une forme à l'autre sont loin d'être comprises.



On comprend aussi mal en quoi le repos et le sommeil permettent de résoudre une fatigue post-effort, alors qu'ils n'ont aucun effet sur une fatigue chronique.

La fatigue chronique est un symptôme qui semble le plus souvent associé à une inflammation chronique. Elle a pour origine une inflammation et des douleurs périphériques qui sont très variables (entre individus, et en fonction du temps pour le même individu), et qui impliquent une immunité dérégulée, une neuro-inflammation, un dysfonctionnement de l'axe HPA. D'importants efforts de recherche sont nécessaires pour mieux comprendre comment s'articulent ces différents éléments, susceptibles d'entretenir un réseau pathologique, dont on ne peut maîtriser l'activité. Il est probable que plusieurs niveaux d'intervention simultanés seront nécessaires pour le ralentir puis l'arrêter.

Quand, malgré des analyses biologiques standard normales, le tableau clinique d'un patient montre une association entre fatigue chronique, problèmes cognitifs (difficulté de concentration, brouillard cérébral, mémoire immédiate altérée), douleurs articulaires, d'autres évaluations peuvent être envisagées : questionnaire sur l'état de santé ; taux des vitamines D et B12 ; marqueurs sériques du stress oxydant et autres biomarqueurs ; recherche d'infections latentes avec des tests d'épreuve par antibiotiques ou antiviraux.

On peut espérer que le tsunami mondial provoqué par le Covid-19 sera l'occasion, grâce aux travaux qui seront proposés et porteront sur le syndrome post-Covid, de faire progresser nos connaissances sur le syndrome de fatigue chronique associé à ces nombreuses maladies et permette enfin une prise en charge satisfaisante de la fatigue chronique et une possibilité de traitement. ♦

## SUMMARY

**Mechanisms underlying chronic fatigue, a symptom too often overlooked**

**II- From deregulated immunity to neuroinflammation and its consequences**

Hypothalamus stimulation by inflammatory and / or stress signals can trigger activation of the HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal) axis, which includes the hypothalamus, pituitary and adrenal gland. Acute activation of the HPA axis is fundamental for the *fight or flight* response. It allows a maximal energy mobilization available for an effort, whilst erasing fatigue. On the contrary, the chronic activation of this axis decreases muscle efficiency and leads to chronic fatigue. In this second part of our review will be discussed several strategic points that need to be considered for attempting to understand and treat together inflammation and chronic fatigue. ♦

An English version of this article is available at <https://www.medicinesciences.org/10.1051/medsci/2021170/olm>

## REMERCIEMENTS

Je remercie Vincent Feuillet pour la qualité des figures de cette revue. Je remercie les chercheurs, les médecins et les patients souffrant ou ayant souffert de la maladie de Lyme, pour leurs interrogations et leurs commentaires critiques

qui ont permis d'améliorer, de clarifier et d'enrichir cette étude: Jean-Pierre Abastado, Tomaso Antonacci, Laura Arnal, Nadège Bercovici, Jean-Marie Berthelot, Ivan Boucher, Naceur Bourenane, Solène Chevalier, Gwendoline Dos Santos, Alain El Sawy, Hélène Gilgenkrantz, Raouf Ghazzi, Anne Grandmougin, Pierre Hecker, Nadir Sidhoum, Lydie Trautmann et Gilles Valin.

## LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Nakatomi Y, Mizuno K, Ishii A, et al. Neuroinflammation in patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: an  $^{11}\text{C}$ -(R)-PK11195 PET study. *J Nucl Med* 2014 ; 55 : 945-50.
2. Sweetman E, Kleffmann T, Edgar C, et al. A SWATH-MS analysis of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome peripheral blood mononuclear cell proteomes reveals mitochondrial dysfunction. *J Transl Med* 2020 ; 18 : 365.
3. Olson K, Marc DT, Grude LA, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: the actions of the central nervous system and potential biomarkers. *Anti-Aging Therapeutics 2010 Conference Year* 2010 ; 13 : 91-100.
4. Carrasco GA, van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol* 2003 ; 463 : 235-72.
5. Goebel MU, Baase J, Pithan V, et al. Acute interferon  $\beta$ -1b administration alters hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, plasma cytokines and leukocyte distribution in healthy subjects. *Psychoneuroendocrinol* 2002 ; 27 : 881-92.
6. Rivat C, Becker C, Blugeot A, et al. Chronic stress induces transient spinal neuroinflammation, triggering sensory hypersensitivity and long-lasting anxiety-induced hyperalgesia. *Pain* 2010 ; 150 : 358-68.
7. Trautmann A. From kinetics and cellular cooperations to cancer immunotherapies. *Oncotarget* 2016 ; 7 : 44779-89.
8. Raison CL, Miller AH. When not enough is too much: the role of insufficient glucocorticoid signaling in the pathophysiology of stress-related disorders. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160 : 1554-65.
9. Mackay A. A neuro-inflammatory model can explain the onset, symptoms and flare-ups of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Prim Health Care* 2019 ; 11 : 300-7.
10. Monro JA, Puri BK. A Molecular neurobiological approach to understanding the aetiology of chronic fatigue syndrome (myalgic encephalomyelitis or systemic exertion intolerance disease) with treatment implications. *Mol Neurobiol* 2018 ; 55 : 7377-88.
11. Sousa-Valente J, Brain SD. A historical perspective on the role of sensory nerves in neurogenic inflammation. *Semin Immunopathol* 2018 ; 40 : 229-36.
12. Pinho-Ribeiro FA, Verri WA, Chiu IM. Nociceptor sensory neuron-immune interactions in pain and inflammation. *Trends Immunol* 2017 ; 38 : 5-19.
13. Kalliolias GD, Iwashikiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nat Rev Rheumatol* 2016 ; 12 : 49-62.
14. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann NY Acad Sci* 2000 ; 908 : 244-54.
15. Guedj E, Campion JY, Dudouet P, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long Covid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021 ; Jan26 : 1-11.
16. Naviaux RK, Naviaux JC, Li K, et al. Metabolic features of chronic fatigue syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016 ; 113 : E5472-80.
17. Missailidis D, Sanislav O, Allan CY, et al. Cell-based blood biomarkers for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Int J Mol Sci* 2020 ; 21 : 1142.
18. Esfandyarpour R, Kashi A, Nemat-Gorgani M, et al. A nanoelectronics-blood-based diagnostic biomarker for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Proc Natl Acad Sci USA* 2019 ; 116 : 10250-7.
19. Pescio LG, Favale NO, Márquez MG, et al. Glycosphingolipid synthesis is essential for MDCK cell differentiation. *Biochim Biophys Acta* 2012 ; 1821 : 884-94.
20. Wang T, Yin J, Miller AH, et al. A systematic review of the association between fatigue and genetic polymorphisms. *Brain Behav Immun* 2017 ; 62 : 230-44.

