



ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2025-2026

N° 14

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

ULLIEL-DE AMORIN Alexandre

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 16 MARS 2026 à TOURS

CONSEILS A L'OFFICINE FACE AUX DIFFERENTS TYPES DE FATIGUE

JURY

Présidente :

Mme MAVEL Sylvie – Maîtresse de Conférences – UFR Pharmacie de Tours

Membres :

Mme DEVOT Caroline, Pharmacienne d'officine, titulaire à Saint Mars la Brière

Mme SARSAM Rand, Pharmacienne d'officine, adjointe au Mans

Mr THREIL Aymeric, Pharmacien d'officine, titulaire au Mans

ANNEE : 2025 - 2026

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Asseseurs : M. Gildas PRIE, Mme Amélie FOUCAULT, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

18 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

31 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANNOY	Damien	GALENIQUE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	<i>Filière Officine</i>
---------------	----------	-------------------------

1 EAST

CHOTTIN	Emilie	<i>Pharmacologie</i>
SENECHAL	Olivier	<i>Pharmacologie</i>

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

2 ATER

DUSSART	Romain	CHIMIE ANALYTIQUE
PIATELLI	Emma	MICROBIOLOGIE - BACTERIOLOGIE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

THIERNEY	Mégane	ANGLAIS
----------	--------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD
MEVELEC
MOIRE

Mathieu INRAE
Marie-Noëlle INRAE
Nathalie INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 16 Mars 2026

L'étudiant

ULLIEL-DE AMORIN Alexandre

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

A ma directrice de thèse et présidente du jury

Merci à Madame Mavel d'avoir acceptée d'être ma directrice de thèse et présidente du jury et je tiens à vous exprimer toute ma gratitude pour votre soutien, vos conseils et votre patience, votre disponibilité et votre encouragement ont été d'une aide précieuse pour moi, et ont grandement contribué à la réussite de ce travail de recherche. Je tiens également à vous remercier pour votre patience et votre compréhension face aux défis que j'ai pu rencontrer. Votre mentorat m'a permis non seulement de compléter ma thèse, mais aussi de grandir en tant que personne et d'enfin tourner une page de ma vie.

Aux membres de mon jury

Caroline, Aymeric, Rand je tiens à vous adresser mes plus sincères remerciements pour votre contribution précieuse en tant que membres de mon jury de thèse. En tant qu'anciens collègues devenus amis, votre soutien et vos conseils ont été d'une valeur inestimable pour moi, et j'apprécie énormément votre investissement dans la réussite de ce projet.

Je suis honoré d'avoir pu bénéficier de votre expertise lors de notre collaboration et de votre amitié tout au long de cette aventure, et je suis reconnaissant pour tout ce que j'ai pu apprendre à vos côtés.

A ma famille et amis

Nicole et Jean-Michel mes parents, Lauren, Émilie mes sœurs, Addison, Victoria, Léa, Marilyne, Rachel, Julie, Enoa, Amaé ... Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour tout le soutien et l'encouragement que vous m'avez apporté tout au long de l'élaboration de ma thèse. Vos encouragements, conseils et mots d'encouragement ont été d'une importance cruciale dans la réalisation de ce projet académique. Votre présence, vos encouragements et votre soutien ont été ma source de motivation principale, et je suis profondément reconnaissant de vous avoir à mes côtés durant cette étape importante de ma vie.

Je vous remercie du plus profond de mon cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi, et je suis reconnaissant de vous avoir dans ma vie. Votre soutien a été une force et je ne pourrais jamais assez-vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi.

A l'ensemble du personnel de La Grande Pharmacie des Minimes

Stéphanie, Mathilde, Aurélie, Safyah, Adèle, Madeleine, David, Illona, Loris, Romane, Jérôme, Charlotte, Clément, célestin, Estelle, Inès ... Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour m'avoir permis de parcourir ces 11 années avec vous, une période durant laquelle j'ai acquis des connaissances inestimables et des compétences précieuses. Votre encadrement et vos enseignements ont façonné la personne et le professionnel que je suis aujourd'hui.

Au-delà des connaissances académiques, j'ai également trouvé des amis précieux parmi mes collègues qui sont devenus un soutien tout au long de mon parcours.

Merci encore à Mr ELKHEL pour sa confiance et sa patience. Cette thèse aura pris du temps je vous l'accorde. Merci de votre soutien tout le long de ces années.

A Charles

Mon chaton, je ne remercierais jamais assez pour t'exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance pour ton soutien inestimable tout au long de l'écriture de ma thèse. Tes encouragements, ta patience et ton amour m'ont été d'une aide précieuse et ont été les piliers sur lesquels je me suis appuyée pour atteindre ce moment. Ton soutien constant et ta présence à mes côtés m'ont été d'un réconfort inestimable malgré un océan qui nous séparait. Merci d'avoir été mon partenaire pendant ces quatre dernières années. Je suis infiniment reconnaissante de t'avoir à mes côtés et de me lancer dans une nouvelle aventure outre atlantique avec toi. Je t'aime.

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
INTRODUCTION	9
I. L'ASTHENIE OU LA FATIGUE	10
A. DEFINITION GENERALE	10
B. ÉPIDEMIOLOGIE	13
C. LES DIFFERENTS TYPES D'ASTHENIES	13
1. LA FATIGUE MENTALE	13
2. L'ASTHENIE SECONDAIRE	14
3. LA FATIGUE CHRONIQUE/ ENCEPHALOMYELITE MYALGIQUE	15
4. LA FATIGUE PHYSIQUE OU FATIGUE NEUROMUSCULAIRE	16
5. LA FATIGUE CENTRALE	16
6. LA FATIGUE VISUELLE OU ASTHENOPIE	17
D. LES ORIGINES DE LA FATIGUE	18
1. LE SOMMEIL	18
2. LE SYSTEME MUSCULOSQUELETTIQUE	20
3. L'INFLAMMATION ET NEURO-INFLAMMATION	28
4. L'ACCUMULATION ET LE DEREGLEMENT DE MEDiateURS CEREbraUX	30
5. LE ROLE DU MICROBIOTE	32
6. LE VIEILLISSEMENT	36
7. LA GENETIQUE	36
8. LE ROLE DES MITOCHONDRIES	36
9. LA VIE ACTIVE ET LE TRAVAIL	38
10. L'ALIMENTATION	39
11. LES MEDICAMENTS	39
II. LES PRINCIPALES CAUSES QUI ENTRAINENT DE LA FATIGUE	44
A. LES MALADIES CEREbraLES	44
B. LES CANCERS	44
C. LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN	48
D. LA SCLEROSE EN PLAQUE	49
E. COVID ET COVID LONG	51
F. LES TROUBLES PSYCHOLOGIQUES : DEPRESSION ET ANXIETE	57
G. BURNOUT PROFESSIONNEL	58
H. LES SPORTIFS	60
I. MALADIES NEUROMUSCULAIRES DONT LA FIBROMYALGIE	61
III. THERAPIES ET LEURS INTERETS AU COMPTOIR	64

A.	LA DECOUVERTE DES BESOINS	64
B.	COMPRENDRE L'ORIGINE DE LA FATIGUE ET SES BESOINS	65
C.	AMELIORATION DE L'INFLAMMATION	71
1.	LES OMEGA 3 ET NUTRIMENTS ANTI INFLAMMATOIRES	71
2.	LA L-CARNITINE	75
D.	AMELIORATION DU SOMMEIL	77
1.	LA MELATONINE	77
2.	LE MAGNESIUM	78
E.	AMELIORATION DU MICROBIOTE	81
1.	LES PREBIOTIQUES	81
2.	LES PROBIOTIQUES	83
3.	LA GLUTAMINE	89
F.	AMELIORATION DE LA TRANSMISSION NEURONALE	90
1.	DOPAMINE	90
2.	SEROTONINE	90
G.	AMELIORATION DE LA PRODUCTION D'ÉNERGIE	92
1.	LE CO-ENZYME Q10	92
2.	LE PQQ	93
H.	AMELIORATION DE L'APPORT DE VITAMINES ET MINERAUX	95
1.	VITAMINE D	95
2.	VITAMINE C	99
3.	VITAMINES B	100
4.	ZINC	102
5.	FER	103
I.	LA PHYTOTHÉRAPIE	105
1.	CURCUMA	105
2.	GINSENG	105
3.	GELÉE ROYALE	106
4.	CAFEINE	107
J.	AMELIORATION DE L'HYGIENE DE VIE	108
1.	LE SPORT	108
2.	LA NUTRITION	109
3.	SOMMEIL	110
4.	L'IMPORTANCE DU SOUTIEN SOCIAL DU PHARMACIEN	111
IV.	CONCLUSION	112
V.	BIBLIOGRAPHIE	114

INTRODUCTION

Dans la société actuelle, la fatigue fait partie intégrante de notre quotidien. Le pharmacien joue un rôle privilégié de conseil et de proximité avec les patients pour savoir différencier les différents types de fatigue et ainsi répondre au mieux à leurs besoins. La fatigue pathologique, ou asthénie, peut-être de différentes natures, mais elle se définit dans un premier temps comme une diminution de la capacité et de l'efficacité des activités mentales et/ou physiques. La fatigue peut aussi être secondaire à une affection sous-jacente. Une fatigue de plus de 6 mois se définit comme de la fatigue chronique ou encéphalomyélite myalgique qui induit une fatigue chronique, invalidante et inexpliquée. Une fatigue peut aussi être psychologique ; on parle alors de fatigue mentale qui est au cœur des préoccupations pour le bien-être des patients ou des employés au travail. Lors du passage d'un patient au comptoir pour une demande liée à la fatigue, le pharmacien va alors mettre en place un interrogatoire pour pouvoir définir l'origine de la fatigue. Celles-ci sont diverses : le manque de sommeil, les affections du système musculosquelettique, un dérèglement du fonctionnement mitochondrial, une inflammation ou une neuro- inflammation, une perturbation du microbiote due à l'alimentation, certains médicaments ou certaines pathologies chroniques, ou le vieillissement.

À chaque origine de la fatigue s'associe un ou plusieurs compléments alimentaires à conseiller pour diminuer la fatigue du patient dans sa globalité. Le pharmacien joue un rôle en conseillant une bonne l'hygiène de vie au patient, en rappelant les règles hygiéno-diététiques, en suggérant une activité sportive et essayer de trouver des pistes d'amélioration du sommeil.

I. L'ASTHENIE OU LA FATIGUE

A. Définition générale

L'asthénie, communément appelée fatigue, est un symptôme fréquent. Elle devient anormale lorsqu'elle perdure malgré le sommeil et le repos (1). Elle peut être passagère et réactionnelle (après un surmenage, lors d'une infection brève...), ou durable, en lien avec une maladie chronique ou une souffrance psychique.

L'asthénie est décrite comme un état physiologique consécutif à un effort prolongé, à un travail physique ou intellectuel intense et se traduisant par une difficulté à continuer cet effort ou ce travail (2).

Il faut faire la différence entre un épisode de fatigue « normale » et une fatigue anormale, se sentir fatigué après un effort physique ou une activité intellectuelle intense est normal, dans la mesure où cette sensation disparaît en se reposant (3).

L'asthénie est une fatigue anormale lorsqu'elle subsiste même après le repos (ou lorsqu'elle ne disparaît que partiellement). Elle provoque la sensation désagréable et pénible d'être incapable de mener à bien ses activités quotidiennes. La personne souffrant d'asthénie ressent ainsi un déséquilibre entre ce qu'elle doit accomplir et ce qu'elle se sent capable de faire.

Pour ce sujet les termes suivants sont souvent utilisés :

- Lassitude
- Faiblesse et perte de force
- Inefficacité intellectuelle
- Épuisement
- Manque de ressort ou d'énergie
- Impression d'être toujours fatigué, lessivé, épuisé, vidé, etc.

La fatigue se définit comme une diminution de la capacité et de l'efficacité des activités mentales et/ou physiques, causée par un excès d'activité (4).

La fatigue peut être physique ou mentale. Elle se manifeste par une altération potentielle des fonctions cognitives et constitue l'une des principales causes d'accidents dans la société moderne. La fatigue est une plainte courante au quotidien, impactant négativement la performance au travail, la vie de famille et les relations sociales (5). Les patients souffrant de fatigue rapportent généralement un manque d'énergie, un épuisement mental, une faible endurance musculaire, une récupération tardive après un effort physique et un sommeil non réparateur.

Si ces symptômes se prolongent durant plus de six mois, on parle d'asthénie chronique (6). Une fatigue écrasante qui n'est pas soulagée par le repos, un épuisement permanent qui conduit à renoncer à toute activité, la sensation d'avoir le cerveau qui tourne constamment au

ralenti. Le syndrome de fatigue chronique (aussi nommé « encéphalomyélite myalgique ») n'a rien à voir avec les pertes de vitalité passagères que nous connaissons tous. C'est une vraie maladie, handicapante.

La modulation de la perception de la fatigue induite par les tâches motrices et cognitives peut être appelée respectivement fatigue motrice perçue et fatigue cognitive perçue, qui dépendent de l'état psychophysiologique de l'individu (7).

La fatigue liée aux performances motrices et cognitives, ainsi que les fatigues motrice et cognitive perçues, dépendent également de facteurs liés à l'homéostasie corporelle, elles sont interdépendantes et reposent sur différents déterminants (Figure 1a) (7). Ainsi, l'ampleur de la fatigue liée aux performances motrices et cognitives, ainsi que les fatigues motrice et cognitive perçues, dépendent de plusieurs facteurs modulateurs (par exemple, les caractéristiques du sujet et de la tâche) (Figure 1b) et peut avoir des effets néfastes sur les capacités motrices et cognitives des humains. À long terme, cela peut entraîner une diminution de la qualité de vie, en particulier chez les populations vulnérables, déconditionnées et cliniques (Figure 1c).

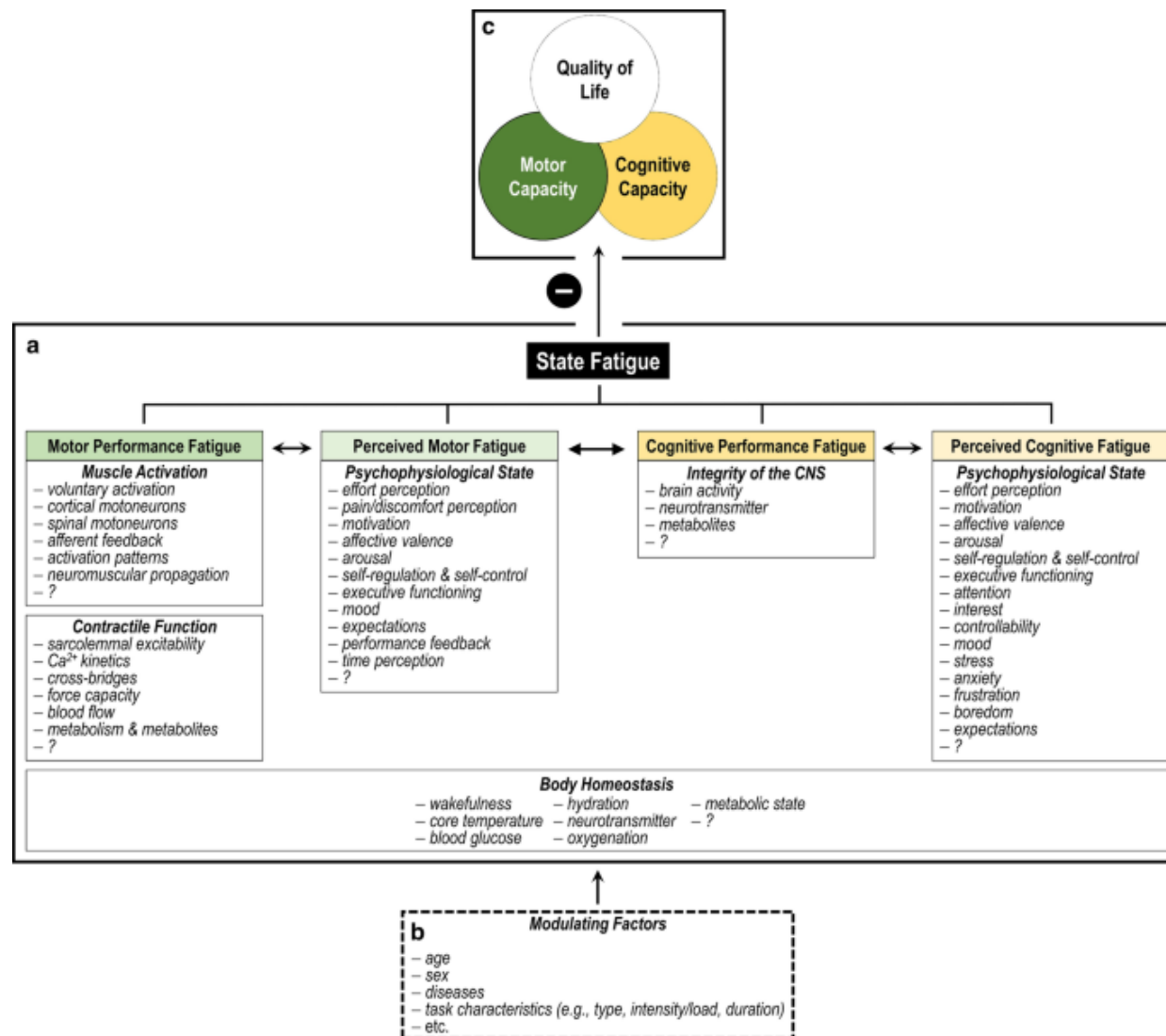


Figure 1 : Cadre adapté de la fatigue motrice et/ou cognitive induite par une tâche, avec ses dimensions interdépendantes et ses déterminants respectifs, initialement proposé par Enoka et Duchateau (7).

Les termes « fatigue de vivre » ou « lassitude de vivre » décrivent un état ou un sentiment difficile à définir d'après la littérature. Van Humbeeck *et al.* ont mené une revue systématique de la littérature sur la signification de ce concept (8). Selon les auteurs, la seule définition qu'ils ont extraite désigne une souffrance psychologique causée par la perspective de devoir continuer à vivre avec une très mauvaise qualité de vie, non principalement causée par une maladie physique ou psychiatrique, et étroitement associée à un désir de mort.

B. Épidémiologie

Au Royaume Uni, une étude a estimé que 25,6 % des hommes et 42,9 % des femmes âgés de moins de 36 ans et 33,9 % des hommes et 66,3 % des femmes âgées de plus de 36 ans souffrent de fatigue chez le patients consultants leur généraliste (9).

La fatigue est une raison principale ou secondaire de 20 à 40 % de toutes les consultations chez un médecin de premier recours (10). Cette revue allemande décrit en 2021 que la fatigue peut être due à un large éventail de maladies, y compris la décompensation d'affections déjà connues (10). Les troubles du sommeil et les troubles respiratoires liés au sommeil, la dépression (18,5 %) et le stress psychosocial excessif sont les causes les plus fréquentes de fatigue persistante. Un cancer non diagnostiqué antérieurement est une cause rare, ne représentant que 0,6 % des cas.

En pratique, la fatigue est l'un des cinq problèmes de santé les plus fréquemment présentés en soins primaires et peut être classée selon une période prolongée ou la présence de causes médicales. Bien que la fatigue soit l'une des plaintes les plus répandues chez les sujets souffrants de certaines maladies, le taux de prévalence probable étant de 49 % chez les patients atteints de cancer (y compris pendant et après un traitement)(11). Elle est également fréquente chez les personnes sans diagnostic spécifique (12). De plus, la fatigue elle-même peut indiquer le développement de maladies, y compris des cancers. Une étude de cohorte observationnelle prospective a révélé que 46,9 % des adultes présentant un nouvel épisode de fatigue ont reçu un diagnostic d'un ou plusieurs troubles au cours d'une année (13). La fatigue dans la population générale est également liée à un risque accru de mortalité.

C. Les différents types d'asthénies

1. La fatigue mentale

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la santé mentale ne se résume pas à l'absence de troubles mentaux (14). Elle répond à la définition suivante : "État de bien-être qui permet à chacun de réaliser son potentiel, de faire face aux difficultés normales de la vie, de travailler avec succès et de manière productive, et d'être en mesure d'apporter une contribution à la communauté".

La santé mentale est une composante essentielle de la santé, elle-même définie par l'OMS comme un "état complet de bien-être, physique, mental et social".

La fatigue mentale est un phénomène physiologique qui induit une altération des performances cognitives et physiques (15).

Le dispositif de surveillance de la souffrance psychique et de l'épuisement professionnel permet de suivre l'évolution de cette problématique (16). La prévalence de la souffrance psychique en lien avec le travail était chez les salariés de 3,1% chez les femmes et de 1,4% chez les hommes en 2012. La prévalence des épisodes dépressifs caractérisés au cours des 12 derniers mois chez les actifs au travail : était d'environ 8 %. Le taux de prévalence des pensées suicidaires au cours des 12 derniers mois parmi les actifs occupés était de 3,8%. Les femmes présentaient un taux plus élevé que les hommes (4,5% vs 3,1%) (17).

Maintenir une attention soutenue pendant une tâche cognitive prolongée a souvent un prix : des niveaux élevés de fatigue mentale (18).

La fatigue mentale fait référence à une sensation de fatigue ou d'épuisement et à un désengagement de la tâche en cours ; elle se manifeste par une altération des performances cognitives et comportementales qui se traduit par une sensation subjective de fatigue, une diminution des capacités cognitives et/ou une activation cérébrale altérée (19). Afin de réduire efficacement les conséquences indésirables mais évitables de la fatigue mentale dans de nombreux espaces de travail, une meilleure compréhension des mécanismes neuronaux sous-jacents est nécessaire.

Lorsque la fatigue est induite par un effort mental prolongé, elle est traditionnellement définie comme une fatigue cognitive ou une fatigue mentale (20). Elle peut se caractériser par une augmentation des sensations de fatigue, voire d'épuisement, une aversion à poursuivre la tâche en cours et une diminution des performances cognitives

La fatigue mentale peut survenir après seulement une quantité limitée de travail cognitif et augmente le risque d'erreurs chez les chirurgiens, les travailleurs de l'industrie, les contrôleurs aériens ... (21).

