



## Signaux d'alerte pour le malaise post-effort dans l'encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique : une analyse rétrospective de 197 patients

Alaa Ghali <sup>1,\*</sup>, Carole Lacout <sup>1</sup>, Maria Ghali <sup>2</sup>, Aline Gury <sup>1</sup>, Estelle Delattre <sup>1</sup>, Christian Lavigne <sup>1</sup>  
and Geoffrey Urbanski <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Angers University Hospital, 49933 Angers, France; carole.lacout@chu-angers.fr (C.L.); aline.gury@chu-angers.fr (A.G.); estelle.delattre@chu-angers.fr (E.D.); chlavigne@chu-angers.fr (C.L.); geoffrey.urbanski@chu-angers.fr (G.U.)

<sup>2</sup> Department of general medicine, Faculty of Medicine of Angers, 49045 Angers, France; maria.ghali@yahoo.fr \* Correspondance: alghali@chu-angers.fr; Tel.: +33-(0)2-4135-4003; Fax: +33-(0)2-4135-4969

**Citation:** Ghali, A.; Lacout, C.; Ghali, M.; Gury, A.; Delattre, E.; Lavigne, C.; Urbanski, G. Warning Signals of Post-Exertional Malaise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Retrospective Analysis of 197 Patients. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2517. <https://doi.org/10.3390/jcm10112517>

Academic Editor: Nathaniel Watson. Reçu le 24 mars 2021. Accepté le 4 juin 2021. Publié le 7 juin 2021

**Note de l'éditeur :** MDPI reste neutre en ce qui concerne les revendications juridictionnelles dans les cartes publiées et les affiliations institutionnelles.



**Copyright:** © 2021 par les auteurs. Licence MDPI, Basel, Switzerland. Cet article en libre accès est distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

*Traduction en français : C. Bourvon avec accord Dr Ghali, via MillionsMissing France.*

*NB : les tableaux et figures n'ont pas été traduits et sont réintégrés en format image. Pour plus de lisibilité, se référer aux documents supplémentaires (liens en fin d'article)*

**Résumé :** Le malaise post-effort (MPE), l'élément clé de l'encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique (EM/SFC), est caractérisé par une exacerbation des symptômes de base après l'exposition à un déclencheur, et certains patients peuvent présenter des symptômes nouveaux ou atypiques. Nous avons émis l'hypothèse que des symptômes nouveaux ou atypiques survenant suffisamment longtemps avant le début de l'exacerbation des symptômes de base pourraient être des signaux d'alerte permettant de prédire le MPE. Les patients adultes atteints d'EM/SFC qui ont consulté dans le service de médecine interne du CHU d'Angers (France) entre octobre 2011 et décembre 2019 ont été inclus dans une revue rétrospective des dossiers médicaux. Les patients qui ont présenté un ou plusieurs symptômes nouveaux ou atypiques avant l'exacerbation des symptômes de base ont été comparés au reste de la population étudiée pour les aspects du MPE, les caractéristiques épidémiologiques, les aspects de la fatigue et les comorbidités. Des symptômes nouveaux ou atypiques ont précédé l'exacerbation des symptômes de base chez 27/197 (13,7%) patients, et les plus fréquents étaient les troubles de l'humeur (37%). Par rapport au reste de la population étudiée, seule l'intensité du MPE était significativement plus faible chez ces patients ( $p = 0,004$ ), même après ajustement pour le sexe et l'âge au début de la maladie ( $p = 0,007$ ). Des symptômes nouveaux ou atypiques précédant l'exacerbation des symptômes de base chez certains malades de l'EM/SFC pourraient être des signaux d'alarme pour le MPE. Leur identification pourrait aider à prévenir l'apparition du MPE ou à en réduire l'intensité, ce qui permettrait d'améliorer le pronostic de la maladie.

**Mots clés :** encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique ; malaise post-effort ; signe avant-coureur ; prévention.

## 1. Introduction

Le malaise post-effort (MPE) est l'élément clé de l'encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique (EM/SFC) et les critères récents exigent sa présence pour établir le diagnostic [1,2]. L'EM/SFC est une affection multi systémique invalidante et de longue durée, d'étiologie inconnue, qui touche plusieurs millions de personnes dans le monde [3]. Il s'agit d'un problème de santé publique important en raison des niveaux élevés d'utilisation des ressources de santé par les patients atteints d'EM/SFC et de la perte de productivité liée à la maladie [4].

Le MPE est défini comme une exacerbation de certains ou de tous les symptômes de base de l'EM/SFC, en raison de déclencheurs physiques ou cognitifs qui étaient normalement tolérés avant le début de la maladie. L'aggravation des symptômes peut inclure une fatigue physique, des difficultés cognitives, un sommeil non réparateur, des symptômes de type grippaux, des maux de gorge, des douleurs, des nausées et d'autres symptômes entraînant une perte d'endurance et/ou de capacité fonctionnelle des malades ayant l'EM/SFC [1,2,5]. Outre l'aggravation des symptômes de base, des symptômes nouveaux ou atypiques peuvent apparaître chez certains de ces malades [2,5]. Ces symptômes diffèrent de ceux habituellement ressentis par les malades après une exposition à des déclencheurs générant un MPE.