## RÉFÉRENCES

21. Piraino B, Vollmer-Conna U, Lloyd AR. Genetic associations of fatigue and other symptom domains of the acute sickness response to infection. *Brain Behav Immun* 2012 ; 26 : 552-8.
22. Vollmer-Conna U, Cameron B, Hadzi-Pavlovic D, et al. Postinfective fatigue syndrome is not associated with altered cytokine production. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45 : 732-5.
23. Amel Kashipaz MR, Swinden D, Todd I, et al. Normal production of inflammatory cytokines in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes determined by intracellular cytokine staining in short-term cultured blood mononuclear cells. *Clin Exp Immunol* 2003 ; 132 : 360-5.
24. Hornig M, Montoya JG, Klimas NG, et al. Distinct plasma immune signatures in ME/CFS are present early in the course of illness. *Sci Adv* 2015 ; 1 : e1400121.
25. Bauer JW, Baechler EC, Petri M, et al. Elevated serum levels of interferon-regulated chemokines are biomarkers for active human systemic lupus erythematosus. *PLoS Med* 2006 ; 3 : e491.
26. Sellam J, Rouanet S, Hendel-Chavez H, et al. CCL19, a B cell chemokine, is related to the decrease of blood memory B cells and predicts the clinical response to rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 2253-61.
27. Aucott JN, Soloski MJ, Rebman AW, et al. CCL19 as a chemokine risk factor for posttreatment Lyme disease syndrome: a prospective clinical cohort study. *Clin Vaccine Immunol* 2016 ; 23 : 757-66.
28. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain* 2005 ; 114 : 29-36.
29. Brazier JE, Harper R, Jones NM, et al. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *BMJ* 1992 ; 305 : 160-4.
30. Fasick V, Spengler RN, Samankan S, et al. The hippocampus and TNF: Common links between chronic pain and depression. *Neurosci Biobehav Rev* 2015 ; 53 : 139-59.
31. Sharpe M, Chalder T, Johnson AL, et al. Do more people recover from chronic fatigue syndrome with cognitive behaviour therapy or graded exercise therapy than with other treatments? *Fatigue: Biomed, Health Behav* 2017 ; 5 : 57-61.
32. Wilshire C, Kindlon T, Matthees A, et al. Can patients with chronic fatigue syndrome really recover after graded exercise or cognitive behavioural therapy? A critical commentary and preliminary re-analysis of the PACE trial. *Fatigue Biomed Health Behav* 2017 ; 5 : 43-56.
33. Birch CS, Brasch NE, McCaddon A, et al. A novel role for vitamin B12: cobalamins are intracellular antioxidants in vitro. *Free Radic Biol Med* 2009 ; 47 : 184-8.
34. Weinberg JB, Chen Y, Jiang N, et al. Inhibition of nitric oxide synthase by cobalamins and cobinamides. *Free Radic Biol Med* 2009 ; 46 : 1626-32.
35. Campen CLM van, Riepma K, Visser FC. Open trial of vitamin B12 nasal drops in adults with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: comparison of responders and non-responders. *Front Pharmacol* 2019 ; 10.
36. Cantorna MT, Hayes CE, DeLuca HF. 1,25-Dihydroxycholecalciferol inhibits the progression of arthritis in murine models of human arthritis. *J Nutr* 1998 ; 128 : 68-72.
37. Nowak A, Boesch L, Andres E, et al. Effect of vitamin D3 on self-perceived fatigue: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Medicine (Baltimore)* 2016 ; 95 : e5355.
38. Lee SH, Vigliotti JS, Vigliotti VS, et al. Detection of borreliae in archived sera from patients with clinically suspect Lyme disease. *Int J Mol Sci* 2014 ; 15 : 4284-98.
39. Embers ME, Hasenkampf NR, Jacobs MB, et al. Variable manifestations, diverse seroreactivity and post-treatment persistence in non-human primates exposed to *Borrelia burgdorferi* by tick feeding. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0189071.
40. Beridze M, Khizanishvili N, Mdivani M, et al. Unusual manifestation of neuroborreliosis (case report). *Georgian Med News* 2017 ; 72-5.
41. Ferjani-Grandmougin A. *Une SEP déguisée en Lyme*. Paris : L'Harmattan, 2021.
42. Miklossy J. Bacterial amyloid and DNA are important constituents of senile plaques: further evidence of the spirochetal and biofilm nature of senile plaques. *J Alzheimers Dis*. 2016 ; 53 : 1459-73.
43. Fülöp T, Itzhaki RF, Balin BJ, et al. Role of microbes in the development of Alzheimer's disease: state of the art - an international symposium presented at the 2017 IAGG congress in San Francisco. *Front Genet* 2018 ; 9 : 362.
44. Abbott A. Are infections seeding some cases of Alzheimer's disease? *Nature* 2020 ; 587 : 22-5.
45. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (NY)* 2018 ; 4 : 575-90.
46. Kumar DKV, Choi SH, Washicosky KJ, et al. Amyloid- $\beta$  peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease. *Sci Transl Med* 2016 ; 8 : 340ra72.
47. Eimer WA, Vijaya Kumar DK, Navalpur Shanmugam NK, et al. Alzheimer's disease-associated  $\beta$ -Amyloid is rapidly seeded by herpesviridae to protect against brain infection. *Neuron* 2018 ; 99 : 56-63.e3.
48. Lakhan SE, Kirchgessner A. Gut inflammation in chronic fatigue syndrome. *Nutr Metab (Lond)* 2010 ; 7 : 79.
49. Morrisette M, Pitt N, González A, et al. A Distinct microbiome signature in posttreatment Lyme disease patients. *mBio* 2020 ; 11 : e02310-20.
50. Salmon-Ceron D, Slama D, Broucker TD, et al. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of Covid-19: a cross-sectional study. *J Infect* 2020 ; 82 : e1-4.
51. Nehme M, Braillard O, Alcoba G, et al. Covid-19 symptoms: longitudinal evolution and persistence in outpatient settings. *Ann Intern Med* 2020 ; 174 : 723-5.
52. Cortinovis M, Perico N, Remuzzi G. Long-term follow-up of recovered patients with Covid-19. *Lancet* 2021 ; 397 : 173-5.
53. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021 ; 397 : 220-32.
54. Ranque B. Covid long : La pérennisation des symptômes est d'origine psychosomatique pour une majorité des patients. *Le Quotidien du Médecin* 8 avril 2021.
55. Tansey CM, Louie M, Loeb M, et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch Intern Med* 2007 ; 167 : 1312-20.
56. Lam MHB, Wing Y-K, Yu MWM, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med* 2009 ; 169 : 2142-7.
57. Wilson HW, Amo-Addae M, Kenu E, et al. Post-Ebola syndrome among Ebola virus disease survivors in Montserrado county, Liberia 2016. *Biomed Res Int* 2018 ; 2018 : e1909410.
58. Song E, Zhang C, Israelow B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med* 2021 ; 218 : e20202135.
59. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One* 2020 ; 15 : e0240784.
60. Jacobson KB, Rao M, Bonilla H, et al. Patients with uncomplicated coronavirus disease 2019 (COVID-19) have long-term persistent symptoms and functional impairment similar to patients with severe Covid-19: a cautionary tale during a global pandemic. *Clin Infect Dis* 2021 ; 73 : e826-9.
61. Seet RCS, Quek AML, Lim ECH. Post-infectious fatigue syndrome in dengue infection. *J Clin Virol* 2007 ; 38 : 1-6.
62. Trautmann A. La fatigue chronique, un symptôme trop souvent négligé. I. Une immunité dérégulée a son origine ? *Med Sci (Paris)* 2021 ; 37 : 910-9.

## TIRÉS À PART

A. Trautmann



> Grâce à *m/s*, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

**Tarifs d'abonnement *m/s* - 2021**

**Abonnez-vous à médecine/sciences**

**Abonnez-vous sur [www.medecinesciences.org](http://www.medecinesciences.org)**