Le changement le plus constant résultant de la fatigue mentale est l'augmentation de l'évaluation de l'effort perçu (22).

2. L'asthénie secondaire

L'asthénie secondaire est une forme de fatigue intense qui résulte d'une autre condition médicale sous-jacente, au contraire de l'asthénie primaire, qui est indépendante de toute autre cause identifiée. Dans le cas de l'asthénie secondaire, la fatigue est donc le symptôme d'une pathologie ou d'un trouble spécifique, et elle persiste tant que la condition sous-jacente

n'est pas traitée efficacement. La fatigue est un symptôme aspécifique virtuellement associé à toutes les pathologies somatiques et psychiatriques (23).

3. La fatigue chronique/ encéphalomyélite myalgique

Selon l'OMS, il n'existe actuellement aucun consensus parmi les professionnels de santé quant à la manière de poser un diagnostic définitif du syndrome de fatigue chronique (24). Ce syndrome peut inclure une fatigue chronique, profonde, invalidante et inexpliquée, accompagnée de symptômes concomitants tels que des troubles du sommeil ou un malaise post-effort.

Le syndrome de fatigue chronique (SFC) également connu sous le nom d'encéphalomyélite myalgique, a été signalé pour la première fois en 1988. De nombreuses indications, autre qu'un repos insuffisant, telles que des symptômes pseudo-grippaux, une dépression, des troubles du sommeil, une mauvaise concentration, une perte de mémoire, un malaise post-effort et un dysfonctionnement gastro-intestinal, sont également associées au SFC. Il n'existe pas de test diagnostique spécifique

La fatigue chronique est fréquente chez les patients atteints de cancer, de maladies neurodégénératives et de maladies inflammatoires chroniques (25). De nombreux patients la considèrent comme leur pire problème. Les causes sont multifactorielles, une prédisposition génétique et des causes moléculaires.

Le SFC est un trouble très complexe ; cependant, il manque de diagnostic et de traitements satisfaisants. La prévalence du SFC varie selon les critères diagnostiques utilisés (26). La maladie touche principalement les adultes, avec un âge de début maximal entre 20 et 45 ans et un ratio femme/homme de 3:1 (27).

L'inflammation, le stress oxydatif et le dysfonctionnement mitochondrial sont des causes reconnues de fatigue sévère et de handicap physique et/ou cognitif marqué (Figure 2)(28). De plus, l'inflammation systémique chronique et le stress oxydatif qui l'accompagne sont une cause reconnue d'autres anomalies fréquemment observées chez les patients diagnostiqués d'EM/SFC.

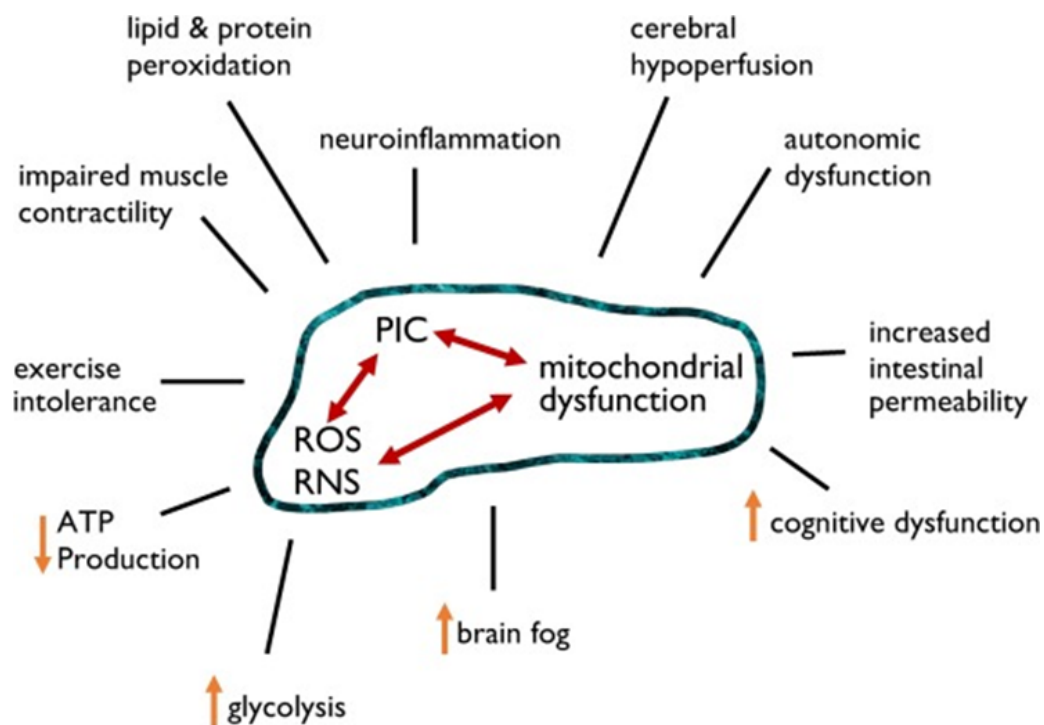


Figure 2 : Schéma simplifié illustrant l'interrelation entre le stress oxydatif, l'inflammation et le dysfonctionnement mitochondrial dans la genèse des symptômes de l'EM/SFC (28). Abréviations : PIC ; cytokines pro-inflammatoires ; RNS, espèces réactives de l'azote ; ROS, espèces réactives de l'oxygène.

4. [La fatigue physique ou fatigue neuromusculaire](#)

En sciences du sport et de l'exercice, la fatigue est un concept difficile à cerner, mais qui a des implications importantes sur la performance physique (29). Elle a été décrite de multiples façons (fatigue, épuisement, léthargie ou lassitude) et décrit un état physique et/ou mental de fatigue et de manque d'énergie. La fatigue induite par l'exercice peut être définie comme une altération aiguë de la performance physique, et une distinction a été établie entre fatigue périphérique et fatigue centrale.

5. [La fatigue centrale](#)

Par analogie avec la fatigue neuromusculaire périphérique, la fatigue centrale peut être définie comme l'incapacité à initier et/ou à maintenir des tâches attentionnelles (« fatigue mentale ») et des activités physiques (« fatigue physique ») nécessitant une motivation personnelle (par opposition à une stimulation externe) (30).

Cette fatigue devrait exister en l'absence de toute faiblesse motrice. La fatigue centrale pourrait résulter d'un défaut d'intégration des informations limbiques et des fonctions

motrices au sein des noyaux gris centraux, affectant le système cortical striato-thalamo-frontal.

La fatigue centrale est un symptôme complexe incluant plusieurs dimensions et concepts comme indiqué dans la figure 3 (31). Elle peut être divisée en fatigue physiologique, signal de repos et encourageant la conservation de l'énergie pour prévenir les blessures, et fatigue pathologique, lorsque la fonction adaptative a été perdue. La fatigue centrale comprend également plusieurs dimensions, à savoir la fatigue physique, la fatigue mentale et le manque de motivation. Ces dimensions peuvent être évaluées de manière subjective ou objective. Enfin, l'étude de la fatigue est encore compliquée par la difficulté à séparer la fatigue de concepts proches mais distincts, tels que la somnolence et l'ennui.

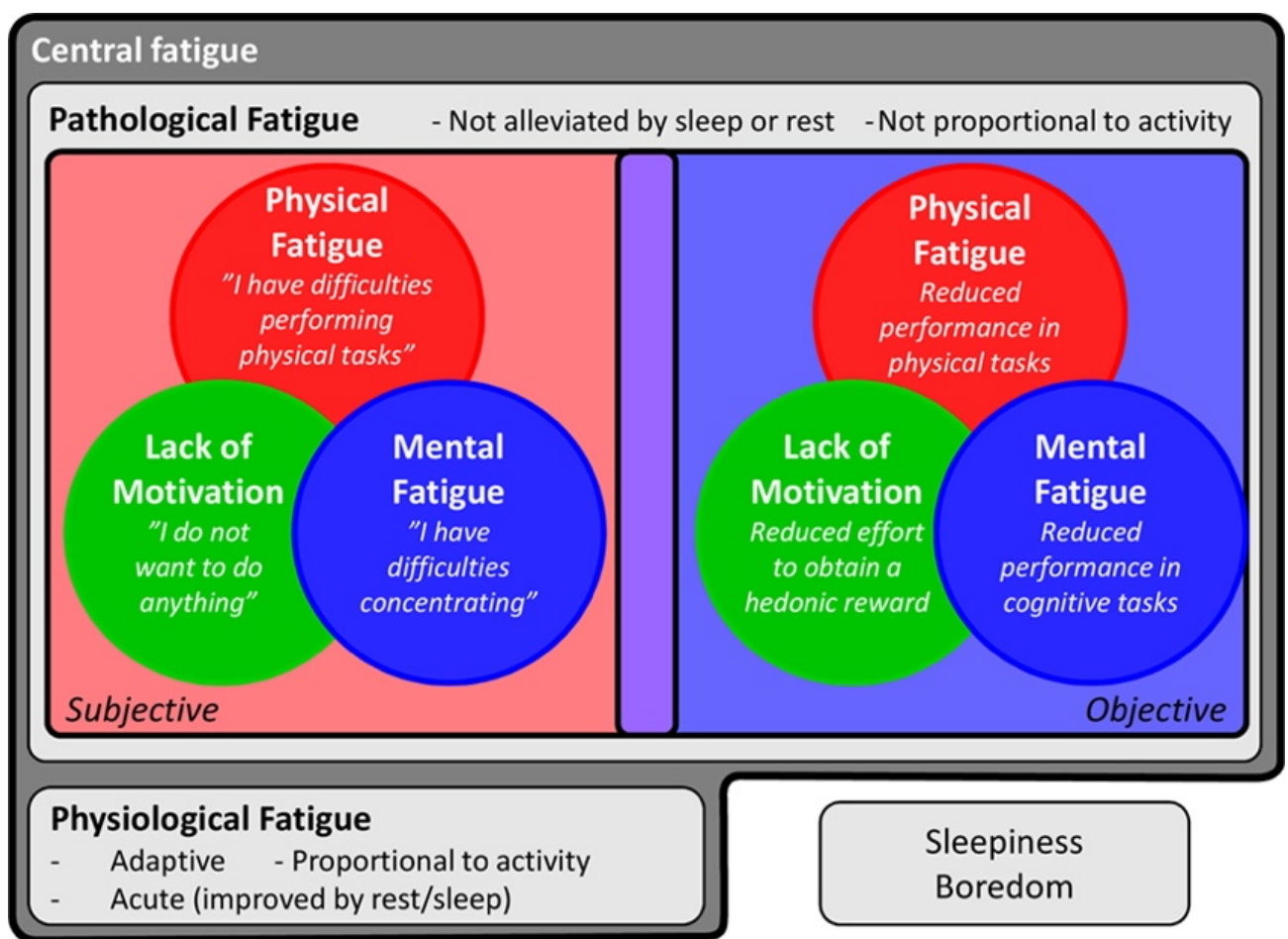


Figure 3 : Caractéristiques de la fatigue centrale (31).

6. [La fatigue visuelle ou asthénopie](#)

La fatigue oculaire numérique (DES) est un syndrome clinique se manifestant par des troubles visuels et/ou un dysfonctionnement ophtalmique liés à l'utilisation d'écrans (32).

La révolution numérique, en marche depuis les années 1980, a bouleversé les habitudes quotidiennes avec une augmentation importante de l'utilisation des écrans qui n'est pas sans conséquences sur notre système visuel (33). Le stress oculaire numérique ou l'asthénopie liée aux écrans, rassemble l'ensemble des symptômes visuels secondaires à l'utilisation des outils numériques. Celui-ci est présent chez au moins 50 % des utilisateurs réguliers de supports numériques et se définit par une vision floue, des difficultés de mise au point, des irritations ou brûlures oculaires, une sensation d'œil sec, une fatigue visuelle, des céphalées et une sensibilité accrue aux lumières. Le temps d'exposition, l'âge, le sexe féminin et l'environnement de travail sont les principaux facteurs qui prédominent dans sa prévalence. Sa physiopathologie, encore mal comprise, serait multifactorielle et comprendrait des perturbations du système d'accommodation-convergence et de la surface oculaire.

D. Les origines de la fatigue

1. Le sommeil

Les troubles du sommeil et la fatigue constituent des problèmes importants chez les patients malades (34). Les troubles du sommeil existants, les pathologies médicales ou chirurgicales sous-jacentes, les facteurs environnementaux, le stress, les médicaments et autres traitements contribuent tous à l'insomnie. Les troubles du sommeil et la fatigue invalidante qui apparaissent lors d'une maladie aiguë peuvent persister des mois. Si ces problèmes ne sont pas diagnostiqués, l'absence de traitement peut contribuer à des troubles du sommeil chroniques, à une altération de la qualité de vie.

La fatigue, la somnolence diurne excessive et le sommeil non réparateur sont des symptômes très courants du syndrome de fatigue chronique (35). Le sommeil non réparateur est un symptôme très fréquent dans la population générale, avec une prévalence estimée de 1,4 à 35 % et se manifestant par la fatigue comme symptôme associé dans jusqu'à 20 % des cas. Selon les données publiées, la prévalence moyenne des troubles du sommeil chez les patients atteints de SFC est estimée à 56 %.

Les troubles respiratoires primaires ont été rapportés comme étant très répandus chez les patients atteints de SFC. Ces patients peuvent également présenter d'autres troubles respiratoires primaires moins connus mais également très répandus dont le traitement spécifique peut améliorer la qualité de vie des patients ; ceux-ci incluent l'insomnie chronique, le syndrome des jambes sans repos, les troubles du rythme circadien veille-sommeil (trouble de phase sommeil-éveil retardé ou avancé et/ou trouble du rythme veille-sommeil irrégulier), les parasomnies (somnambulisme, trouble du comportement en sommeil paradoxal et cauchemars), une mauvaise hygiène du sommeil, un syndrome de sommeil insuffisant, la narcolepsie et/ou l'hypersomnie idiopathique (figure4)(35).

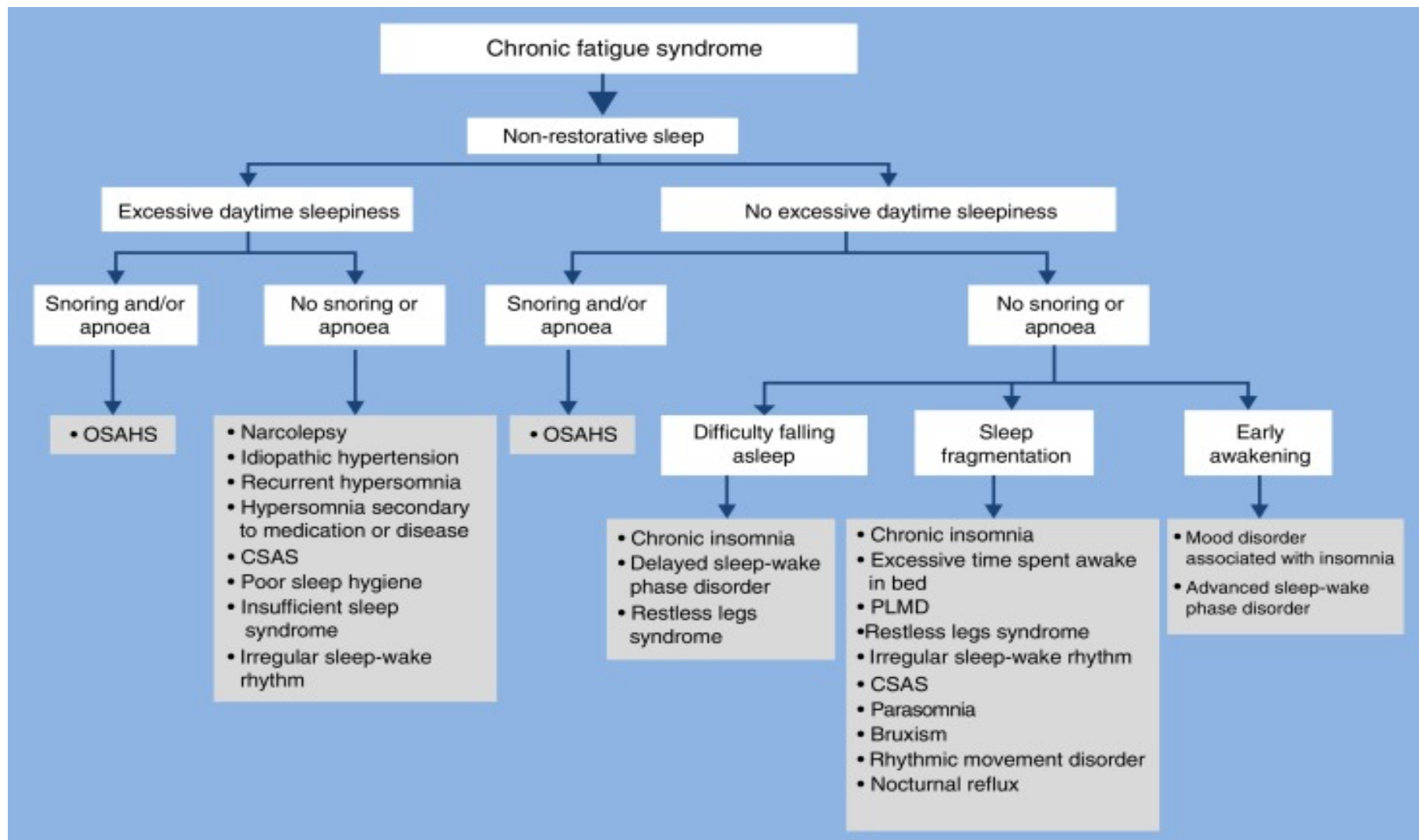


Figure 4 : Algorithme pour le diagnostic différentiel de différents troubles du sommeil associés au syndrome de fatigue chronique (35).

Le sommeil est considéré comme un facteur d'équilibre et de bonne santé. Cependant, l'épidémiologie de l'insomnie, qui est le plus fréquent des troubles du sommeil, est méconnue en France (36). D'après Santé Public France, entre 30 et 50 % des adultes en France ont déclaré la présence d'un trouble du sommeil. Les femmes déclaraient systématiquement plus de troubles du sommeil que les hommes.

2. Le système musculosquelettique

Le système musculosquelettique est l'un des principaux systèmes organiques du corps (37). Il est composé de muscles, de tendons, de cartilage, de ligaments, de tissus conjonctifs et de nerfs. La masse musculaire représente environ 40 % du poids total du corps.

Il existe trois principaux types de tissus musculaires : squelettiques, cardiaques et lisses. Les muscles squelettiques sont des tissus fibreux attachés aux os du squelette par des tendons. Ils peuvent se contracter ou se raccourcir sous l'effet d'une stimulation calcique, permettant ainsi de mobiliser l'ensemble du corps tout en maintenant la position de certaines parties du corps (37).

Un muscle squelettique est constitué de plusieurs faisceaux, chacun comprenant de nombreuses fibres musculaires (figure 5) (37).

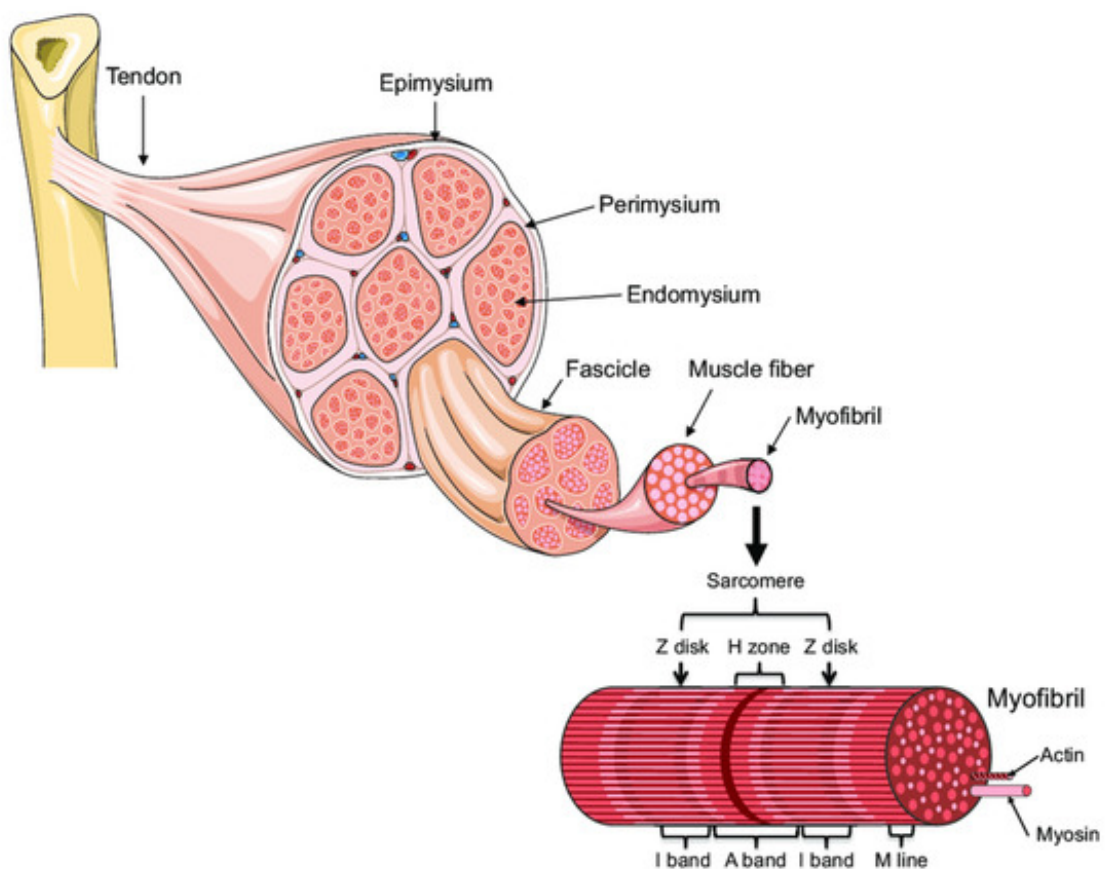


Figure 5 : Organisation musculaire (37).