La survenue du MPE est imprévisible puisqu'il peut survenir immédiatement après un déclencheur ou être retardé de plusieurs heures ou jours. Ce délai d'apparition permet de distinguer l'EM/SFC d'autres maladies qui se manifestent par une fatigue sévère et un malaise sans délai d'apparition, en particulier la sclérose en plaques [6] et le lupus érythémateux systémique [7].

Le MPE a également une évolution inattendue en raison du fait que la gravité et la durée des symptômes sont souvent disproportionnées par rapport au type du déclencheur, son intensité, sa fréquence et/ou sa durée. Par conséquent, la sévérité du MPE varie considérablement, non seulement entre les patients mais aussi pour un même patient [8,9].

Le MPE affecte gravement la qualité de vie des patients atteints d'EM/SFC puisqu'il est associé de manière significative à l'invalidité [10], et prédit un moins bon pronostic pour les patients [11]. Par conséquent, et en raison de l'absence de traitement pour l'EM/SFC, la prévention de la survenue du MPE ou du moins la réduction de sa sévérité constitue la pierre angulaire de la prise en charge de la maladie.

Les premiers symptômes et signes qui précèdent la phase clinique aiguë d'une maladie sont connus sous le terme de "prodrome" [12]. Les symptômes et signes prodromiques peuvent être non spécifiques, comme la fièvre, les malaises, les maux de tête, etc., rencontrés dans de nombreuses maladies infectieuses, ou spécifiques à une maladie particulière comme la migraine et la psychose. Néanmoins, ils ne sont pas toujours présents et varient selon les individus, comme dans le cas des patients migraineux [13]. Il a été démontré que la définition des symptômes et des signes prodromiques est utile pour promouvoir une intervention précoce et améliorer le pronostic de la maladie [14,15]. En prenant l'exemple des maladies cardiaques, dans lesquelles les symptômes prodromiques pourraient être des signaux d'alerte prédisant un événement cardiaque aigu tel que l'infarctus aigu du myocarde et la mort subite d'origine cardiaque [16,17], nous avons émis l'hypothèse que des symptômes nouveaux ou atypiques émergeant après l'exposition à un ou plusieurs déclencheurs suffisamment longtemps avant l'apparition de l'exacerbation des symptômes de base pourraient être des signes d'alerte de la survenue d'un MPE chez certains patients. Ainsi, nous avons cherché à identifier les patients EM/SFC qui ont présenté des symptômes nouveaux ou atypiques après un déclencheur, afin de décrire ces symptômes qui précèdent l'exacerbation des symptômes de base.

## 2. Patients et méthodes

### 2.1. Ethique

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du CHU d'Angers (2018/46).

### 2.2. Population étudiée

Nous avons examiné les dossiers médicaux des patients âgés de 18 ans et plus qui ont consulté dans le service de médecine interne du CHU d'Angers et dont le diagnostic d'EM/SFC a été établi sur la base des critères du consensus international (ICC 2011) [1] entre le 31 octobre 2011 et le 31 décembre 2019.

### 2.3. Critères d'exclusion

Les patients présentant une pathologie identifiable qui pourrait expliquer la fatigue chronique ont été exclus, de même que ceux présentant des troubles psychiatriques primaires ou une dépendance à une substance. Selon l'ICC 2011, les comorbidités suivantes ne constituaient pas une condition d'exclusion : la fibromyalgie, le syndrome des intestins irritable (SII), la thyroïdite de Hashimoto et la dépression réactive. Les dossiers médicaux des patients comportant des données manquantes, notamment sur l'évaluation du MPE, ont également été exclus.

### 2.4. Collecte des données et regroupement des patients

Tous les patients inclus ont été interrogés, examinés physiquement et leurs antécédents ont été recueillis. Les antécédents médicaux de chaque patient comprenaient une analyse complète des aspects du MPE, une évaluation de la sévérité du MPE et une évaluation du niveau de fatigue et de son impact sur les activités du patient. Ces données ont été soigneusement extraites des dossiers médicaux des patients, ainsi que les caractéristiques épidémiologiques, les manifestations initiales et les comorbidités.

Nous avons comparé la proportion de patients qui ont connu l'émergence d'un ou de plusieurs symptômes nouveaux ou atypiques après l'exposition aux facteurs déclencheurs entraînant un MPE et avant le début de l'exacerbation des symptômes de base avec le reste de la population étudiée.

### 2.5. Analyse des aspects du MPE

Chaque patient a été interrogé par le même médecin sur les aspects du MPE au moyen d'un questionnaire standardisé (figure supplémentaire S1) spécialement conçu pour recueillir des données concernant les aspects du MPE. Ceux-ci comprenaient le type de déclencheurs du MPE ; le moment de l'apparition de l'exacerbation des symptômes de base, qu'elle soit immédiate ou différée ; le temps écoulé entre l'exposition à un déclencheur et l'exacerbation des symptômes ; les manifestations du MPE et l'aggravation des symptômes ; l'émergence potentielle de symptômes nouveaux ou atypiques, différents des symptômes habituels de base et déclenchés par un ou plusieurs facteurs déclencheurs du MPE ; le moment de l'apparition des symptômes nouveaux ou atypiques, qu'ils surviennent avant le début de l'exacerbation des symptômes ou non ; la durée de la récupération après le MPE. Tous les patients ont également été invités à décrire leurs sentiments sur leur expérience du MPE et les réponses ont été enregistrées dans les propres mots des patients.