Ces fibres musculaires sont elles-mêmes composées de myofibrilles. Ces dernières sont constituées de myofilaments épais (myosine) et fins (actine) se chevauchant, fabriqués à partir de protéines, hautement organisés en unités sarcomères, qui sont *de facto* les unités contractiles du muscle. Les gaines de tissu conjonctif qui encapsulent le faisceau de myofibrilles, les fibres musculaires et la face externe du muscle sont respectivement appelées endomysium, périmysium et épimysium.

Trois régions spécifiques définissent la Jonction neuromusculaire (JNM) comme décrite dans la figure 6 (38) :

- La terminaison nerveuse motrice présynaptique où les vésicules fusionnent avec la membrane terminale pour libérer l'acétylcholine (ACh) dans la fente synaptique. L'afflux de calcium par les canaux calciques voltage-dépendants (VGCC) déclenche la fusion des vésicules et leur libération des zones actives.
 - L'espace synaptique contient la lame basale (LB, couche de matrice extracellulaire) et montre la présence d'AChE-ColQ (essentielle à l'inactivation de l'ACh).
 - L'organisation postsynaptique de la membrane musculaire squelettique comprend plusieurs replis, avec des récepteurs de l'ACh diffusante (AChR) au niveau de la crête et des canaux sodiques voltage-dépendants (VGSC) au niveau des creux des replis, nécessaires à une transmission neuromusculaire efficace. Le complexe agrine-Lrp4-MuSK, présent au niveau du creux de la membrane postsynaptique, est essentiel à la formation de la jonction neuromusculaire. La structure entière est finalement fixée au cytosquelette d'actine (non représenté ici par souci de simplicité).

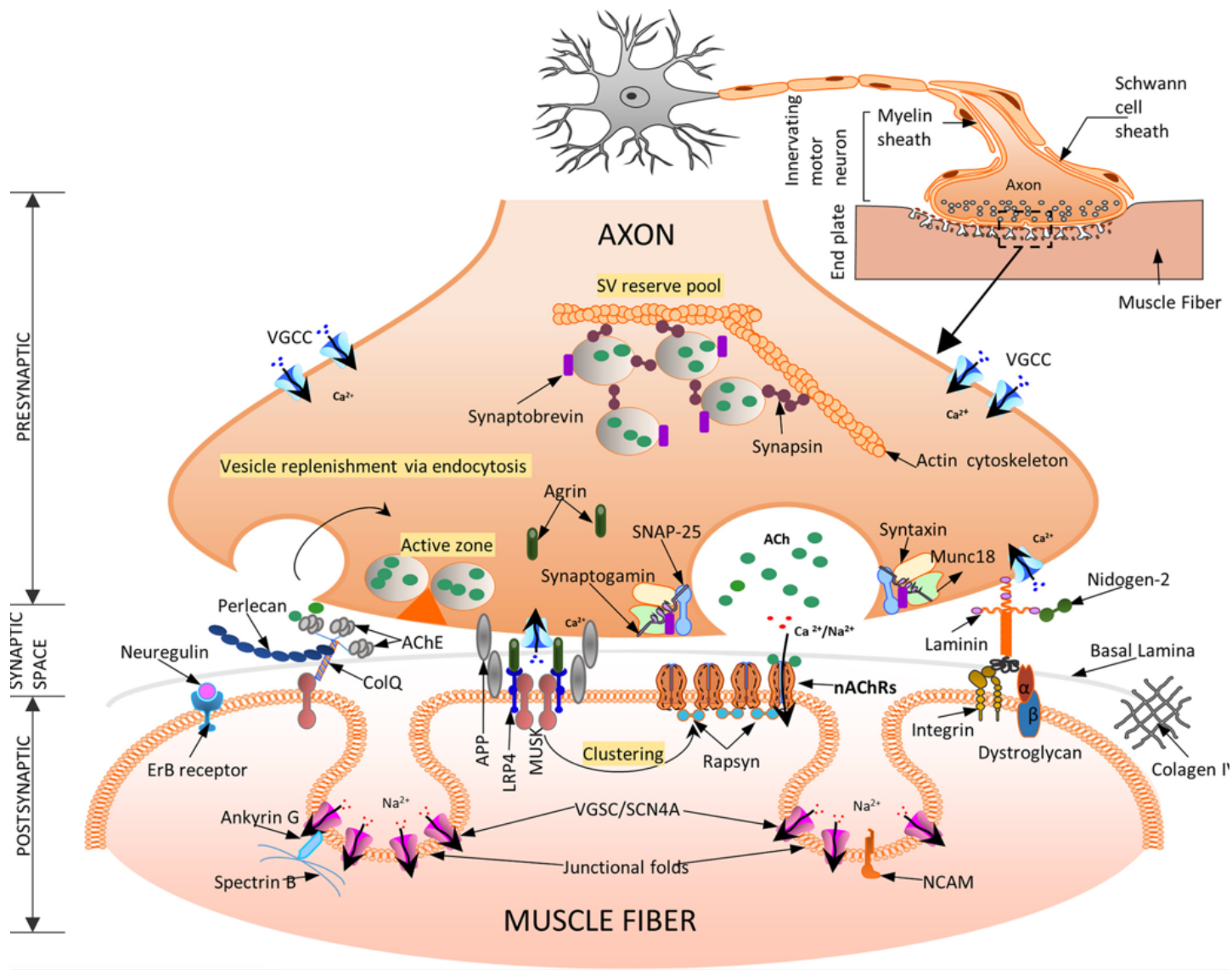


Figure 6 : Représentation schématique d'une jonction neuromusculaire (JNM) et de ses principaux acteurs moléculaires (38).

La capacité/activité métabolique élevée du muscle squelettique le rend sensible à un stress oxydatif accru, la cellule générant des ROS, notamment des peroxydases, des superoxydes et des radicaux hydroxyles, comme sous-produit du métabolisme cellulaire normal (38).

En physiologie normale, les mécanismes antioxydants maintiennent l'homéostasie des radicaux libres, notamment la libération d'enzymes telles que la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase qui éliminent les ROS.

La glycolyse se produit hors de la mitochondrie, lorsqu'une molécule de pyruvate à six carbones est convertie en une molécule de pyruvate à trois carbones, générant de l'énergie sous forme d'ATP et de NADH. Le pyruvate est ensuite importé dans la mitochondrie, où il est converti en acétyl-CoA et entre dans le cycle de l'acide citrique (TCA) (Figure 7)(38).

L'acétyl-CoA est également généré par la β -oxydation des lipides dans les mitochondries. L'énergie produite lors du TCA (NADH) est utilisée par la chaîne de transport d'électrons, dans les crêtes mitochondriales, pour générer trois molécules d'ATP riches en énergie et de l'eau. Lors de la glycolyse anaérobie, le NADH produit est utilisé pour la production de lactate, contrairement au système OXPHOS pour la production d'ATP en conditions aérobies.

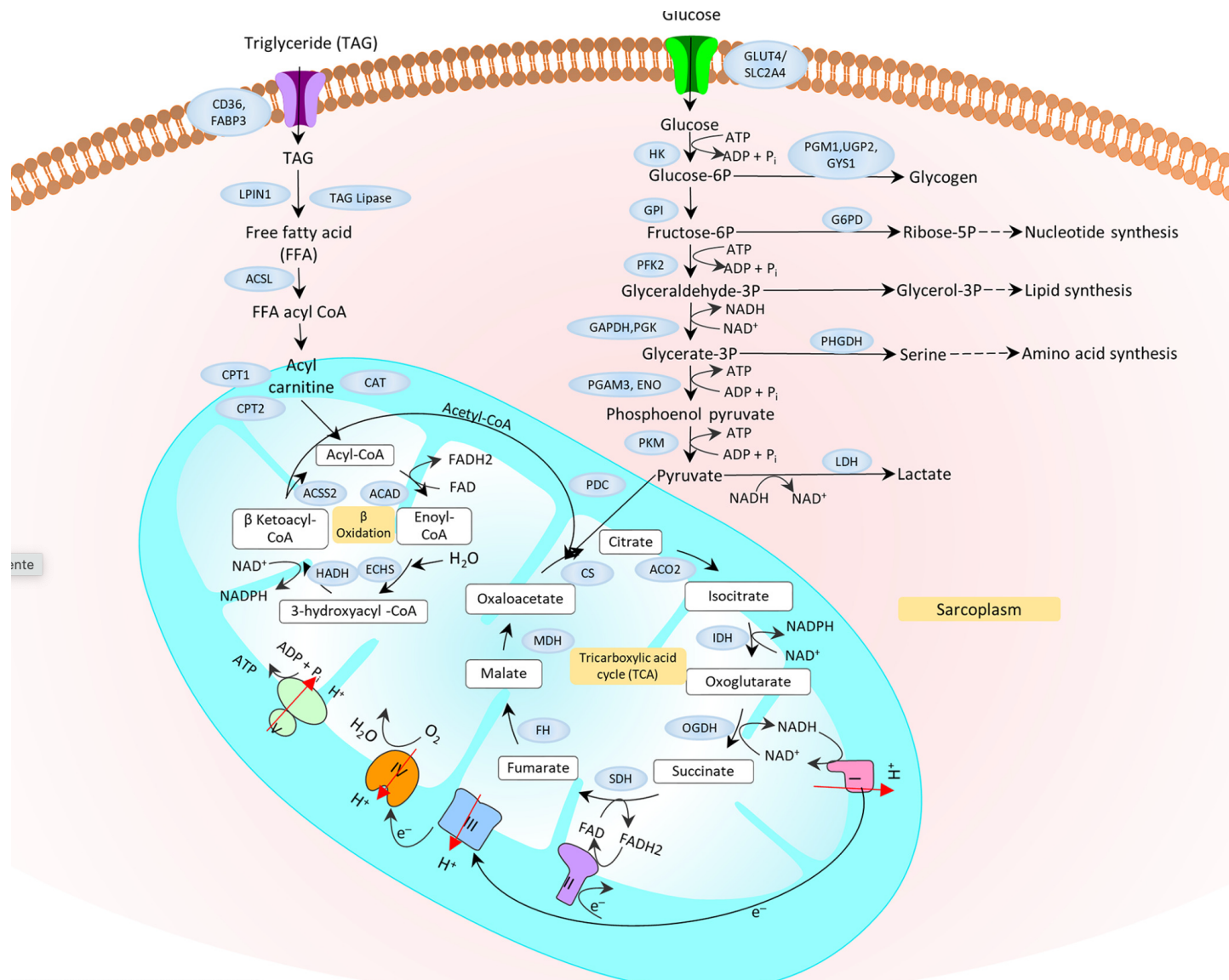


Figure 7: représentation schématique des principaux marqueurs moléculaires impliqués dans le métabolisme énergétique musculaire (38).

La fatigue musculaire (FM) diminue la capacité des muscles à accomplir une tâche au fil du temps, sous une charge constante (37).

La FM est généralement de courte durée, réversible et se manifeste par une sensation de fatigue ou de manque d'énergie. À l'inverse, la FM peut être persistante et plus grave lorsqu'elle est associée à des états pathologiques ou à une exposition chronique à certains médicaments ou composés toxiques. En cas de fatigue chronique, le muscle est flasque et la force musculaire est toujours faible, ce qui entraîne une sensation de fragilité constante.

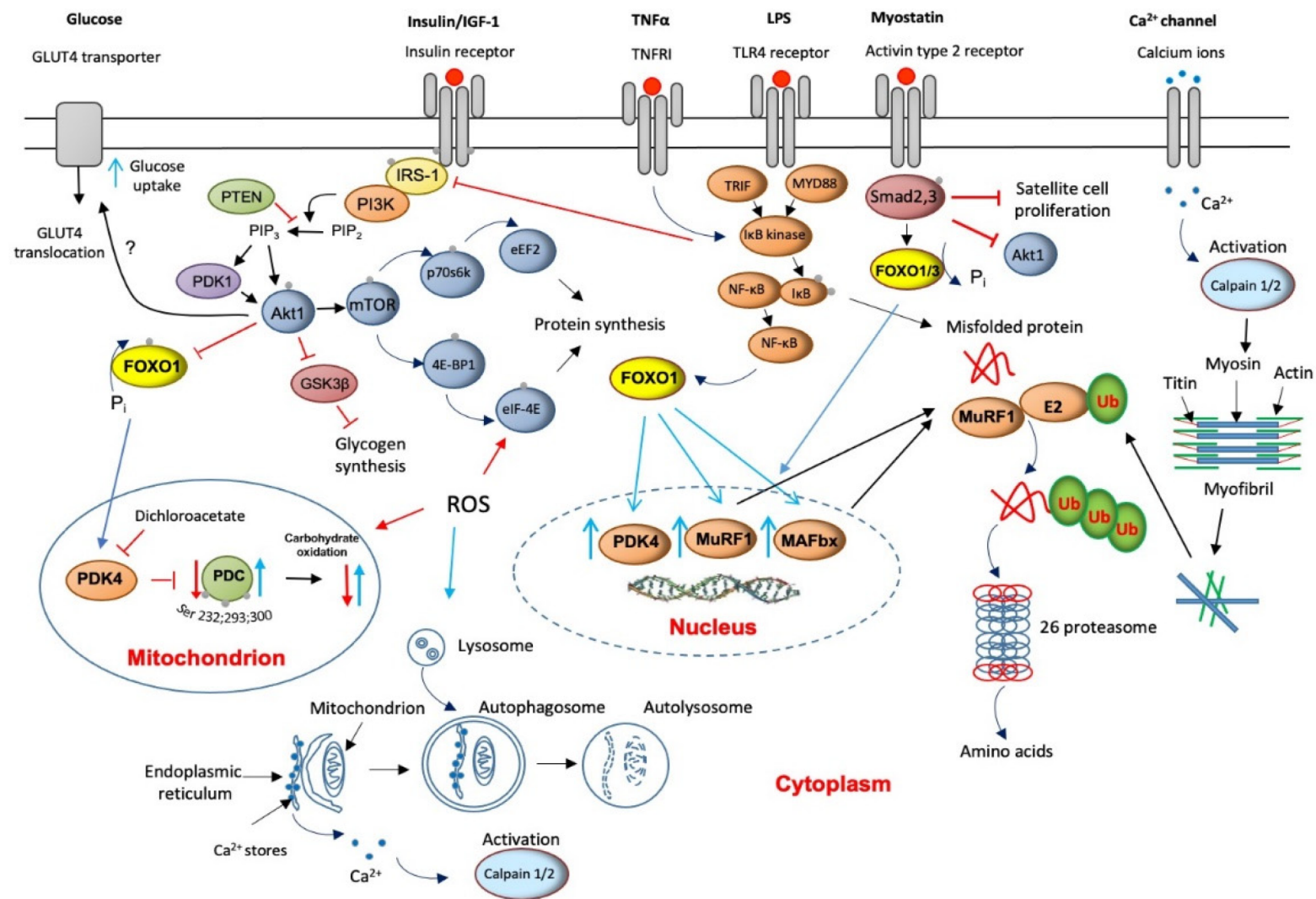


Figure 8: Illustration schématique des principaux mécanismes moléculaires sous-jacents à la fonte musculaire et donc à la fatigue musculaire (les lignes/flèches rouges indiquent une régulation à la baisse, les lignes/flèches bleues indiquent une régulation à la hausse)(37).

Pendant l'exercice, la capacité à produire des forces musculaires diminue progressivement (39). Des processus au sein du système nerveux et des muscles contribuent à cette fatigue. Outre l'altération du fonctionnement du système moteur, les sensations associées à la fatigue et les troubles de l'homéostasie peuvent contribuer à une altération des performances pendant l'exercice.

Lors d'un exercice fatigant, de nombreux changements se produisent dans le système nerveux. Certains contribuent à la fatigue, tandis que d'autres compensent pour permettre la poursuite de la tâche malgré une force musculaire réduite. La fatigue périphérique est attribuée à des processus situés au niveau ou en aval de la jonction neuromusculaire, tandis que la fatigue centrale est attribuée à des processus internes au système nerveux. Dans la voie neuromusculaire, la force est générée par la contraction des fibres musculaires. La force et le moment de la contraction sont contrôlés par la stimulation des motoneurones. Cette stimulation est influencée par leurs propriétés, la rétroaction des informations sensorielles et la force descendante. Des modifications liées à la fatigue se produisent à tous ces niveaux (Modifications de la voie neuromusculaire lors d'un exercice fatigant). Outre son influence sur la voie neuromusculaire, la rétroaction des afférences musculaires des groupes III/IV interagit avec les processus cardiovasculaires et respiratoires via le système nerveux autonome (Rétroaction des afférences musculaires sensibles à la fatigue). De plus, les écarts d'homéostasie lors d'un exercice corporel global influencent la performance par le biais de mécanismes supra spinaux (Modifications cérébrales associées à la performance) comme décrit dans la figure 9 (39).

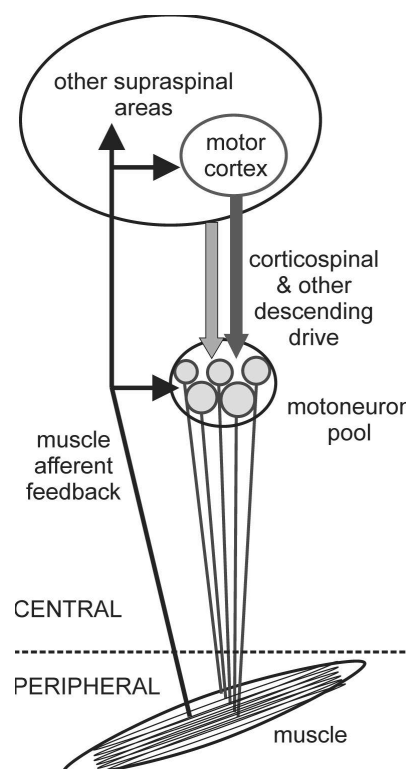


Figure 9 : Schéma des contributions neuronales à la fatigue musculaire lors d'un exercice mono articulaire (39).

3. L'inflammation et neuro-inflammation

En bonne santé, l'inflammation est une réponse normale, auto-limitante et bien contrôlée aux infections, et n'est donc pas dommageable, mais utile pour protéger l'hôte (24). Cependant, comme la fatigue est fréquemment associée à des conditions caractérisées par une déficience immunitaire et/ou une suractivation de l'inflammation, l'état pro-inflammatoire chronique de ces patients provoque ou aggrave les symptômes de fatigue.

La fatigue persistante serait une conséquence de la disponibilité réduite de l'énergie cellulaire et des dépenses énergétiques non adaptatives (25).

L'inflammation affecte la disponibilité énergétique cellulaire par le biais de ses effets sur le métabolisme, médiés par des rythmes circadiens altérés et des troubles du sommeil (41).

L'inflammation augmente le besoin des cellules immunitaires de générer rapidement de l'énergie cellulaire. Pour répondre à ce besoin, les cellules immunitaires se tournent vers la glycolyse aérobie pour la production d'énergie, une voie moins efficace, mais à action rapide.

Au cours d'une inflammation chronique de bas grade, le recours prolongé à la glycolyse aérobie devrait entraîner une réduction de la disponibilité des nutriments et donc une diminution de la disponibilité énergétique pour les systèmes organiques exigeants.

L'inflammation chronique de bas grade induit et/ou entretient une fatigue persistante en induisant un déséquilibre entre la disponibilité énergétique cellulaire et la dépense énergétique cellulaire et comportementale (Figure 10)(41).

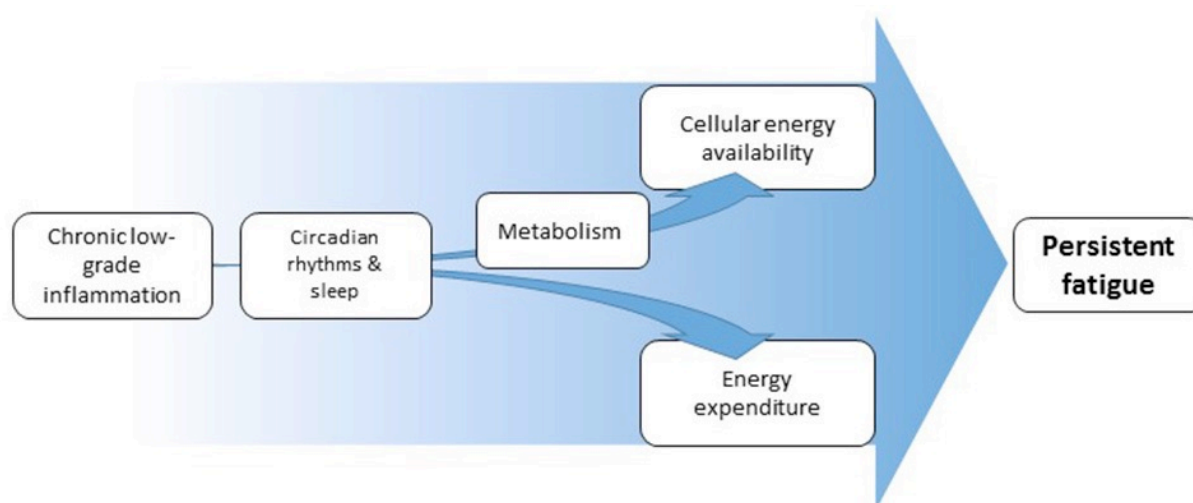


Figure 10 : Schéma des voies proposées pour relier l'inflammation à la fatigue (41).

La fatigue, tant générale que chronique, constitue une caractéristique importante de diverses maladies chroniques, notamment les syndromes post-infectieux (42). Il existe une interaction entre l'infection, la réponse immunitaire de l'hôte, les rythmes circadiens et le développement de la fatigue post-infectieuse comme montré dans la figure 11 (42). De plus en plus de données

probantes établissent un lien entre des mécanismes spécifiques du sommeil et des perturbations circadiennes et les infections et leurs séquelles, telles que la COVID longue et l'EM/SFC.