### 2.6. Évaluation de la sévérité du MPE

La sévérité du MPE au cours du mois écoulé a été évaluée à l'aide de l'item MPE de l'auto questionnaire standardisé du Center for Disease Control and Prevention Symptom Inventory (CDC SI) [18]. La fréquence perçue du MPE a été évaluée sur une échelle à 4 points (1 = peu souvent, 2 = de temps en temps, 3 = la plupart du temps, 4 = tout le temps), et son intensité a été mesurée sur une échelle à 3 points (1 = légère, 2 = modérée, 3 = sévère). Les scores d'intensité ont été convertis en un score équidistant (0 = symptôme non signalé, 1 = léger, 2,5 = modéré, 4 = sévère). Les scores de fréquence et d'intensité ont ensuite été multipliés pour créer le score de sévérité du MPE allant de 0 à 16.

### 2.7. Évaluation de la fatigue

Le niveau de fatigue a été évalué chez tous les patients à l'aide d'auto questionnaires-validés : l'échelle de fatigue (FS) [19] et l'échelle de sévérité de la fatigue (FSS) [20]. L'impact de la fatigue sur les activités du patient a été évalué par l'échelle modifiée d'impact de la fatigue (MFIS) [21].

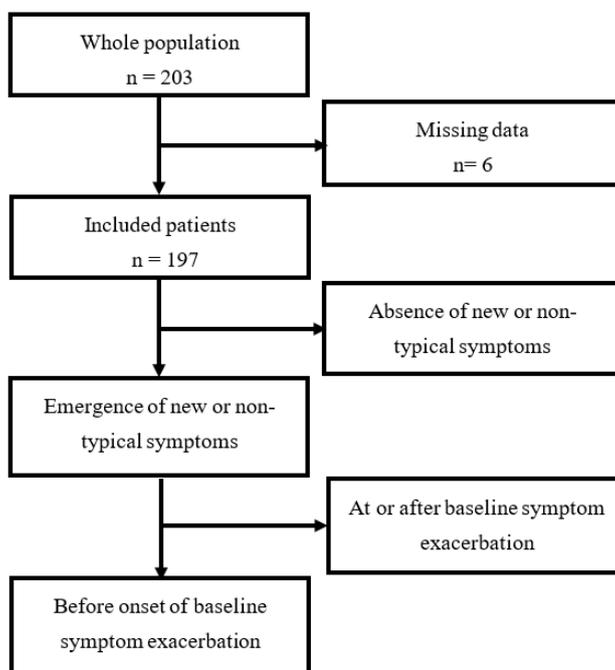
### 2.8. Analyse statistique

Les données qualitatives ont été exprimées en nombre absolu et en pourcentage, et ont été comparées avec le test du Chi-carré ou le test de Fisher, selon le cas, pour l'analyse univariée. Les données quantitatives ont été exprimées sous forme de médiane et de quartiles. La normalité de la distribution des données quantitatives a été testée avec le test de

Shapiro-Wilk, et la scédasticité au moyen du test de Levene. Les données quantitatives ont été comparées avec le test t de Student ou le test de Mann-Whitney selon le cas pour l'analyse univariée. Les variables ont ensuite été testées après ajustement pour l'âge au moment du diagnostic et le sexe au moyen d'une régression logistique binaire. Le risque alpha a été fixé à 5 %. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS v23.0 (IBM Corp, Chicago, IL, USA).

### 3. Résultats

La population étudiée comprenait 197 patients, dont 40 (20,3 %) ont vu apparaître un ou plusieurs symptômes nouveaux ou atypiques après une exposition à des facteurs déclencheurs de MPE. Parmi eux, 27 (13,7%) ont présenté des symptômes nouveaux ou atypiques pendant le temps écoulé entre l'exposition à un déclencheur du MPE et le début de l'exacerbation des symptômes de base, c'est-à-dire la survenue du MPE (Figure 1). Cette phase prodromique a duré plus de 3 heures chez presque tous les patients (85,1 %), et plus de 24 heures chez un patient.



**Figure 1. Organigramme.**

La comparaison entre la proportion de patients ayant présenté des symptômes nouveaux ou atypiques après l'exposition à un déclencheur de MPE et avant le début de l'exacerbation des symptômes de base et le reste de la population étudiée a montré qu'ils étaient comparables pour toutes les variables, à l'exception de l'intensité du MPE, qui était significativement plus faible chez les patients ayant présenté des symptômes nouveaux ou atypiques avant le début de l'exacerbation de leurs symptômes de base ( $p = 0,004$ ). Cette différence a persisté après ajustement pour le sexe et l'âge au début de la maladie ( $p = 0,007$ ). La fréquence des MPE ne différait pas entre les deux groupes de patients ( $p = 0,93$ ) (tableau 1). Les patients diagnostiqués avec une comorbidité de dépression réactionnelle et/ou de fibromyalgie et présentant des symptômes prodromiques nouveaux ou atypiques étaient comparables au reste de la population étudiée en termes de prise de médicaments (Tableau supplémentaire S1).

**Tableau 1. Comparaison entre les malades de l'EM/SFC présentant des symptômes prodromiques nouveaux ou non atypiques<sup>a</sup> et le reste de la population étudiée.**

	Patients with Prodromal New or Non-Typical Symptoms <sup>a</sup>	The Rest of the Study Population	<i>p</i>
Epidemiological characteristics			
Patients, n (%)	27 (13.7)	170 (86.3)	
Female, n (%)	21 (77.8)	125 (73.5)	0.64
BMI <sup>b</sup> , kg/m <sup>2</sup>	22.2 (19.8–24.5)	23.1 (20–26.2)	0.40
Age at data collection, years	43 (33.5–50)	42 (34.3–50.5)	0.92
Age at onset, years	36 (24.5–43.5)	32 (25–40)	0.42
Age at diagnosis, years	40 (30.5–47.5)	40 (32.3–48)	0.81
Delay in diagnosis, months	43 (23–95)	47 (22–102)	0.40
Family history of fatigue	3 (11.1)	11 (6.5)	0.41
Fatigue assessment			
Fatigue severity scale	5.8 (4.5–6.5) (n = 24)	5.7 (5.1–6.4) (n = 128)	0.47
Fatigue scale	24 (19–26.8) (n = 18)	24 (20–28) (n = 138)	0.31
MFIS <sup>c</sup> physical	28.5 (26.3–31) (n = 18)	30 (26–33) (n = 137)	0.69
MFIS cognitive	30 (27.3–34.5) (n = 18)	26 (21–32) (n = 137)	0.07
MFIS psychosocial	6 (5–6) (n = 18)	6 (4.8–7) (n = 137)	0.88
PEM <sup>d</sup> assessment			
PEM frequency	3 (3–3)	3 (3–3)	0.93
PEM intensity	2.5 (2.5–4)	4 (2.5–4)	0.004
PEM severity	7.5 (7.5–12)	12 (7.5–12)	0.03
Comorbidities, n (%)	16 (59.3)	124 (72.9)	0.15
Reactional depression	7 (25.9)	64 (37.6)	0.24
Hashimoto's thyroiditis	2 (7.4)	12 (6.9)	>0.99
Fibromyalgia	2 (7.4)	30 (17.6)	0.26
Irritable bowel syndrome	13 (48.1)	67 (39.4)	0.39

<sup>a</sup> Symptoms occurring after exposure to a stressor and before onset of baseline symptom exacerbation; <sup>b</sup> Body mass index; <sup>c</sup> Modified fatigue impact scale; <sup>d</sup> Post-exertional malaise.

*a* Symptômes survenant après l'exposition à un déclencheur et avant le début de l'exacerbation des symptômes de base ; *b* Indice de masse corporelle ; *c* Échelle modifiée d'impact de la fatigue ; *d* Malaise post-effort

Dans le groupe de patients ayant présenté des symptômes nouveaux ou atypiques avant le début de l'exacerbation des symptômes de base, l'analyse de ces symptômes a montré qu'ils étaient hétérogènes et variaient d'un patient à l'autre, mais qu'ils étaient presque constants pour chaque patient. Le tableau 2 montre la proportion des différents symptômes nouveaux ou atypiques prodromiques.

**Tableau 2. Symptômes nouveaux ou atypiques prodromiques <sup>a</sup>.**

N° of Patients (%)	27/197 (13.7)
Headaches	6 (22.2)
Myalgia	2 (7.4)
Arthralgia	1 (3.7)
Paresthesia	6 (22.2)
Motor disturbances <sup>b</sup>	2 (7.4)
Flulike	1 (3.7)
Nausea	8 (29.6)
Abdominal pain	1(0.5)
Palpitations	2 (7.4)
Collapse	3 (11.1)
Vertigo	3 (11.1)
Shortness of breath	3 (11.1)
Cold extremities	1 (3.7)
Mood disorders	10 (37)
Skin rash +/- pruritus	2 (7.4)

<sup>a</sup> Symptoms occurring after exposure to a stressor and before onset of baseline symptom exacerbation; <sup>b</sup> Muscle weakness, twitching, poor coordination, unsteadiness.

*a* Symptômes survenant après l'exposition à un déclencheur et avant l'apparition de l'exacerbation des symptômes de base ; *b* Faiblesse musculaire, contractions, mauvaise coordination, instabilité.