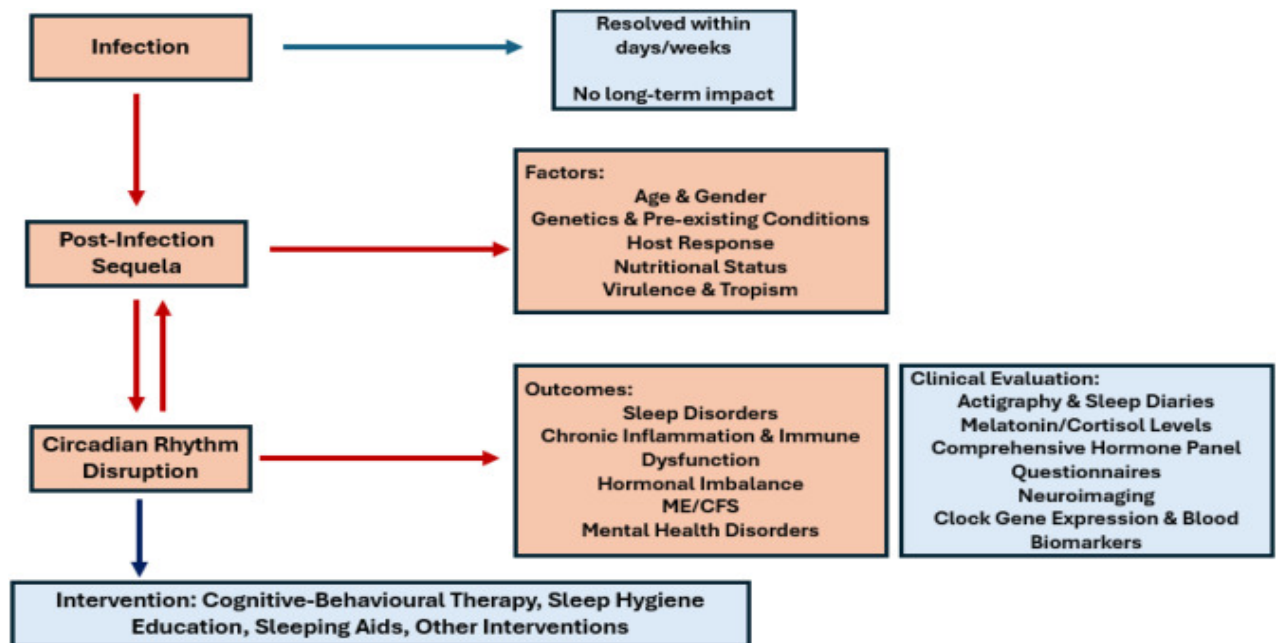


Figure 11 : Schéma de l'interrelation entre les rythmes biologiques et les maladies infectieuses (42).

La neuro-inflammation est aussi un des paramètres clé de l'asthénie. La production de cytokines pro-inflammatoires joue un rôle crucial, notamment le facteur de nécrose tumorale α (TNF α), les interleukines (IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-6), l'IFN- γ libéré par les lymphocytes du sang périphérique stimulés par les mitogènes et la néoptérine produite par les macrophages lors de la stimulation par l'IFN- γ (43). Les médiateurs pro-inflammatoires conduisent à l'induction du catabolisme du tryptophane. Le tryptophane est un précurseur biochimique de la sérotonine et de la kynurénine. Le faible niveau de ces monoamines peut entraîner fatigue et dépression (figure 12)(43).

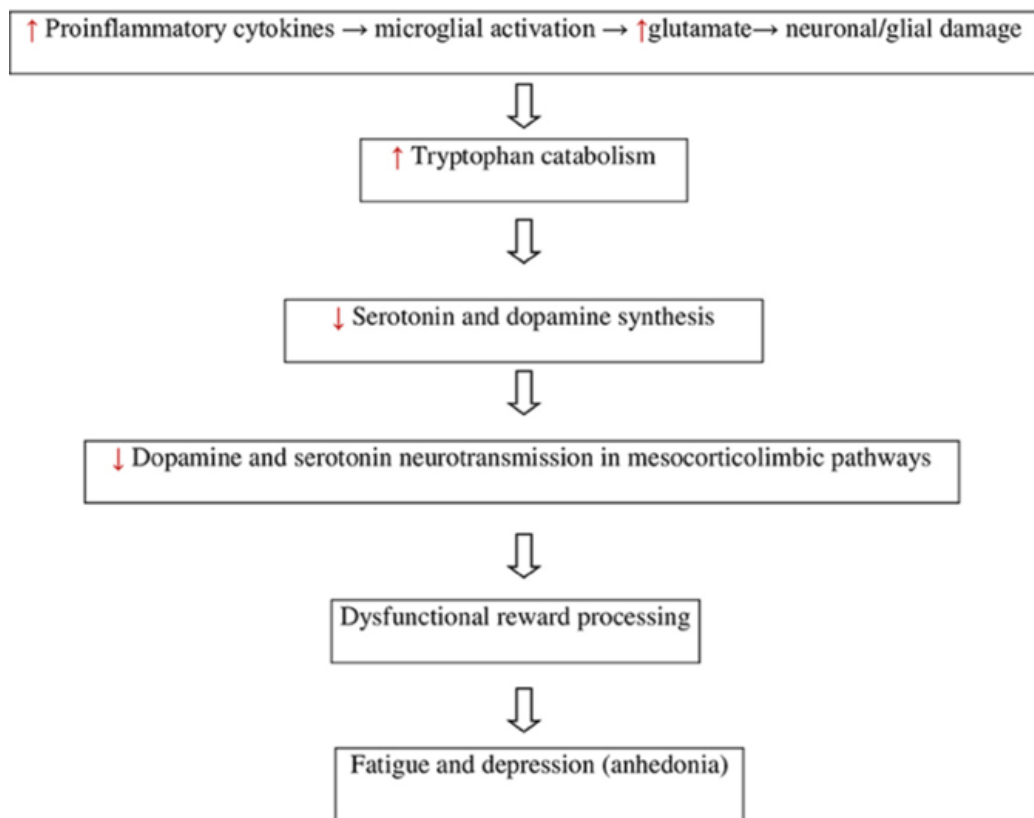


Figure 12: Le processus neuro-inflammatoire perturbe la fonction neuronale et peut entraîner fatigue et dépression (43).

Les cytokines pro-inflammatoires perturbent la synthèse de la dopamine et de la sérotonine (neurotransmetteurs) en réduisant la disponibilité synaptique des précurseurs d'acides aminés, en perturbant leur libération et en augmentant la recapture des monoamines. Les cytokines augmentent le métabolisme du précurseur de la sérotonine, le tryptophane, via la voie alternative de la kynurénine en induisant l'indoleamine 2,3 dioxygénase (IDO)(44). De plus, les cytokines pro-inflammatoires diminuent la disponibilité du cofacteur tétrahydrobioptérine (BH4), limitant le renouvellement du précurseur phénylalanine et tyrosine et interférant avec la formation de dopamine (45). La disponibilité synaptique de la sérotonine et de la dopamine est réduite par une libération présynaptique diminuée et une activité accrue des cytokines pro-inflammatoires agissant sur les transporteurs de recapture des monoamines (46).

4. L'accumulation et le dérèglement de médiateurs cérébraux

a) *L'adénosine*

L'accumulation d'adénosine dans le cerveau est un mécanisme hypothétique à l'origine de l'apparition et des effets de la fatigue mentale. Il a été indirectement démontré que la concentration d'adénosine cérébrale augmente en raison de l'effort mental (47).

Cette augmentation inhibe la libération de neurotransmetteurs présynaptiques et les décharges neuronales, diminuant ainsi l'activité neuronale dans les zones cérébrales spécifiques à la tâche (31).

b) Le glutamate

Une étude de l'Institut du Cerveau (Paris) établit un lien entre l'apparition d'une fatigue mentale et l'accumulation dans le cortex préfrontal latéral, de glutamate (48).

Le glutamate, principal neurotransmetteur excitateur du cerveau, doit être en équilibre étroit avec la neurotransmission inhibitrice pour un fonctionnement cérébral (49). Le glutamate est présent dans les cellules à des concentrations élevées, car il est impliqué dans la détoxification de l'ammoniac et sert également de précurseur pour la synthèse des protéines. Il est donc important de limiter la libération de glutamate, à la fois parce qu'il s'agit d'une ressource utile dans le compartiment intracellulaire et parce qu'il s'agit d'un sous-produit potentiellement toxique dans le compartiment extracellulaire. Le glutamate extracellulaire a tendance à s'accumuler dans des conditions de stress ou avec des exigences de tâches croissantes telles que la charge de mémoire de travail.

De plus, il a été démontré que les concentrations de glutamate diminuent pendant le sommeil, en relation avec l'activité des ondes lentes de l'EEG (50). Le glutamate fait donc faire partie des substances éliminées durant le sommeil, ce qui favorise la récupération de la fatigue cognitive.

c) Les Neurotransmetteurs

Contrairement aux premières hypothèses suggérant qu'une augmentation de la concentration cérébrale de sérotonine induirait la fatigue, il semble que la sérotonine ne soit pas le facteur clé. En revanche, les catécholamines centrales, la dopamine et la noradrénaline, joueraient les rôles principaux dans la fatigue centrale (26).

La fatigue du SNC et la fatigue périphérique ne se manifestent pas seulement au niveau physiologique. Il existe une relation étroite entre les processus d'information du cerveau et les comportements liés à la fatigue elle-même. Ce sont les altérations de la biochimie cérébrale qui déterminent et expliquent l'étiologie de la fatigue du SNC. Les altérations des concentrations de sérotonine, de dopamine, de glutamate et d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) sont schématisés dans la figure 13 (51).

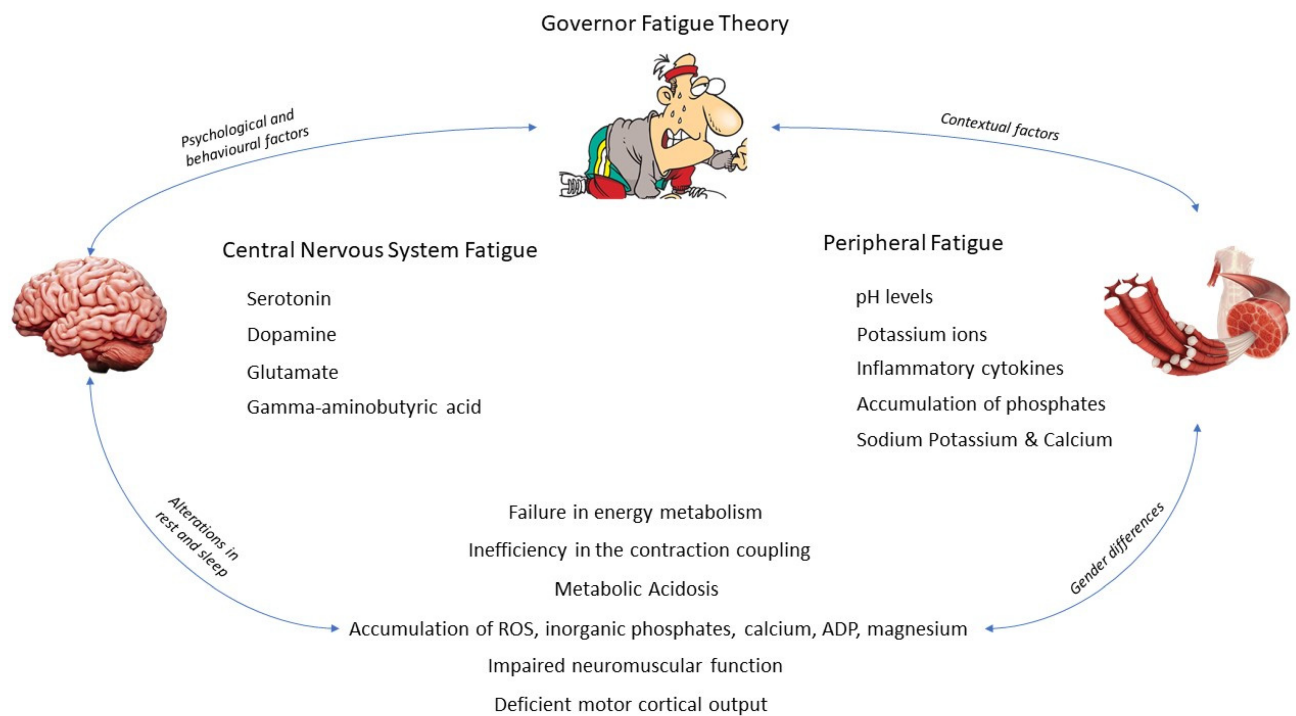


Figure 13 : l'implication des médiateurs centraux dans la fatigue (51).

5. [Le rôle du microbiote](#)

Dans une certaine mesure, les interactions entre le microbiote intestinal et l'hôte peuvent être la cause de la progression de la fatigue (52). Le microbiote intestinal, ou micro-organismes présents dans l'intestin, constitue une communauté écologique complexe et a un impact important sur la santé de l'hôte. Le rôle du microbiote intestinal dans les maladies et les traitements médicamenteux suscite une attention croissante de la part de la communauté scientifique, et l'interaction bidirectionnelle entre le microbiote intestinal et l'hôte pourrait être responsable de la progression du traitement de la fatigue.

Une diversité microbienne intestinale réduite (« dysbiose intestinale ») a été associée à un certain nombre de problèmes de santé, notamment des maladies mentales graves et une fatigue chronique. Cette association semble se produire, au moins en partie, via une voie biologique qui comprend l'activation d'une réponse pro-inflammatoire périphérique. Des modèles animaux ont montré que la dysbiose intestinale déclenche un état pro-inflammatoire chronique de faible intensité chez l'hôte en augmentant la perméabilité de la barrière intestinale (« intestin perméable ») et en facilitant la translocation d'antigènes bactériens dans la circulation sanguine (« endotoxémie ») comme décrite dans la figure 14 (53). Tant chez les animaux dans les modèles précliniques, que chez des sujets par ailleurs en bonne santé, l'endotoxémie se manifeste par une série de symptômes pseudo-grippaux (fatigue, anhédonie, perte de motivation).

Biomarkers of Gut-Dysbiosis

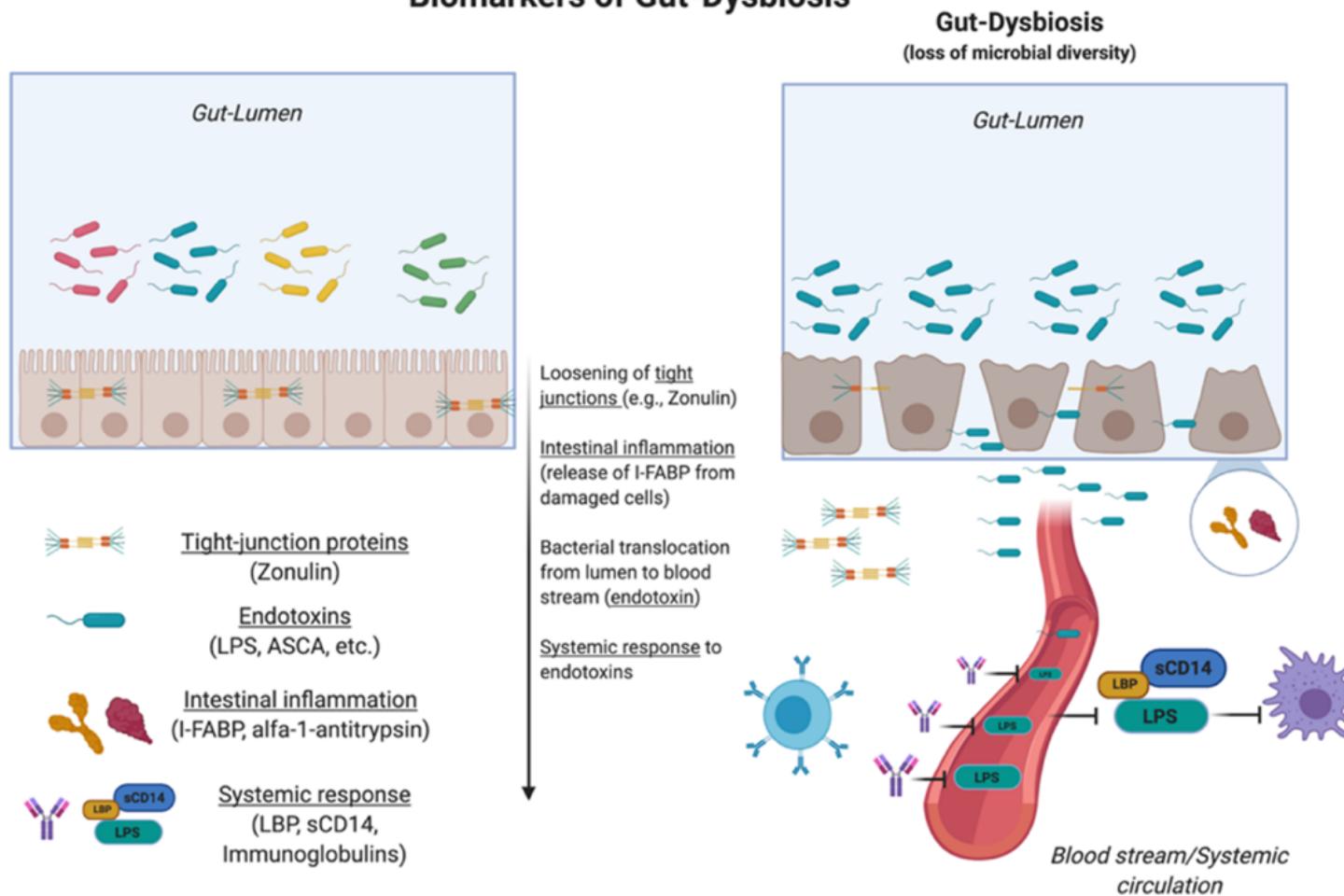


Figure 14 : Mécanismes lors d'une dysbiose intestinale : a) une réponse inflammatoire locale (alpha-1-antitrypsine ; I-FABP) ; b) une dysfonction; c) une translocation d'endotoxines bactériennes de la lumière intestinale vers la circulation sanguine (LPS, ASCA, etc.) ; d) une activation inflammatoire systémique de bas grade (LBP, sCD14, anticorps contre l'endotoxine bactérienne) (53).

L'axe cerveau-intestin constitue la base de la communication bidirectionnelle entre le système nerveux central et le tractus gastro-intestinal, pilotée par des signaux neuronaux, hormonaux, métaboliques, immunologiques et microbiens (54).

Les altérations de la composition du microbiome intestinal observées dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) peuvent moduler la fonction cérébrale impliquée dans des troubles psychiatriques et de leur comorbidité (dépression, l'anxiété et la fatigue). Dans les MICI, la dysbiose microbienne favorise la fuite intestinale et la translocation bactérienne qui, à leur tour, induisent une réponse immunitaire anormale et initient ensuite un état pro-inflammatoire (Figure 15)(54).

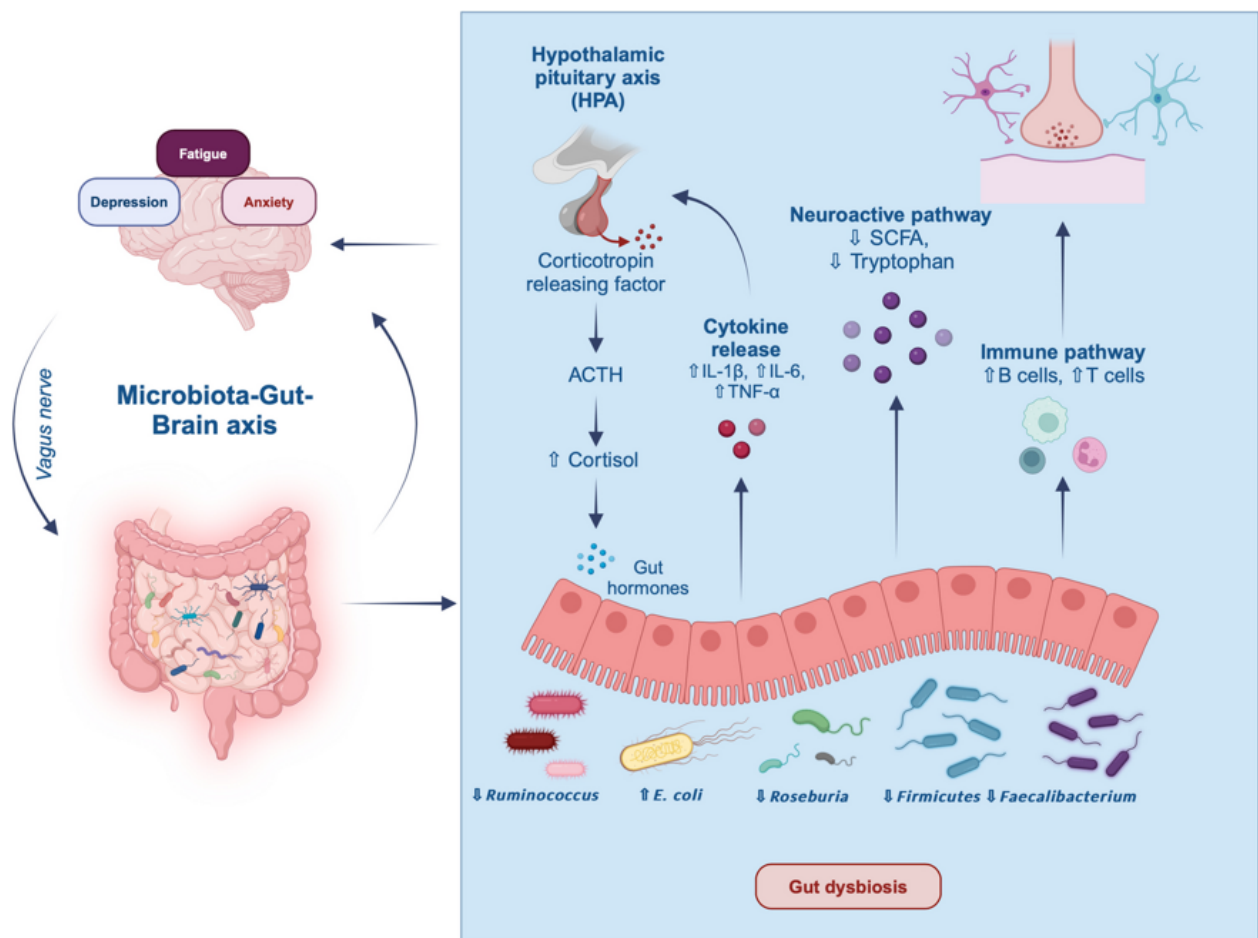


Figure 15 : Voies de communication entre le cerveau et le microbiome intestinal (54).