Les troubles de l'humeur, incluant la labilité émotionnelle, l'humeur irritable, le manque de motivation et l'humeur dépressive, étaient le symptôme prodromique nouveau ou atypique le plus fréquent chez 10 patients (37 %) avant la survenue de l'exacerbation des symptômes de base. Les nausées étaient également fréquentes et précédaient l'exacerbation des symptômes de base chez 8 (29,6 %) patients. Chez six (22,2 %) patients, la phase prodromique du MPE était caractérisée par l'apparition soudaine de paresthésies qui duraient généralement de plusieurs heures à plusieurs jours. Pour chaque patient, la topographie de la paresthésie était la même mais différait largement d'un patient à l'autre : hémifaciale, péri orale, unilatérale ou diffuse. La paresthésie ne faisait pas partie des symptômes de base et aucun patient n'a signalé de paresthésie en dehors du MPE.

Aucune association n'a été trouvée entre le type de déclencheurs et la nature des symptômes prodromiques nouveaux ou non typiques (tableau supplémentaire S2).

#### 4. Discussion

Le MPE, l'élément clé de l'EM/SFC, se caractérise par une exacerbation d'un ou de plusieurs symptômes de base de l'EM/SFC après l'exposition à un déclencheur et, chez certains patients, par l'apparition de symptômes nouveaux ou atypiques, qui ne font pas partie de ceux que les patients connaissent habituellement. Nous avons donc essayé de déterminer si des symptômes nouveaux ou atypiques apparaissant avant le début de l'exacerbation des symptômes de base pouvaient être des signaux d'alerte pour prédire le MPE. Les résultats de l'étude actuelle ont montré que l'intensité du MPE était significativement plus faible chez les patients qui présentaient des symptômes nouveaux ou atypiques avant l'apparition de l'exacerbation des symptômes de base par rapport au reste de la population étudiée. Ce résultat peut suggérer que des symptômes nouveaux ou non typiques survenant avant le début de l'exacerbation des symptômes de base chez certains malades ayant l'EM/SFC pourraient constituer un signal d'alerte précoce pour l'apparition du MPE.

Un ou plusieurs symptômes prodromiques nouveaux ou atypiques sont apparus chez une proportion (13,7 %) de malades de l'EM/SFC quelque temps avant le début de l'exacerbation des symptômes de base et ont régressé pour la plupart en même temps que la récupération du MPE.

La comparaison entre ce groupe de malades et le reste de la population a montré qu'ils étaient comparables en termes de caractéristiques épidémiologiques, de niveaux de fatigue et de comorbidités. Seule l'intensité du MPE était significativement plus faible chez les patients présentant des symptômes prodromiques nouveaux ou atypiques, même après ajustement pour le sexe et le début de la maladie.

La fréquence et l'intensité du MPE au cours du mois précédant l'évaluation ont été évaluées chez tous les patients à l'aide de l'auto questionnaire standardisé CDC SI [18], qui est un instrument fiable et valide pour évaluer les symptômes associés à l'EM/SFC, y compris le MPE. Il s'agit de l'un des deux outils proposés par la National Academy of Medicine [2] pour l'évaluation du MPE. Le score de sévérité du MPE a été obtenu en multipliant le score de fréquence par le score d'intensité. L'évaluation de la sévérité du MPE en considérant à la fois la fréquence et l'intensité du MPE a le mérite supplémentaire de pouvoir déterminer ce qui est le plus grave : un MPE important qui apparaît de manière irrégulière ou un MPE moins important survenant de manière répétée.

Dans l'étude actuelle, les patients chez qui des symptômes nouveaux ou atypiques sont apparus avant le début de l'exacerbation des symptômes de base ont présenté un MPE d'intensité plus faible et de fréquence similaire par rapport au reste de la population étudiée. L'intensité réduite du MPE pourrait s'expliquer par le fait que l'apparition de symptômes nouveaux ou atypiques suffisamment longtemps avant l'exacerbation des symptômes de base chez certains patients les avait amenés à modifier ou à réduire leurs activités pour éviter une dépense énergétique plus importante et une aggravation supplémentaire des symptômes. Néanmoins, la fréquence des MPE est restée inchangée chez ces patients. Il est probable que ces patients n'étaient pas suffisamment conscients de la pertinence des signaux d'alerte et que les stratégies d'évitement n'étaient pas suffisantes et/ou relativement tardives pour éviter la survenue du MPE. Par conséquent, le MPE a continué à se produire avec la même fréquence. La sensibilisation aux signaux d'alerte peut réduire à la fois la fréquence et l'intensité du MPE.

L'analyse d'un lien éventuel entre le type de déclencheurs et la nature des symptômes prodromiques nouveaux ou atypiques n'a révélé aucune association entre un déclencheur donné et l'émergence d'un symptôme particulier nouveau ou atypique. Toutefois, compte tenu du petit nombre de patients présentant des symptômes nouveaux ou atypiques prodromiques, il convient d'être prudent dans l'interprétation de ce résultat. À notre connaissance, il s'agit de la première étude à identifier les symptômes susceptibles de prédire l'apparition du MPE chez les patients atteints d'EM/SFC.