La dysbiose microbienne intestinale joue un rôle central dans la propagation de l'inflammation intestinale dans les MICI (55). Le microbiote intestinal dans les MICI se caractérise par une diversité bactérienne réduite ; une réduction de l'abondance de populations bactériennes bénéfiques, telles que *Bacteroides fragilis*, *Faecalibacterium prausnitzii* et *Roseburia* ; et un nombre accru d'espèces pro-inflammatoires, telles que *l'Escherichia coli* envahissante et

d'autres *Enterobacteriaceae*. Le microbiote intestinal pourrait médier son effet par des mécanismes tels que l'interaction directe avec le système immunitaire, l'altération de l'axe hypothalamus-hypophysaire-surrénalien et l'altération du profil métabolomique sérique via des médiateurs microbiens ou par son effet sur la dégradation des composants alimentaires (Figure 16)(55).

L'épithélium intestinal fonctionne comme une barrière contre la translocation des lipopolysaccharides, qui peut stimuler les réponses immunitaires innées. Ainsi, l'augmentation des concentrations sériques d'immunoglobuline A (IgA) et d'IgM contre les lipopolysaccharides des entérobactéries pourrait suggérer une perturbation de cette barrière muqueuse et une perméabilité intestinale accrue.

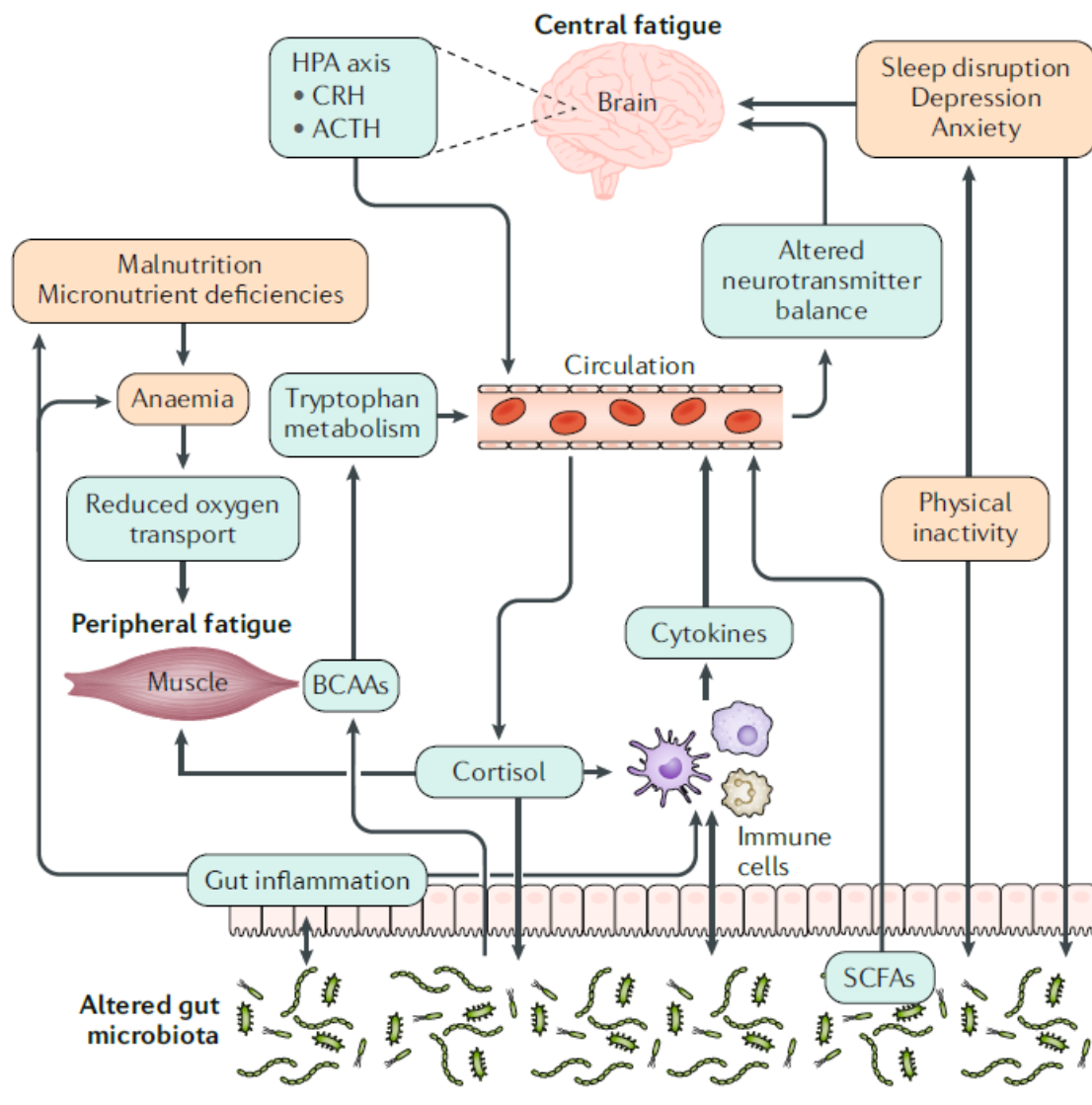


Figure 16 : Décivant la communication bidirectionnelle entre l'intestin et le cerveau (55).

6. [Le vieillissement](#)

La fatigue est un symptôme souvent négligé mais fréquemment signalé par les personnes âgées, entraînant une incapacité à continuer à fonctionner à un niveau d'activité normale (56). En effet, la fatigue reflète l'épuisement des réserves physiologiques d'un individu âgé. Malgré sa pertinence clinique, la fatigue est généralement sous-estimée par les professionnels de santé, principalement parce que la diminution de l'endurance est considérée comme un corollaire inévitable du vieillissement.

Une nutrition inadéquate est invoquée comme l'un des mécanismes sous-jacents à la fatigue. Les modifications de l'apport alimentaire et les changements de composition corporelle semblent influencer la perception de la fatigue, probablement par le biais de mécanismes d'inflammation et/ou de dysfonctionnement mitochondrial.

La fatigue mentale, définie comme une incapacité à maintenir un engagement dans des activités mentalement exigeantes, est un problème fréquent chez les personnes âgées, mais elle est souvent négligée par la communauté médicale (57). Il a été démontré que la fatigue mentale perçue augmente significativement avec l'âge et est significativement plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

7. [La génétique](#)

L'hérédité est suggérée par un risque accru de maladie chez les parents, cependant, les études d'association pangénomique dans l'EM/SFC ont été limitées par la petite taille des échantillons et des critères diagnostiques larges, par conséquent, aucun loci de risque établi n'existe à ce jour (58).

Les études génétiques constituent le meilleur moyen de comprendre l'étiologie de l'EM/SFC, en raison de la nature causale des associations génétiques (58). Une vaste étude d'évaluation par groupes de données (GWAS) axée sur la découverte des mécanismes biomoléculaires de l'EM/SFC est nécessaire, car aucune étude sur la génétique de l'EM/SFC n'a encore produit de résultats identiques.

8. [Le rôle des mitochondries](#)

La fatigue est un symptôme caractéristique de la maladie mitochondriale, ce qui fait du dysfonctionnement mitochondrial un mécanisme biologique putatif de la fatigue(59).

Des dysfonctionnements mitochondriaux ont été observés dans l'EM/SFC, par exemple une production réduite d'ATP, une phosphorylation oxydative altérée et des lésions mitochondriales (60).

Les manifestations cliniques les plus fréquentes de ces troubles touchent le cerveau, le cœur, les cellules musculaires squelettiques, les cellules immunitaires et l'intestin, comme visualisé dans la figure 17 (61). Ces dysfonctionnements touchent généralement plusieurs systèmes organiques, avec un spectre clinique variable au sein d'un même patient et d'un patient à l'autre. La baisse de la production d'ATP qui en résulte, due à une diminution du potentiel de membrane mitochondriale ($\Delta\Psi_m$) et à une augmentation de la production d'ERO, a un effet délétère sur plusieurs organes consommateurs.

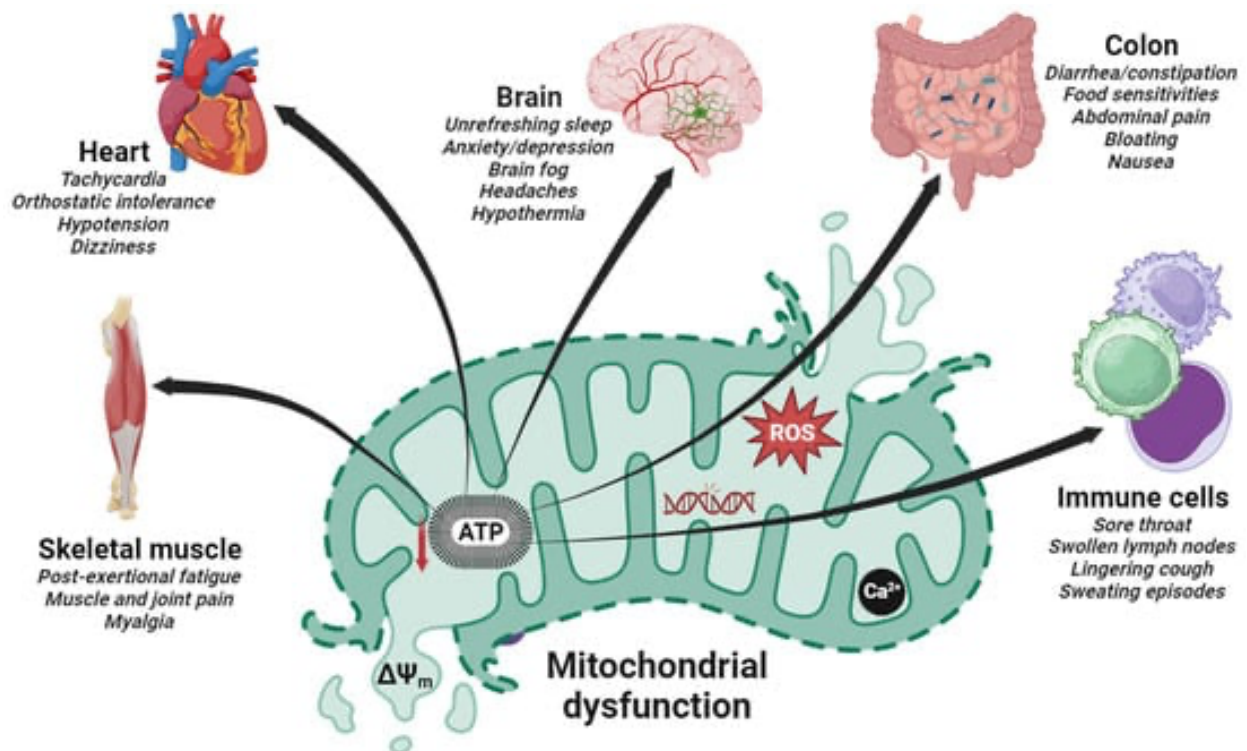


Figure 17 : Représentation schématique du dysfonctionnement mitochondrial impliqué dans la pathogenèse du syndrome de fatigue post-virale (61).

L'ubiquinone, ou coenzyme Q, est omniprésente dans les tissus et joue un rôle dans la médiation du transport d'électrons (62). Bien que cette enzyme joue un rôle essentiel dans les cascades biochimiques de la centrale énergétique cellulaire, c'est aussi un antioxydant puissant. L'ubiquinone est présente sur les membranes mitochondriales mais elle peut diffuser au regard de sa liposolubilité. Le rôle antioxydant de l'ubiquinone est impliqué dans la prévention de la peroxydation lipidique.

La demande énergétique liée à un exercice de haute intensité peut facilement dépasser la synthèse d'ATP par les mitochondries, ce qui conduit à un recours au métabolisme anaérobie (63). Ce recours au métabolisme anaérobie entraîne l'accumulation de métabolites intracellulaires, notamment le phosphate inorganique (P_i) et des protons (H^+), étroitement

associés aux baisses de puissance induites par l'exercice. Des études cellulaires et moléculaires ont révélé plusieurs étapes par lesquelles ces métabolites altèrent la fonction contractile, démontrant ainsi un rôle causal dans la fatigue physique.

9. La vie active et le travail

La fatigue au travail peut être considérée comme une forme d'incapacité et, du même coup, comme un facteur de risque (64). Cependant, les niveaux de fatigue ne peuvent pas être mesurés ou quantifiés facilement ; il est difficile de déterminer précisément l'effet de la fatigue sur les taux d'incidents et de blessures.

Les facteurs en milieu de travail qui peuvent influencer sur la fatigue comprennent notamment l'organisation des horaires de travail en rotation, les charges de travail équilibrées, le moment choisi pour les tâches et les activités, la disponibilité des ressources et l'environnement de travail (par exemple, éclairage, ventilation, température)(65).

Toutefois, d'autres facteurs que le manque de sommeil doit être pris en compte : compris la fatigue mentale, comme les charges de travail mentales, les activités mentales exigeantes ou le stress, les longues périodes d'anxiété ou les longues périodes de tâches monotones, etc.

De nombreuses études portent sur la quantité de sommeil nécessaire (66). Certaines études ont révélé que lorsque des travailleurs obtiennent moins de 5 heures de sommeil avant de travailler ou que ceux-ci demeurent éveillés pendant plus de 16 heures consécutives, le risque de commettre des erreurs causées par la fatigue au travail augmente considérablement.

Ces études montrent que le nombre d'heures sans sommeil est comparable au taux d'alcool. Selon cette étude (64):

- 17 heures sans sommeil équivalent à un taux d'alcool de 0,05
- 21 heures sans sommeil équivalent à un taux d'alcool de 0,08
- De 24 à 25 heures sans sommeil équivalent à un taux d'alcool de 0,10

La fatigue est jugée comme ayant une incidence sur le rendement au travail (67). La fatigue affecte chaque personne différemment, mais qu'elle peut accroître l'exposition des travailleurs à des facteurs de risque en :

- Réduisant le fonctionnement mental et physique,
- Affectant le jugement et la concentration,
- Diminuant la motivation,
- Ralentissant le temps de réaction,
- Augmentant les comportements dangereux

10. L'alimentation

Depuis plusieurs années, la littérature montre que l'alimentation tient un rôle important dans le maintien de notre santé (68). Les recommandations en matière de Santé Publique insistent de plus en plus auprès des populations quant à la nécessité de faire attention aux aliments que chacun consomme. À cet égard, l'objectif des responsables politiques comme les instances de santé telles que OMS ont d'abord et surtout concerné la prévention des maladies chroniques, notamment le diabète, les maladies cardiovasculaires, ou encore l'obésité.

La référence au terme « bien-être alimentaire » se base sur les résultats physiques, psychologiques, émotionnels et sociaux positifs que les individus peuvent ressentir en conséquence d'une consommation alimentaire adéquate impactant l'amélioration du sommeil, diminution de la fatigue et d'autres pathologies (69).

L'alimentation aura un effet direct sur le microbiote intestinal induisant bénéfices ou dysfonctionnements en fonction des déséquilibres induits sur le microbiome par l'apport de trop de sucres, ou autres désordres alimentaires (voir impact dans le paragraphe nutrition).

11. Les médicaments

Les médicaments sont prescrits pour gérer ou prévenir les symptômes et les maladies, mais ils peuvent parfois provoquer une toxicité musculaire inattendue. La symptomatologie et les manifestations cliniques de la réaction myo-toxique peuvent varier considérablement d'un médicament à l'autre et d'un patient à l'autre (70).

Les médicaments peuvent provoquer une myotoxicité (Figure 18)(70) :

- En interagissant avec les organites musculaires (par exemple, mitochondries, lysosomes, protéines myofibrillaires).
- En modifiant les antigènes musculaires, entraînant une réaction immunologique ou inflammatoire.
- En provoquant des effets systémiques tels que des instabilités électrolytiques ou une limitation de l'apport en substrat ou en oxygène pour la production d'énergie, ce qui affecte secondairement la fonction musculaire.
-

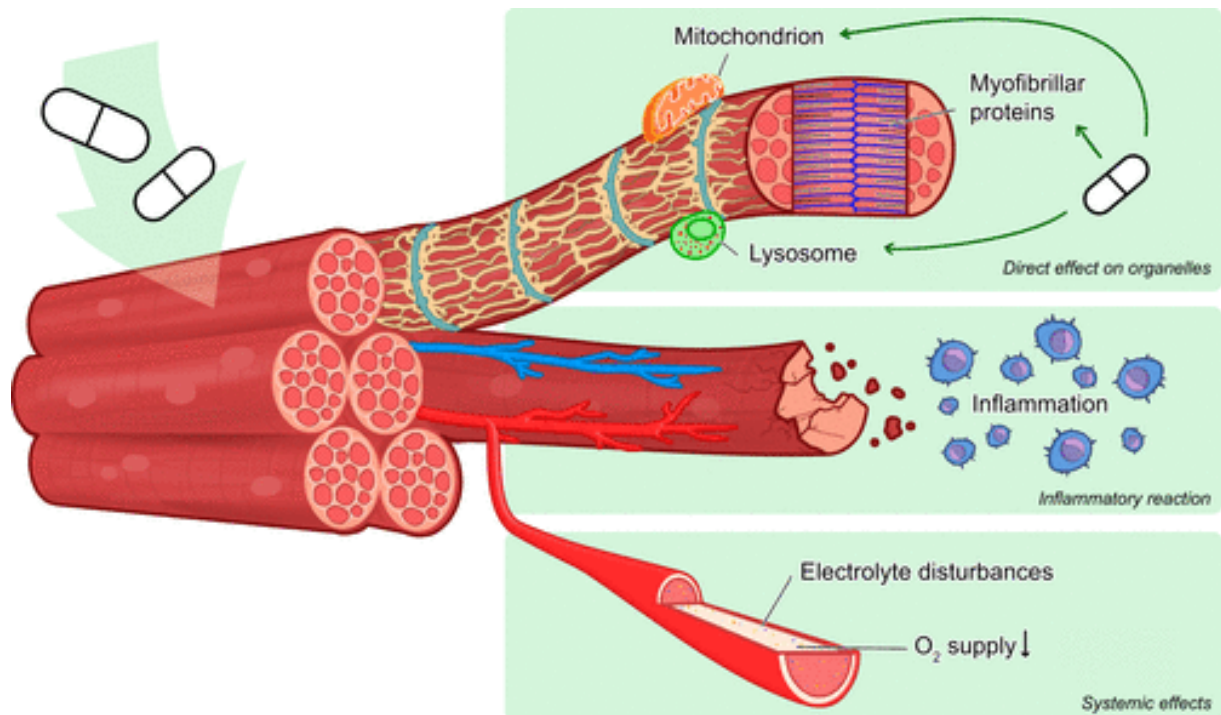


Figure 18 : Façons dont les médicaments peuvent provoquer une toxicité musculaire squelettique (70).

a) Les statines

Les statines agissent en bloquant de manière compétitive le site actif de la première et principale enzyme limitant la vitesse de la voie du mévalonate, l'HMG-CoA (la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-coenzyme A) réductase (71). L'inhibition de ce site empêche l'accès au substrat, bloquant ainsi la conversion de l'HMG-CoA en acide mévalonique. Dans le foie, cela réduit la synthèse hépatique du cholestérol, entraînant une augmentation de la production d'HMG-CoA réductase microsomale et une augmentation de l'expression des récepteurs LDL à la surface cellulaire. Cela facilite l'élimination accrue du LDL-c de la circulation sanguine et une réduction subséquente des taux de LDL-c circulant.

La synthèse du cholestérol décrite dans la figure 19 (71) commence par deux molécules d'acétyl-CoA, qui sont converties en une molécule d'acétoacétyl-CoA par l'enzyme thiolase. L'acétoacétyl-CoA et une autre molécule d'acétyl-CoA sont utilisées pour synthétiser l'HMG-CoA par l'enzyme HMG-CoA synthase. L'enzyme limitant la vitesse de la voie est l'HMGR. L'activité de l'HMGR est stimulée ou activée par plusieurs molécules endogènes, dont l'insuline, l'AMP et le glucagon. Les statines inhibent de manière compétitive l'HMGR, ce qui entraîne une diminution des concentrations de tous les produits en aval.

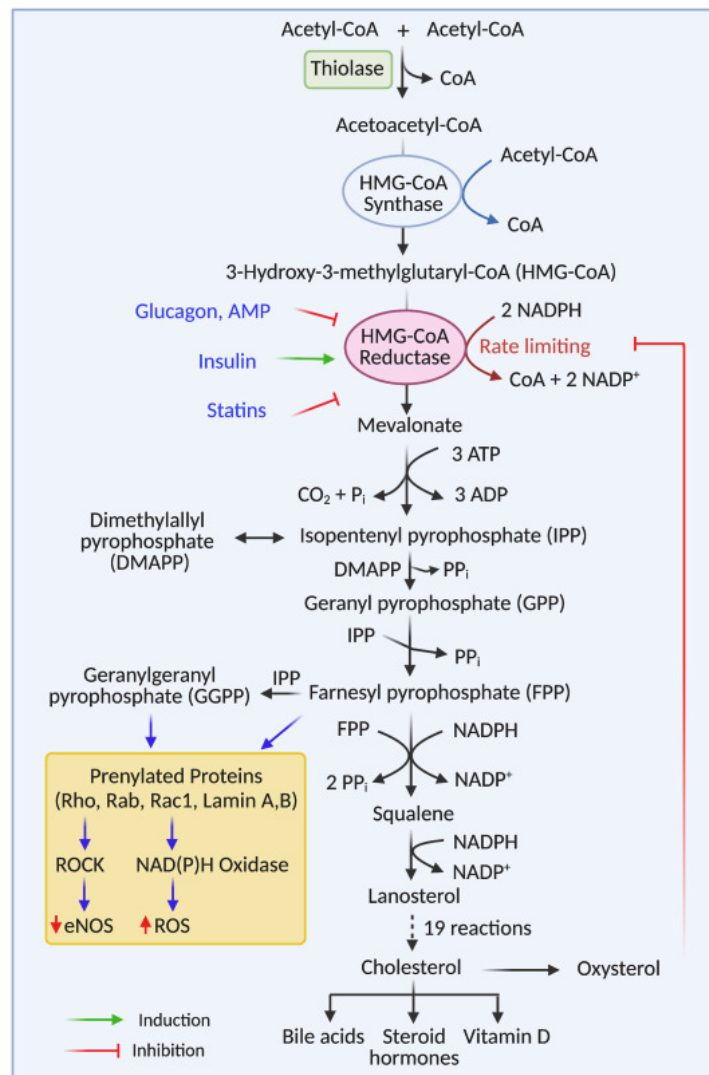


Figure 19 : La voie de synthèse du cholestérol (71).

D'un point de vue mécanistique, la toxicité des statines serait due aux effets d'inhibition de l'HMG-CoA réductase, à des effets cellulaires et subcellulaires directs, ou à une combinaison des deux (72). D'autres causes possibles incluent des facteurs génétiques, des interactions médicamenteuses, le statut en vitamine D et d'autres effets métaboliques ou immunitaires (Figure 20)(72). Les effets secondaires indésirables ont généralement été démontrés comme dépendants de la classe, de la dose, du temps, de l'âge, du sexe et de la comorbidité ; il existe une variabilité considérable. Bien que les mécanismes soient variés et probablement dus à de multiples voies, l'âge est considéré comme le principal facteur de risque prédisposant en raison de la présence probable de multiples comorbidités (dysfonctionnement rénal ou hépatique), de l'utilisation concomitante de médicaments pouvant interférer, d'une diminution de la masse corporelle, d'une déficience cognitive et d'une diminution de la résistance à d'autres facteurs de stress.

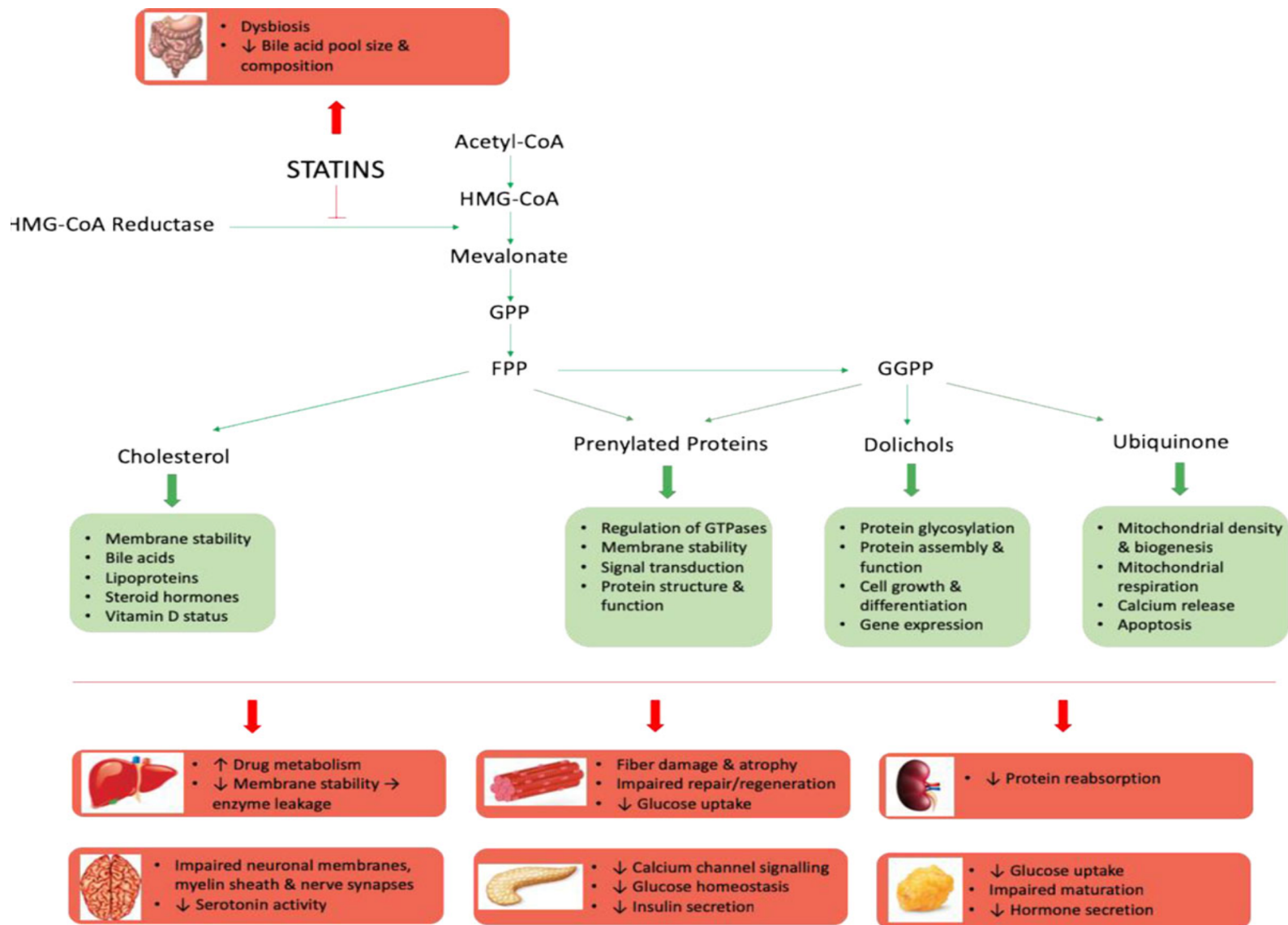


Figure 20 : Mécanismes potentiels de développement de la toxicité des statines (72).

Les symptômes musculaires associés aux statines, les effets indésirables les plus fréquents liés aux statines, peuvent se présenter sous forme de myalgie, de myopathie et de myosite avec ou sans élévation de la créatine kinase (CK) ou, dans les cas les plus graves, de rhabdomyolyse. Le terme « myalgie » peut comprendre des douleurs ou courbatures musculaires, une raideur, une sensibilité ou des crampes (73).

Ces études sur les statines et leurs impacts sur les muscles, donc, pouvant induire des fatigues sont aussi faites pour mieux comprendre les effets secondaires de médicaments bêtabloquants, de l'amiodarone, de la colchicine, des glucocorticostéroïdes, des antipaludiques, mais aussi la ciclosporine et la zidovudine.

II. LES PRINCIPALES CAUSES QUI ENTRAINENT DE LA FATIGUE

La fatigue peut être due à un large éventail de maladies (10), y compris la décompensation d'affections déjà connues. Les troubles du sommeil et les troubles respiratoires liés au sommeil, la dépression (18,5 %) et le stress psychosocial excessif sont les causes les plus fréquentes de fatigue persistante. Un cancer non diagnostiqué antérieurement est une cause rare. L'anémie et les autres causes organiques sont également rares. Des investigations allant au-delà de l'anamnèse, de l'examen physique et de simples analyses de laboratoire ne sont nécessaires qu'en présence de symptômes ou de signes supplémentaires.

A. Les maladies cérébrales

Inflammation et dysfonctionnement mitochondrial sont un cercle vicieux dans les maladies neurodégénératives (la maladie d'Alzheimer, la maladie de Huntington, la maladie de Parkinson et la sclérose latérale amyotrophique (SLA)) (74).

Bien que les mécanismes exacts et les implications cliniques d'un dysfonctionnement mitochondrial ne soient pas entièrement déterminés, une hypothèse existe selon laquelle une carence en coenzyme Q10 (CoQ10) pourrait contribuer aux déficiences mitochondriales (comme traitées dans le paragraphe le rôle des mitochondries et Coenzyme Q10) et se traduire par des troubles cognitifs, affectifs et énergétiques dont la fatigue (75).

L'encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique (EM/SFC) est une maladie chronique multi systémique qui touche des millions de personnes dans le monde (76). Il est connu que des symptômes cognitifs tels que les troubles du sommeil, la dépression, l'anxiété, l'asthénie et les sautes d'humeur sont fréquents et caractérisent le SFC (77).

B. Les cancers

La fatigue est un symptôme fréquemment ressenti par les patients en traitement anti cancéreux, et à tous les stades de la trajectoire de la maladie, et peut se décrire par une lassitude, une faiblesse ou un manque d'énergie (79). La fatigue est un symptôme présent chez 39 à 90 % des patients sous chimiothérapie (une moyenne de 52% est aussi donnée (80)), et peut affecter leurs fonctions physiques, émotionnelles et/ou cognitives (81)(82).

Les principaux facteurs de la fatigue liée au cancer décrits dans la figure 21 (83) sont des caractéristiques démographiques, des facteurs pathologiques, certains cancers et les schémas thérapeutiques anticancéreux.

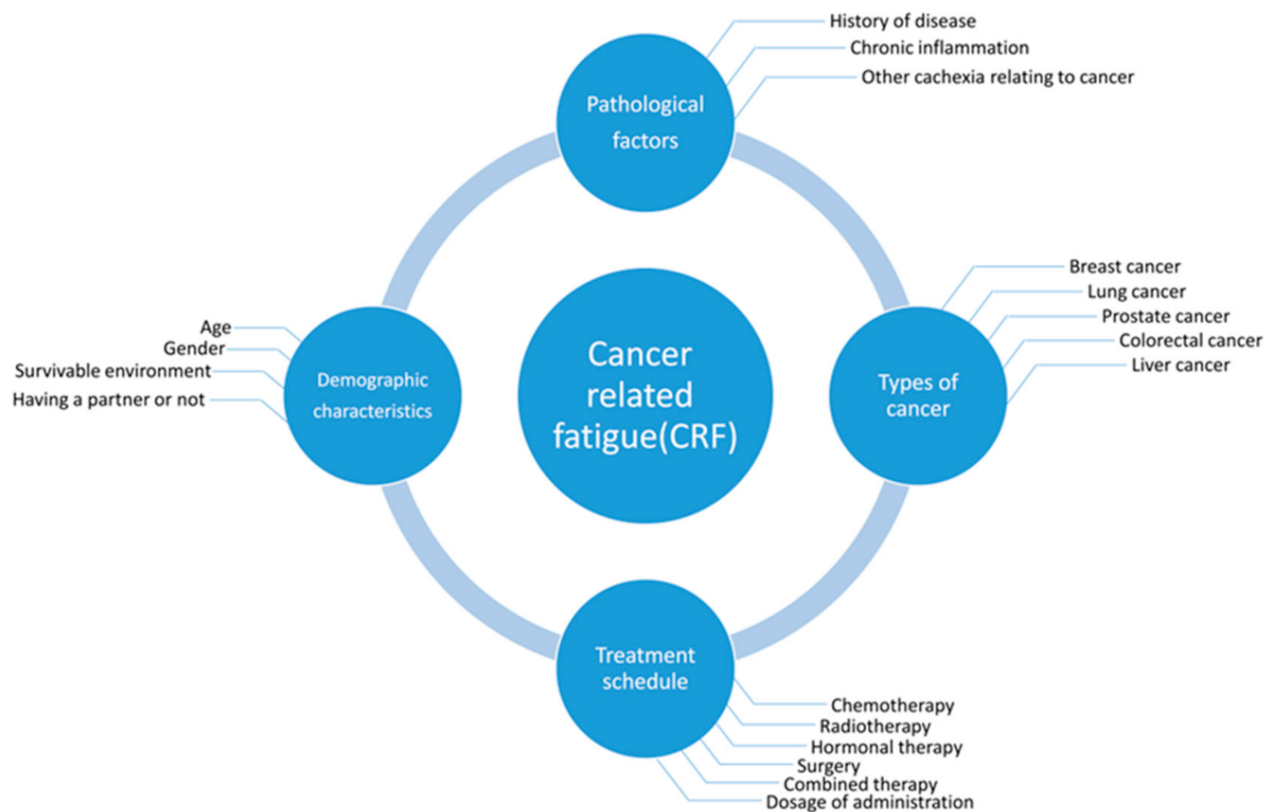


Figure 21 : La fatigue liée au cancer (FLC) est associée à divers facteurs de risque (83).

La fatigue peut être accélérée (ou aggravée) par les effets du cancer et de son traitement sur le cerveau, le système neuroendocrinien et le système immunitaire comme visualisé dans la figure 22 (82). Ces effets entraînent la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules immunitaires, qui signalent au cerveau d'induire la fatigue.

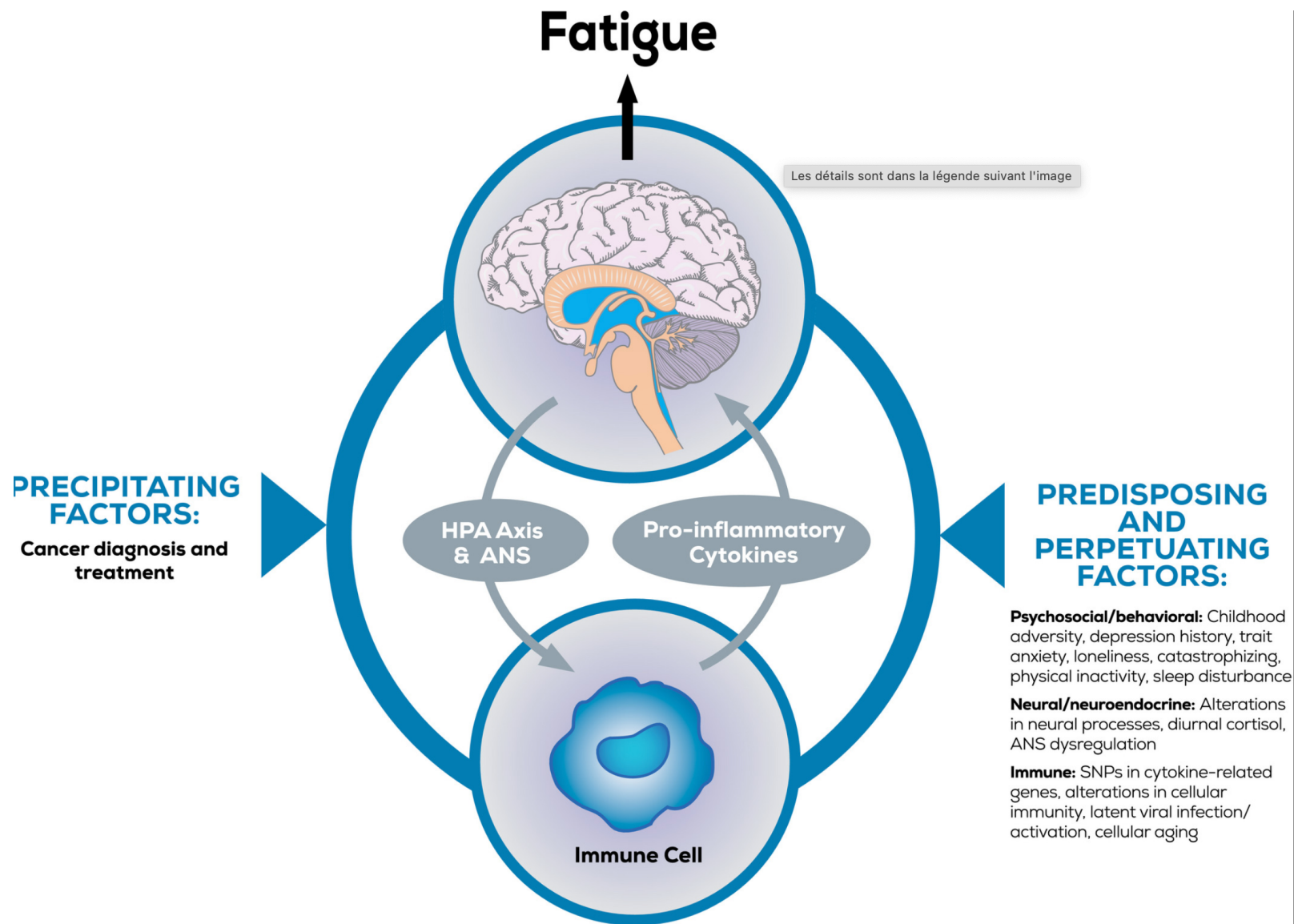


Figure 22 : Principales voies et facteurs susceptibles d'influencer la fatigue liée au cancer (FLC) (82).

Une étude a examiné les relations décalées entre le sommeil, la fatigue et la dépression pendant la chimiothérapie et a constaté que les troubles objectifs du sommeil (plus de minutes d'éveil la nuit) prédisaient des augmentations ultérieures de la fatigue, qui prédisaient ensuite des augmentations de l'humeur dépressive (82).

Malgré sa prévalence et ses effets invalidants, l'étiologie de la fatigue liée au cancer (FLC) reste mal comprise (79).

Les données suggèrent l'implication de processus multifactoriels complexes liés à divers facteurs moléculaires/physiologiques, cliniques et psychologiques.

- Facteurs moléculaires/physiologiques :

Des perturbations potentielles provenant du système nerveux central (inflammation, axe hypothalamo---hypophyso-surrénalien) et/ou périphérique (par exemple, métabolisme énergétique réduit) peuvent induire une FLC.

- Inflammation et système immunitaire :

La FLC s'accompagne souvent de symptômes tels que la douleur, l'insomnie, la léthargie, l'humeur altérée et les troubles cognitifs, qui sont similaires aux symptômes collectivement connus sous le nom de « comportement morbide » (83). Le comportement morbide est une réponse adaptative à l'inflammation impliquée dans la FLC.

- Axe hypothalamo---hypophyso-surrénalien (HPA)

Liée à l'activation de la réponse inflammatoire et du système immunitaire, la dysrégulation de l'axe HPA dans le développement direct ou indirect de la FLC. Les cytokines libérées à la suite du cancer et/ou de ses traitements dans le système nerveux central peuvent stimuler l'axe HPA. L'une des fonctions de l'axe HPA est de réguler la libération de cortisol en période de stress. Le cortisol peut inhiber la production de cytokines pour protéger l'organisme de la suractivation du système immunitaire et peut minimiser les lésions tissulaires dues à l'inflammation. La dysrégulation des taux de cortisol dans le sang a été associée à la fatigue physique chez les survivantes du cancer du sein (79).

- Métabolisme énergétique réduit

Une perturbation du métabolisme énergétique (production d'adénosine triphosphate (ATP)), conséquence d'une cachexie ou d'une lésion du réticulum sarcoplasmique et/ou des mitochondries après une chimiothérapie ou une radiothérapie, peut entraîner des effets secondaires à long terme sur tous les tissus et en particulier sur le muscle squelettique. Cet effet sur le muscle squelettique pourrait, à son tour, augmenter le risque de fatigue périphérique.

Un faible indice de performance, la chimio-radiothérapie, l'insomnie, la douleur, le névrosisme, la dépression et le sexe féminin constituent des facteurs de risque de fatigue liée au cancer. Ces résultats suggèrent que la prise en charge future de la fatigue liée au cancer

devrait se concentrer sur les facteurs de risque affectant cette affection, en particulier les facteurs contrôlables comme l'insomnie et la douleur.

C. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (84). La prévalence de ces pathologies ne cesse d'augmenter dans les pays occidentaux où l'alimentation s'est industrialisée à mesure que les pays s'enrichissent. En effet, la consommation d'aliments ultra-transformés (riches en graisses et en sucres, mais pauvres en fibres et en acides gras essentiels) ne cesse d'augmenter dans ces pays et est associé à l'augmentation de la prévalence de pathologies chroniques. La nutrition est un facteur environnemental important impliqué dans la physiopathologie des MICI, pour entre autres rééquilibrer des dysbioses intestinales.

De nombreuses étiologies peuvent contribuer à la fatigue chez les patients atteints de MICI, notamment l'activité de la maladie, l'anémie, les médicaments, les symptômes psychosomatiques et les altérations de l'axe intestin-cerveau. La prise en charge de la fatigue dans les MICI peut s'avérer complexe, car elle est souvent multidimensionnelle (Figure 23) (85).

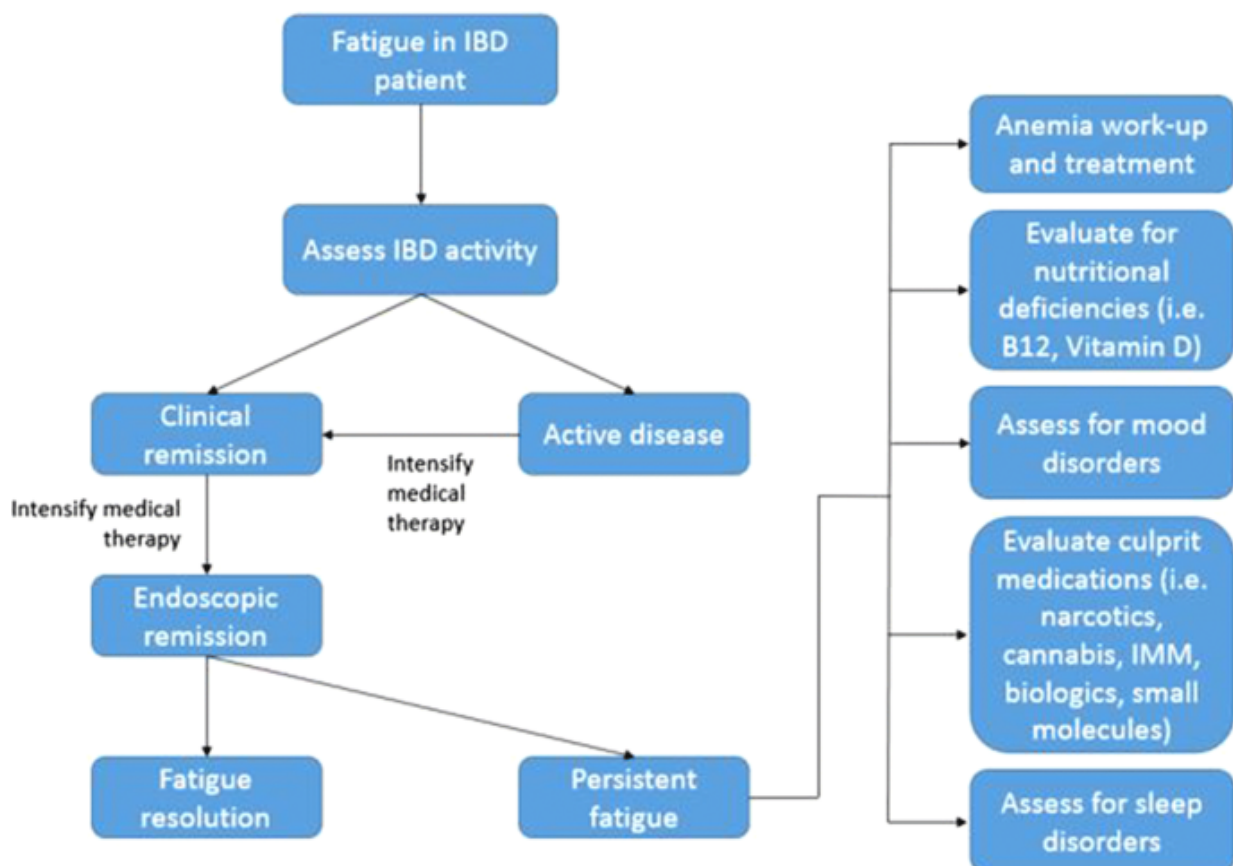


Figure 23 : Pour des patients atteints de MICI, algorithme pour le bilan systématique de la fatigue et son traitement en fonction de l'étiologie (85).