Les troubles de l'humeur étaient les symptômes prodromiques nouveaux ou atypiques les plus fréquents. Il convient de noter qu'aucun des patients ayant présenté des troubles de l'humeur ne souffrait de troubles psychiatriques sous-jacents, et que les troubles de l'humeur ont régressé spontanément tout au long de la période de récupération du MPE. Une explication possible de ce résultat pourrait être que, chez certains malades de l'EM/SFC, le MPE et les troubles de l'humeur partagent les mêmes mécanismes physiopathologiques. Par exemple, le dysfonctionnement des mitochondries, y compris une faible production d'ATP et une augmentation du stress oxydatif et de l'oxyde nitrique, a été signalé comme étant l'une des anomalies biologiques rencontrées dans le MPE et les troubles de l'humeur [22,23]. L'exposition à un déclencheur physique, cognitif ou émotionnel pourrait donc déclencher les deux conditions, et les troubles de l'humeur pourraient précéder l'exacerbation des symptômes de base chez certains patients. De plus, l'amélioration concomitante des deux conditions pourrait être une preuve soutenant cette hypothèse.

Outre les troubles de l'humeur, nous avons observé d'autres symptômes prodromiques fréquents, nouveaux ou atypiques, tels que des nausées, des paresthésies et des maux de tête. Il est intéressant de noter que malgré leur hétérogénéité et leur grande variabilité entre les patients, les symptômes prodromiques nouveaux ou atypiques sont souvent restés les mêmes pour chaque patient, ce qui renforce leur pouvoir prédictif.

On peut se demander si la prise de médicaments chez les patients souffrant de comorbidité comme une dépression réactionnelle ou une fibromyalgie pour soulager les symptômes peut entraver l'émergence de symptômes prodromiques nouveaux ou atypiques. Dans l'étude actuelle, il n'y avait pas de différences significatives dans la prise de médicaments entre les patients chez qui on avait diagnostiqué comme comorbidité une dépression réactionnelle et/ou une fibromyalgie et qui présentaient des symptômes prodromiques nouveaux ou atypiques, par rapport au reste de la population étudiée (tableau supplémentaire S1). Par conséquent, la prise de médicaments chez ces patients ne semble pas affecter l'émergence de signaux d'alerte.

Une question reste toutefois sans réponse : pourquoi une partie des patients ont-ils présenté des symptômes nouveaux ou atypiques avant le début de l'exacerbation des symptômes de base alors que d'autres n'en ont pas présenté. Dans

l'ensemble, les caractéristiques et la pathophysiologie du MPE ne sont pas encore bien comprises. Néanmoins, il existe de plus en plus de preuves que le MPE affecte une variété de systèmes physiologiques. Les études qui ont utilisé des exercices maximaux et sous maximaux pour provoquer le MPE ont montré une altération des réponses cardiorespiratoires [24], une altération de la régulation de la douleur [25], une altération des performances cognitives et des fonctions cérébrales [26], une altération du microbiome intestinal et une augmentation de la translocation bactérienne [27], et une implication immunitaire [28]. Le dysfonctionnement mitochondrial a également été évoqué comme ayant un rôle dans la nature du MPE [29], non seulement après l'exercice [30], mais aussi dans des conditions de repos [31]. Des recherches sur cette question doivent être menées.

#### Limites et point forts

La subjectivité de l'évaluation du MPE pourrait être une source de biais potentiels et il serait préférable de soutenir cette évaluation par une évaluation objective. Actuellement, le seul moyen disponible pour évaluer objectivement le MPE est le test d'exercice cardio-pulmonaire (CPET) de 2 jours qui montre la perte de fonction et l'absence de récupération qui survient après un effort. Néanmoins, l'inconvénient du CPET est qu'il peut aggraver l'état du patient en déclenchant le MPE. En outre, son utilisation systématique dans le domaine de la recherche est limitée en raison du coût, de l'expertise et du niveau de sévérité de certains participants [5]. Une autre source de faiblesse est le caractère rétrospectif de l'étude.

D'un autre côté, nous voudrions souligner le nombre important de la population étudiée et le fait que tous les patients ont été examinés, évalués et diagnostiqués par le même médecin, et ont subi la même procédure standardisée en termes d'évaluations du MPE et de la fatigue.

#### 5. Conclusions

La prise en compte des symptômes d'alerte pourrait avertir les malades sur le fait qu'ils vont au-delà de leurs réserves énergétiques et qu'ils doivent donc réduire ou arrêter leur niveau d'activité afin d'éviter la survenue d'un MPE. Par conséquent, il semble nécessaire de rechercher systématiquement des symptômes prodromiques nouveaux ou atypiques, différents de ceux habituellement ressentis par les malades de l'EM/SFC. Pour ce faire, les auto-questionnaires destinés à évaluer le MPE chez ces malades devraient comporter des questions spécifiques visant à examiner la présence de la phase prodromique, à explorer les symptômes d'alerte pouvant survenir après l'exposition à un déclencheur du MPE et avant le début de l'exacerbation des symptômes de base, et à préciser si ces symptômes sont différents ou non de ceux habituellement ressentis par les malades. De même, et étant donné que les malades atteints d'EM/SFC ont généralement des difficultés à prévoir la survenue du MPE, surtout lorsque l'exacerbation des symptômes de base est retardée après le déclencheur, ils doivent apprendre à identifier et à reconnaître les signes avant-coureurs, s'il y en a, qui peuvent annoncer la survenue du MPE, et être informés de la façon dont la menace imminente du MPE peut être évitée. Pour y parvenir, il est important de faciliter l'accès des malades aux programmes d'éducation thérapeutique et de sensibiliser les médecins de premier recours à l'EM/SFC, en particulier aux problèmes du MPE.