La fatigue est deux fois plus fréquente chez les patients atteints de MICI que chez les témoins sains. Elle survient jusqu'à 50 % chez des patients atteints de MICI au moment du diagnostic et est plus fréquente dans la maladie de Crohn (MC) (48–62 %) que dans la rectocolite hémorragique (RCH) (42–47 %) (86). De nombreuses études ont montré que la fatigue est associée à la gravité de la maladie.

La physiopathologie de la fatigue dans le MICI est liée à de multiples facteurs contributifs, y compris l'anémie et les carences nutritionnelles, la comorbidité psychologique et les troubles du sommeil, le mode de vie, le microbiote et les altérations métaboliques, et l'inflammation comme précédemment abordé dans la Figure 24 (55).

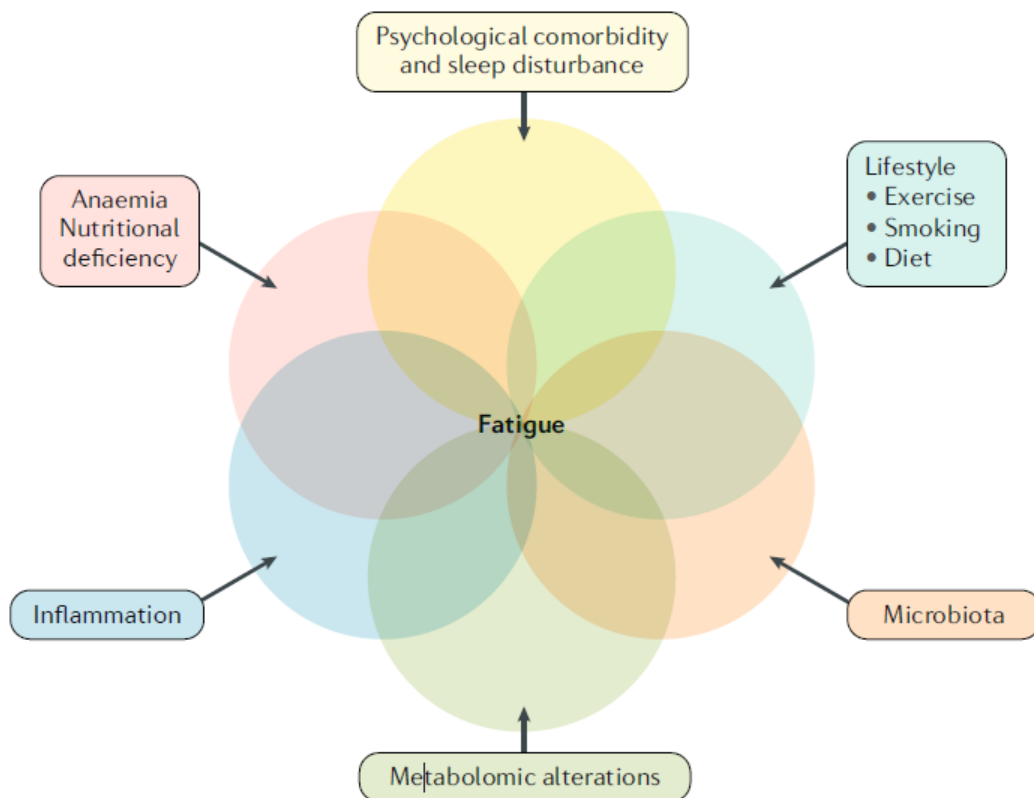


Figure 24 : Physiopathologie multidimensionnelle proposée de la fatigue dans les MICI (55).

D. La sclérose en plaque

Parmi les maladies auto-immunes du SNC, la sclérose en plaques (SEP) se caractérise par une démyélinisation, une synaptopathie et une neurodégénérescence pouvant entraîner un handicap sévère à long terme (87,88).

La fatigue liée à la SEP peut être divisée en deux catégories : la fatigue primaire, qui est liée à la démyélinisation et à la perte axonale dans le SNC, et la fatigue secondaire, qui résulte de complications liées à la SEP, telles que les troubles du sommeil, la réduction de l'activité et la dépression (89).

En pratique clinique, la fatigue liée à la SEP doit être évaluée et prise en charge par une équipe pluridisciplinaire composée de neurologues, d'infirmières spécialisées en SEP, d'ergothérapeutes et de physiothérapeutes (87).

La distinction entre fatigue primaire et secondaire est importante d'un point de vue théorique et peut aider les praticiens à orienter le diagnostic et le traitement. Néanmoins, il peut être presque impossible d'identifier précisément le rôle de ces composantes chez un patient présentant simultanément une fatigue primaire et secondaire (figure25)(90).

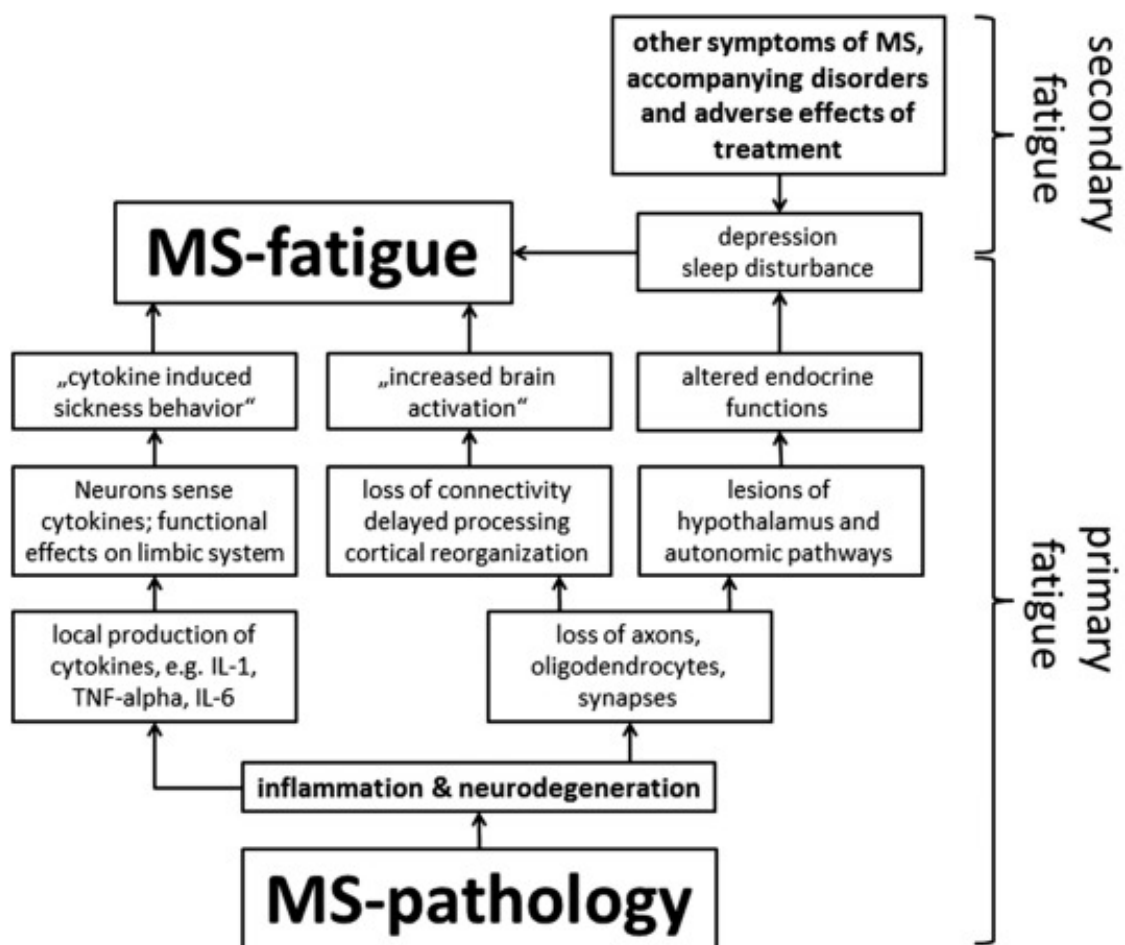


Figure 25 : Classification et étiologie de la fatigue dans la SEP (90).

La fatigue liée à la SEP peut affecter jusqu'à 90 % des patients et être très invalidante, avec un impact drastique sur leur qualité de vie. Chez les personnes atteintes de SEP présentant une fatigue et/ou une dépression comorbides, une augmentation des concentrations, sériques et du LCR, de cytokines pro-inflammatoires, telles que les interleukines (IL-1a, IL-1b, IL-2, IL-6), le TNF- α et l'IFN- γ a été décrite (91).

Les concentrations élevées de ces médiateurs pro-inflammatoires sont directement corrélées au niveau de fatigue et de dépression (91). Les cytokines pro-inflammatoires chez les personnes atteintes de SEP induisent un comportement de malaise en perturbant la

neurotransmission de la dopamine et de la sérotonine dans les voies mésocorticolimbiques reliant le mésencéphale aux noyaux gris centraux, au système limbique et au cortex préfrontal, ce qui conduit à un dysfonctionnement du traitement de la récompense et à l'anhédonie (figure26) (92). Les recherches en neurophysiologie et en neuroimagerie suggèrent un dysfonctionnement d'une voie cortico-sous-corticale, centrée sur le thalamus, impliqué dans la pathogénèse de la fatigue (93).

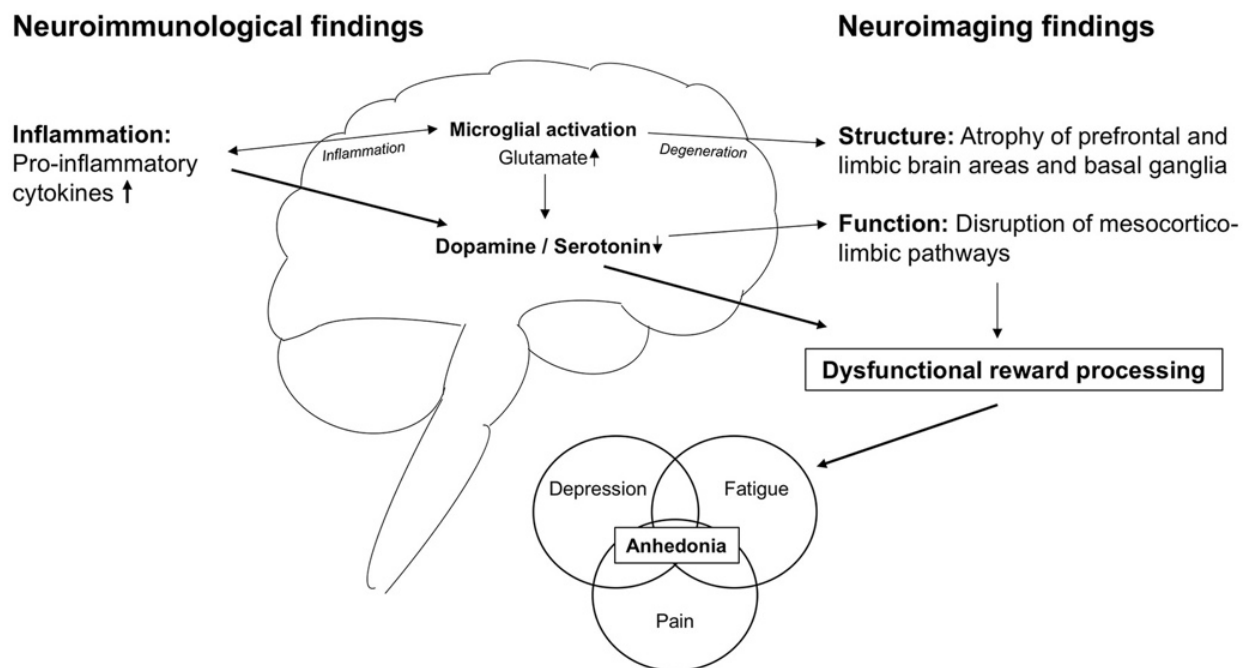


Figure 26 : Un cadre translationnel pour le dysfonctionnement du traitement de la récompense induit par la neuro-inflammation (92).

Le traitement médical du sommeil peut améliorer la fatigue liée à la SEP lorsque les patients adhèrent aux recommandations de traitement (94).

E. COVID et COVID long

La fatigue est une caractéristique dominante de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) aiguë et convalescente (appelée « COVID long »), jusqu'à 46 % des patients signalant une fatigue qui dure de quelques semaines à quelques mois (95)(96).

Dans les premiers rapports sur les caractéristiques cliniques des personnes infectées, la fatigue était mentionnée comme symptôme de consultation chez 44 à 69,6 % (97). D'autres études ont été suivies de méta-analyses, avec 34 à 46 % des personnes infectées présentant de la fatigue (98), voir jusqu'à 64 % des cas (99).

Si les symptômes de l'infection par le SARS-CoV-2 ont été bien caractérisés, avec des symptômes allant de légers troubles du goût et de l'odorat à une dyspnée et une insuffisance respiratoire, les conséquences à moyen et long terme de l'infection par le SARS-CoV-2 sont moins explorées. En particulier, des inquiétudes ont été soulevées quant au potentiel du SARS-CoV-2 à déclencher un syndrome de fatigue post-viral (100).

Le syndrome de fatigue post-virale (SFPV) englobe un large éventail de troubles neuro-immunitaires complexes d'origine inconnue, caractérisés par une fatigue post-effort invalidante, des myalgies et des douleurs articulaires, des troubles cognitifs, un sommeil non réparateur, un dysfonctionnement autonome et des symptômes neuropsychiatriques (61). Il comprend l'encéphalomyélite myalgique, également connue sous le nom de syndrome de fatigue chronique (EM/SFC) ; la fibromyalgie (FM) ; et plus récemment, la maladie post-COVID-19 (COVID longue).

En effet, de nombreux patients guéris présentent des symptômes physiques, cognitifs et psychologiques persistants bien au-delà de la phase aiguë (Figure 27)(101). Parmi ces symptômes, la fatigue est l'un des plus persistants et des plus invalidants.

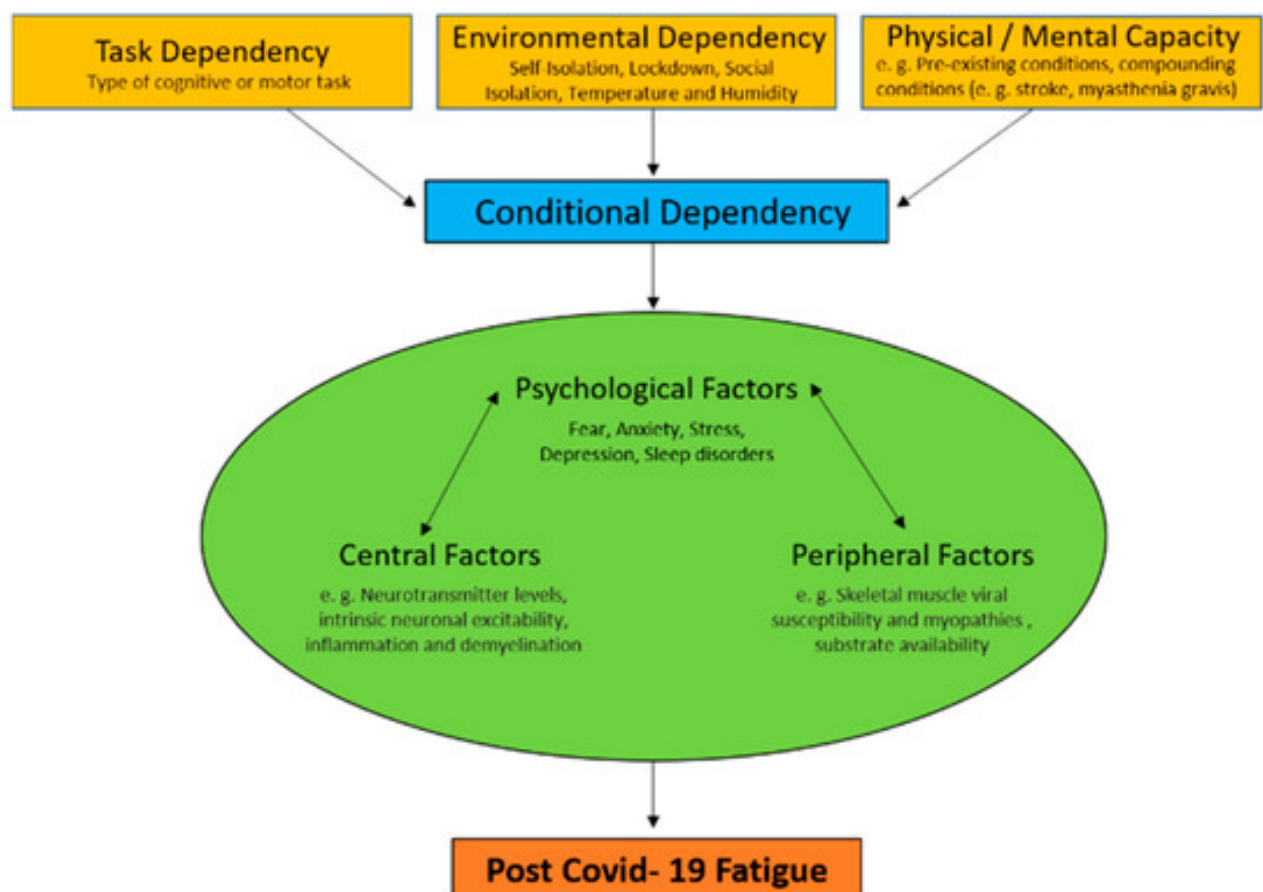


Figure 27 : La fatigue post covid est définie comme une diminution des performances physiques et/ou mentales résultant de modifications de facteurs centraux, psychologiques et/ou périphériques (101).

Des mois après avoir contracté la Covid-19, y compris sous une forme bénigne, certains malades peinent à se rétablir (102). Faire des courses, sortir entre amis, manger ou se laver les dents. La sensation d'un cerveau qui fonctionne au ralenti se double d'un sommeil peu réparateur et d'un état de confusion diffus. Ces symptômes disparaissent spontanément dans la plupart des cas. Mais des cas de syndrome de fatigue chronique, dont le diagnostic repose sur une intolérance à l'effort peut s'exprimer de manière retardée.

Les séquelles persistantes pourraient résulter de complications neurologiques aiguës du COVID résultant de lésions cérébrales par neuro-inflammation (103). Due à l'activation microgliale ou de réactions auto-immunes. De plus, il a également été suggéré que des micro thromboses locales résultant d'une hyper-coagulation ou d'une défaillance mitochondriale contribuent aux symptômes (Figure 28)(103).

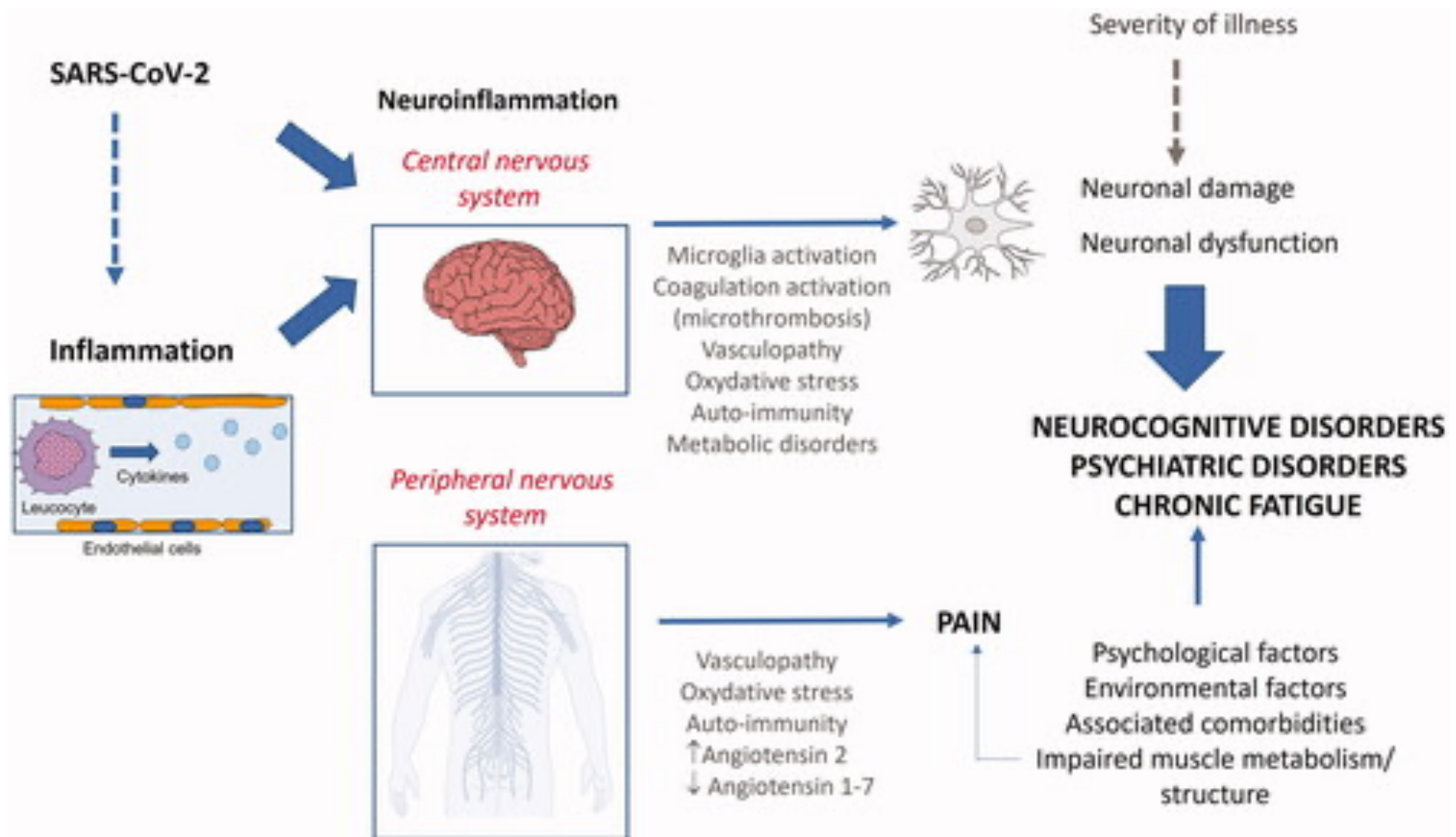


Figure 28 : Différents mécanismes physiopathologiques pouvant potentiellement conduire à des symptômes persistants après la COVID-19 (103).