**Documents supplémentaires :** Les documents suivants sont disponibles en ligne à l'adresse suivante <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm10112517/s1>, Figure S1 : Évaluation du malaise post-effort chez les patients atteints d'encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique, Tableau S1 : Prise de médicaments chez les patients atteints d'encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique avec comorbidité de dépression réactionnelle et/ou de fibromyalgie, Tableau S2 : Association entre les types de déclencheurs et les symptômes prodromiques nouveaux ou atypiques.

**Contributions des auteurs :** Conceptualisation : A.G. (Alaa Ghali) et G.U. ; Méthodologie : A.G. (Alaa Ghali) et G.U. ; Analyse formelle et investigation : A.G. (Alaa Ghali), C.L. (Carole Lacout), M.G., A.G. (Aline Gury), E.D., C.L. (Christian Lavigne) et G.U. ; Curation des données ; A.G. (Alaa Ghali) ; Rédaction - Préparation de la version originale : A.G. (Alaa Ghali) et G.U. ; Rédaction-Révision et édition : A.G. (Alaa Ghali), C.L. (Carole Lacout), M.G., A.G. (Aline Gury), E.D., C.L. (Christian Lavigne) et G.U. ; Ressources : A.G. (Alaa Ghali) et G.U. ; Supervision : A.G. (Alaa Ghali) et G.U. Tous les auteurs ont lu et approuvé la version publiée du manuscrit.

**Financement :** Cette recherche n'a reçu aucun financement externe.

**Déclaration du conseil d'examen institutionnel :** L'étude a été menée selon les directives de la Déclaration d'Helsinki. et a été approuvée par le comité de révision institutionnel (ou comité d'éthique) du Centre Hospitalier Universitaire d'Angers (2018/46).

**Déclaration de consentement éclairé :** Le consentement du patient a été supprimé pour cette étude rétrospective examinant les dossiers médicaux des patients.

**Déclaration de disponibilité des données :** Les données présentées dans cette étude sont disponibles sur demande auprès de l'auteur correspondant. Les données ne sont pas accessibles au public en raison de restrictions de confidentialité.

**Conflits d'intérêts :** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêt potentiel en ce qui concerne la recherche, la rédaction et/ou la publication de cet article.

## Références

1. Carruthers, B.M.; van de Sande, M.I.; De Meirleir, K.L.; Klimas, N.G.; Broderick, G.; Mitchell, T.; Staines, D.; Powles, A.C.P.; Speight, N.; Vallings, R.; et al. Myalgic encephalomyelitis: International consensus criteria. *J. Intern. Med.* **2011**, *270*, 327–338. [[CrossRef](#)]
2. Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome, Board on the Health of Select Populations, Institute of Medicine. *Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness*; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2015. Available online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK274235/> (accessed on 22 February 2019).
3. Prins, J.B.; van der Meer, J.W.M.; Bleijenberg, G. Chronic fatigue syndrome. *Lancet* **2006**, *367*, 346–355. [[CrossRef](#)]
4. Collin, S.M.; Bakken, I.J.; Nazareth, I.; Crawley, E.; White, P.D. Health care resource use by patients before and after a diagnosis of chronic fatigue syndrome (CFS/ME): A clinical practice research datalink study. *BMC Fam. Pract.* **2017**, *18*, 1–13. [[CrossRef](#)]
5. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome | NINDS Common Data Elements [Internet]. Available online: <https://www.commondataelements.ninds.nih.gov/Myalgic%20Encephalomyelitis/Chronic%20Fatigue%20Syndrome> (accessed on 25 May 2020).
6. Morris, G.; Maes, M. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and encephalomyelitis disseminata/multiple sclerosis show remarkable levels of similarity in phenomenology and neuroimmune characteristics. *BMC Med.* **2013**, *11*, 205. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Leonard, A.J.; Marcie, L.Z.; Mark, A.Z. Myalgic encephalomyelitis: Symptoms and biomarkers. *Curr. Neuropharmacol.* **2015**, *13*, 701–734.
8. Chu, L.; Valencia, I.J.; Garvert, D.W.; Montoya, J.G. Deconstructing post-exertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: A patient-centered, cross-sectional survey. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0197811. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Holtzman, C.S.; Bhatia, S.; Cotler, J.; Jason, L.A. Assessment of post-exertional malaise (PEM) in patients with myalgic encephalomyelitis (ME) and chronic fatigue syndrome (CFS): A patient-driven survey. *Diagnostics* **2019**, *9*, 26. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Nyland, M.; Naess, H.; Birkeland, J.S.; Nyland, H. Longitudinal follow-up of employment status in patients with chronic fatigue syndrome after mononucleosis. *BMJ Open* **2014**, *4*, e005798. [[CrossRef](#)]
11. Taylor, R.R.; Jason, L.A.; Curie, C.J. Prognosis of chronic fatigue in a community-based sample. *Psychosom. Med.* **2002**, *64*, 319–327. [[CrossRef](#)]
12. Fava, G.A.; Kellner, R. Prodromal symptoms in affective disorders. *Am. J. Psychiatry* **1991**, *148*, 823–830. [[PubMed](#)]
13. Kelman, L. The premonitory symptoms (prodrome): A tertiary care study of 893 migraineurs. *Headache* **2004**, *44*, 865–872. [[CrossRef](#)]
14. Larson, M.K.; Walker, E.F.; Compton, M.T. Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. *Expert Rev. Neurother.* **2010**, *10*, 1347–1359. [[CrossRef](#)]
15. Howes, O.D.; Lim, S.; Theologos, G.; Yung, A.R.; Goodwin, G.M.; McGuire, P. A comprehensive review and model of putative prodromal features of bipolar affective disorder. *Psychol. Med.* **2011**, *41*, 1567–1577. [[CrossRef](#)]
16. Graham, M.M.; Westerhout, C.M.; Kaul, P.; Norris, C.M.; Armstrong, P.W. Sex differences in patients seeking medical attention for prodromal symptoms before an acute coronary event. *Am. Heart J.* **2008**, *156*, 1210–1216.e1. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Marijon, E.; Uy-Evanado, A.; Dumas, F.; Karam, N.; Reinier, K.; Teodorescu, C.; Narayanan, K.; Gunson, K.; Jui, J.; Jouven, X.; et al. Warning symptoms are associated with survival from sudden cardiac arrest. *Ann. Intern. Med.* **2016**, *164*, 23–29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Wagner, D.; Nisenbaum, R.; Heim, C.; Jones, J.F.; Unger, E.R.; Reeves, W.C. Psychometric properties of the CDC symptom inventory for assessment of chronic fatigue syndrome. *Popul. Health Metr.* **2005**, *3*, 1–8. [[CrossRef](#)]
19. Chalder, T.; Berelowitz, G.; Pawlikowska, T.; Watts, L.; Wessely, S.; Wright, D.; Wallace, E.P. Development of a fatigue scale. *J. Psychosom. Res.* **1993**, *37*, 147–153. [[CrossRef](#)]
20. Krupp, L.B.; LaRocca, N.G.; Muir-Nash, J.; Steinberg, A.D. The fatigue severity scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.* **1989**, *46*, 1121–1123. [[CrossRef](#)]
21. Larson, R.D. Psychometric properties of the modified fatigue impact scale. *Int. J. MS Care.* **2013**, *15*, 15–20. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

22. Moretti, A.; Gorini, A.; Villa, R.F. Affective disorders, antidepressant drugs and brain metabolism. *Mol. Psychiatry* **2003**, *8*, 773–785. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Maes, M. An intriguing and hitherto unexplained co-occurrence: Depression and chronic fatigue syndrome are manifestations of shared inflammatory, oxidative and nitrosative (IO&NS) pathways. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry* **2011**, *35*, 784–794.
24. Twisk, F.N. Accurate diagnosis of myalgic encephalomyelitis and chronic fatigue syndrome based upon objective test methods for characteristic symptoms. *World J. Methodol.* **2015**, *5*, 68. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Van Oosterwijck, J.; Nijs, J.; Meeus, M.; Lefever, I.; Huybrechts, L.; Lambrecht, L.; Paul, L. Pain inhibition and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: An experimental study. *J. Intern. Med.* **2010**, *268*, 265–278. [[CrossRef](#)]
26. Cook, D.B.; Light, A.R.; Light, K.C.; Broderick, G.; Shields, M.R.; Dougherty, R.J.; Meyer, J.D.; VanRiper, S.; Stegner, A.J.; Ellingson, L.D.; et al. Neural consequences of post-exertion malaise in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Brain Behav. Immun.* **2017**, *62*, 87–99. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Shukla, S.K.; Cook, D.; Meyer, J.; Vernon, S.D.; Le, T.; Clevidence, D.; Robertson, C.E.; Schrodi, S.J.; Yale, S.; Frank, D.N. Changes in gut and plasma microbiome following exercise challenge in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0145453. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Blomberg, J.; Gottfries, C.-G.; Elfaitouri, A.; Rizwan, M.; Rosén, A. Infection elicited autoimmunity and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: An explanatory model. *Front. Immunol.* **2018**, *9*, 229. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Myhill, S.; Booth, N.E.; McLaren-Howard, J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *Int. J. Clin. Exp. Med.* **2009**, *2*, 1.
30. Lane, R.J.M.; Burgess, A.P.; Flint, J.; Riccio, M.; Archard, L.C. Exercise responses and psychiatric disorder in chronic fatigue syndrome. *BMJ* **1995**, *311*, 544–545. [[CrossRef](#)]
31. Ghali, A.; Lacout, C.; Ghali, M.; Gury, A.; Beucher, A.-B.; Lozac'h, P.; Lavigne, C.; Urbanski, G. Elevated blood lactate in resting conditions correlate with post-exertional malaise severity in patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 1–9. [[CrossRef](#)]