La cause de la fatigue ne peut souvent pas être attribuée à une source unique. Les changements dans les niveaux de neurotransmetteurs, l'inflammation, les troubles psychiatriques, la charge psychosociale, le dysfonctionnement cognitif et le métabolisme/la disponibilité des substrats sont des contributeurs potentiels à la fatigue (figure 29) (99).

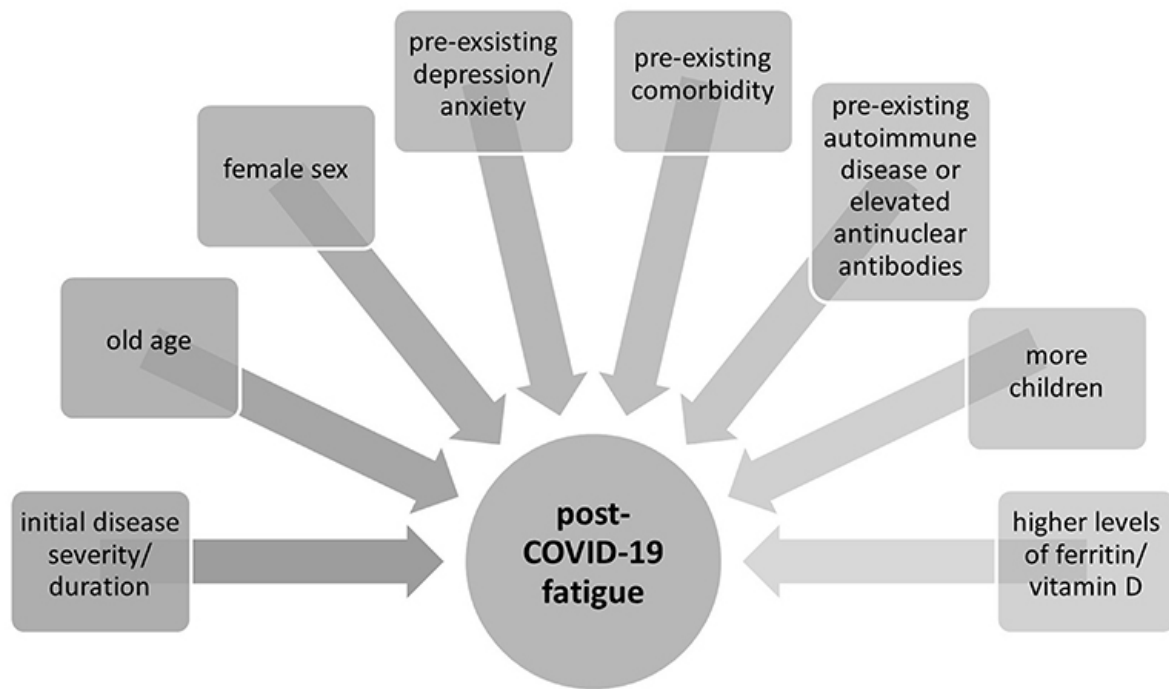


Figure 29 : Étiologie et facteurs de risque de la fatigue post-COVID-19 (99).

Il y a eu un risque accru de symptômes gastro-intestinaux persistants après le SRAS-CoV-2, y compris le Syndrome du côlon irritable (SCI)(89). La COVID-19 a augmenté l'apparition de nouveaux symptômes gastro-intestinaux fonctionnels à six mois par rapport aux témoins sains et les symptômes gastro-intestinaux au début de la COVID-19 étaient un facteur de risque indépendant de symptômes gastro-intestinaux persistants (104,105).

La fatigue chronique et les troubles du sommeil associés à la COVID longue sont étroitement liés aux perturbations des rythmes circadiens, induites par des mécanismes moléculaires et cellulaires distincts déclenchés par l'infection par le SARS-CoV-2 (42).

Ces perturbations peuvent être dues à divers mécanismes, notamment la dysrégulation des gènes clés de l'horloge biologique (CLOCK, BMAL1, PER2), un dysfonctionnement mitochondrial altérant la phosphorylation oxydative et une neuro-inflammation induite par les cytokines (par exemple, l'interleukine-6, le facteur de nécrose tumorale alpha). Les modifications épigénétiques, notamment la méthylation de l'ADN au niveau des loci liés à l'horloge biologique, en particulier dans les tissus périphériques, contribuent également à la dysrégulation circadienne systémique (figure 30)(42).



Figure 30 : Diagramme mettant en évidence la perturbation circadienne induite par la COVID-19 et différents mécanismes (42). HPA : Hypothalamo-hypophyso-surrénalien ; SCN : Noyau suprachiasmatique.

F. Les troubles psychologiques : dépression et anxiété

La dépression et la fatigue sont des affections responsables d'un lourd fardeau sociétal mondial, en particulier chez les patients déjà atteints de maladies chroniques (106). Si de nombreux facteurs jouent un rôle dans le développement de la dépression et de la fatigue, tous deux ont été associés à une activation inflammatoire accrue du système immunitaire, affectant à la fois le système nerveux périphérique et central.

Compte tenu des interventions pharmacologiques dans la dépression, il est prudent d'envisager d'abord le traitement des symptômes dépressifs avant celui de la fatigue en cas de chevauchement entre les deux affections, notamment parce que la fatigue peut être plus difficile à traiter en présence d'une dépression non traitée (figure 31)(107). Dans les deux cas, il est également important d'envisager des interventions non pharmacologiques, comme l'exercice physique, qui peuvent avoir des effets bénéfiques sur les deux.

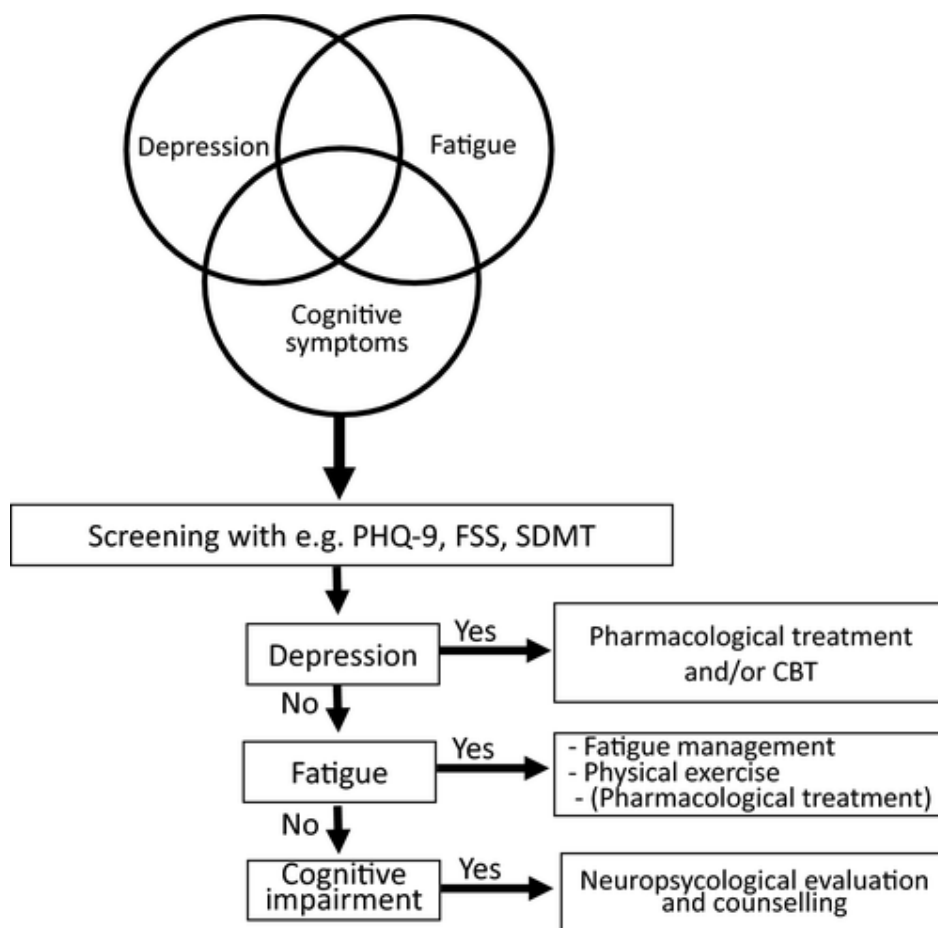


Figure 31 : chevauchement entre dépression, fatigue et dysfonctionnement cognitif (107).

Une inflammation accrue est observée en périphérie dans la dépression et la fatigue (106). Cette inflammation entraîne une perméabilité accrue de la barrière hémato encéphalique (BHE), facilitant l'entrée de molécules inflammatoires ou de cellules immunitaires dans le SNC. La signalisation inflammatoire dans le SNC entraîne des modifications structurales et fonctionnelles, l'hippocampe étant le siège de nombreuses modifications (figure 32)(106).

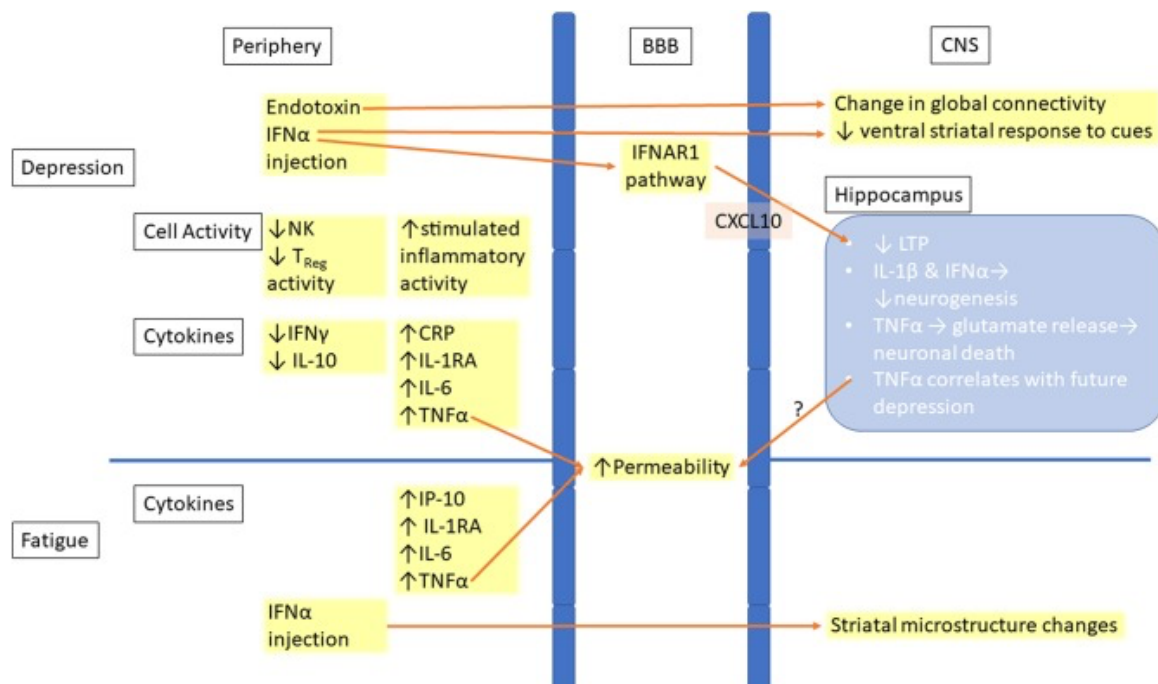


Figure 32 : Liens entre l'inflammation périphérique et les modifications du SNC dans la dépression et la fatigue (106). (BBB, barrière hémato-encéphalique ; CNS, système nerveux central ; CRP, protéine C-réactive ; IFN, interféron ; IFNAR1, chaîne alpha du récepteur de l'interféron alpha/bêta ; IL, interleukine ; IP-10, protéine 10 induite par l'interféron gamma ; TNF, facteur de nécrose tumorale ; NK, cellule tueuse naturelle ; T reg , lymphocyte T régulateur ; LTP, potentialisation à long terme).

G. Burnout professionnel

L'OMS définit l'épuisement professionnel comme « un sentiment de fatigue intense, de perte de contrôle et d'incapacité à aboutir à des résultats concrets au travail » (108). Il est inclus dans la 11ème révision de la Classification internationale des maladies (CIM-11) en tant que phénomène professionnel, mais n'est pas classé comme maladie (108).

Le syndrome d'épuisement professionnel, équivalent en français du terme anglais burnout, se traduit par un « épuisement physique, émotionnel et mental qui résulte d'un investissement prolongé dans des situations de travail exigeantes sur le plan émotionnel » (109). Les travaux de Christina Maslach ont permis de concevoir le syndrome d'épuisement professionnel comme

un processus de dégradation du rapport subjectif au travail à travers trois dimensions : l'épuisement émotionnel, le cynisme vis-à-vis du travail ou dépersonnalisation (déshumanisation, indifférence), la diminution de l'accomplissement personnel au travail ou réduction de l'efficacité professionnelle.

Il concerne chaque corps de métier, autant les femmes que les hommes et se situe en 2ème position dans les affections d'origine professionnelle (110).

Il ne fait aucun doute que l'épuisement professionnel constitue actuellement une préoccupation croissante pour les individus, les organisations et la société, s'accompagnant de niveaux alarmants de dépression et d'idées suicidaires (111). Ainsi, les personnes souffrant d'épuisement professionnel déclarent se sentir épuisées tout au long de la journée, et pas seulement pendant leur journée de travail.

Montero-Marín décrit les différents sous type de burn-out (Figure 33) (111):

- Le sous-type frénétique est typique des contextes de travail surchargés et des travailleurs qui travaillent intensément jusqu'à l'épuisement. Il s'agit du sous-type de burn-out dans lequel les travailleurs font preuve d'un plus grand dévouement au travail.
- Le sous-type « sous-stimulé » est typique des professions monotones et peu stimulantes, caractérisées par des tâches répétitives, mécaniques et routinières qui n'apportent pas la satisfaction nécessaire aux travailleurs, qui déclarent que leur travail est peu gratifiant et monotone.
- Le sous-type épuisé se caractérise principalement par un sentiment de désespoir et un manque de contrôle sur les résultats de son travail et sur les efforts fournis, ce qui conduit à la négligence et à l'abandon face à toute difficulté. Il s'agit donc du profil où le travailleur fait preuve de moins d'engagement. Ce type de profil est donc fortement associé à une perception d'inefficacité et à une gestion passive du stress, principalement basée sur une déconnexion comportementale, ce qui génère un fort sentiment d'incompétence et un sentiment de culpabilité.

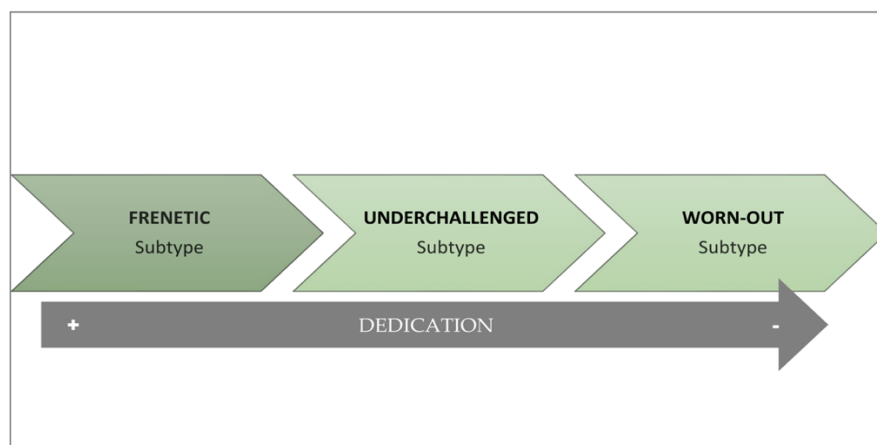


Figure 33 : Profils et sous-types d'épuisement professionnel (111).

H. Les sportifs

La fatigue mentale est connue pour augmenter le sentiment subjectif de fatigue et diminuer les performances cognitives, mais son impact sur les performances physique reste mal compris (112).

La fatigue neuromusculaire est définie comme une diminution induite par l'exercice de la force maximale volontaire qu'un muscle ou un groupe de muscles peut générer (113). Une accumulation de travail ou une restauration incomplète de la force peut influencer de manière significative la performance neuromusculaire à court et à long terme. Ainsi, la gestion de la fatigue est essentielle pour contrôler les adaptations à l'entraînement des athlètes et réduire leur susceptibilité aux blessures et aux maladies (figure 34)(113).

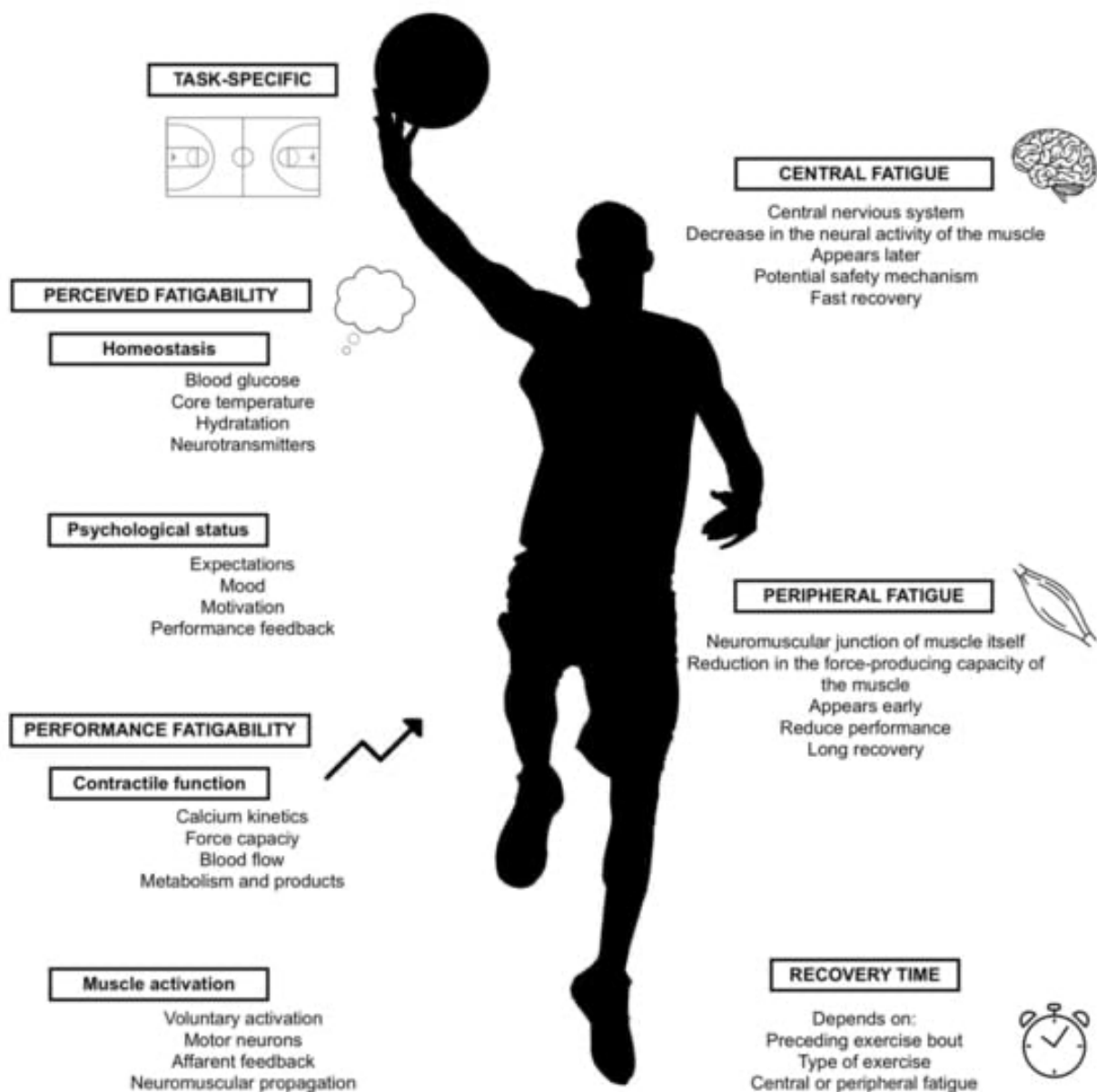


Figure 34 : Source et type de fatigue du sportif (113).

Il a été démontré que la fatigue mentale résultant de périodes prolongées d'activité cognitive exigeante altère les performances aux exercices d'endurance et à certaines tâches sportives (114). La Fatigue Musculaire se manifeste par une augmentation des sentiments subjectifs de fatigue mentale (psychologique) et souvent par une diminution des performances cognitives (biologiques), à la suite de tâches cognitives prolongées et difficiles.

I. Maladies neuromusculaires dont la fibromyalgie

La fatigue est un des symptômes de maladies neuromusculaires, tels que les neuropathies chroniques, les maladies des motoneurones, les troubles de la jonction neuromusculaire (JNM) les myopathies et la fibromyalgie (figure 35)(115).

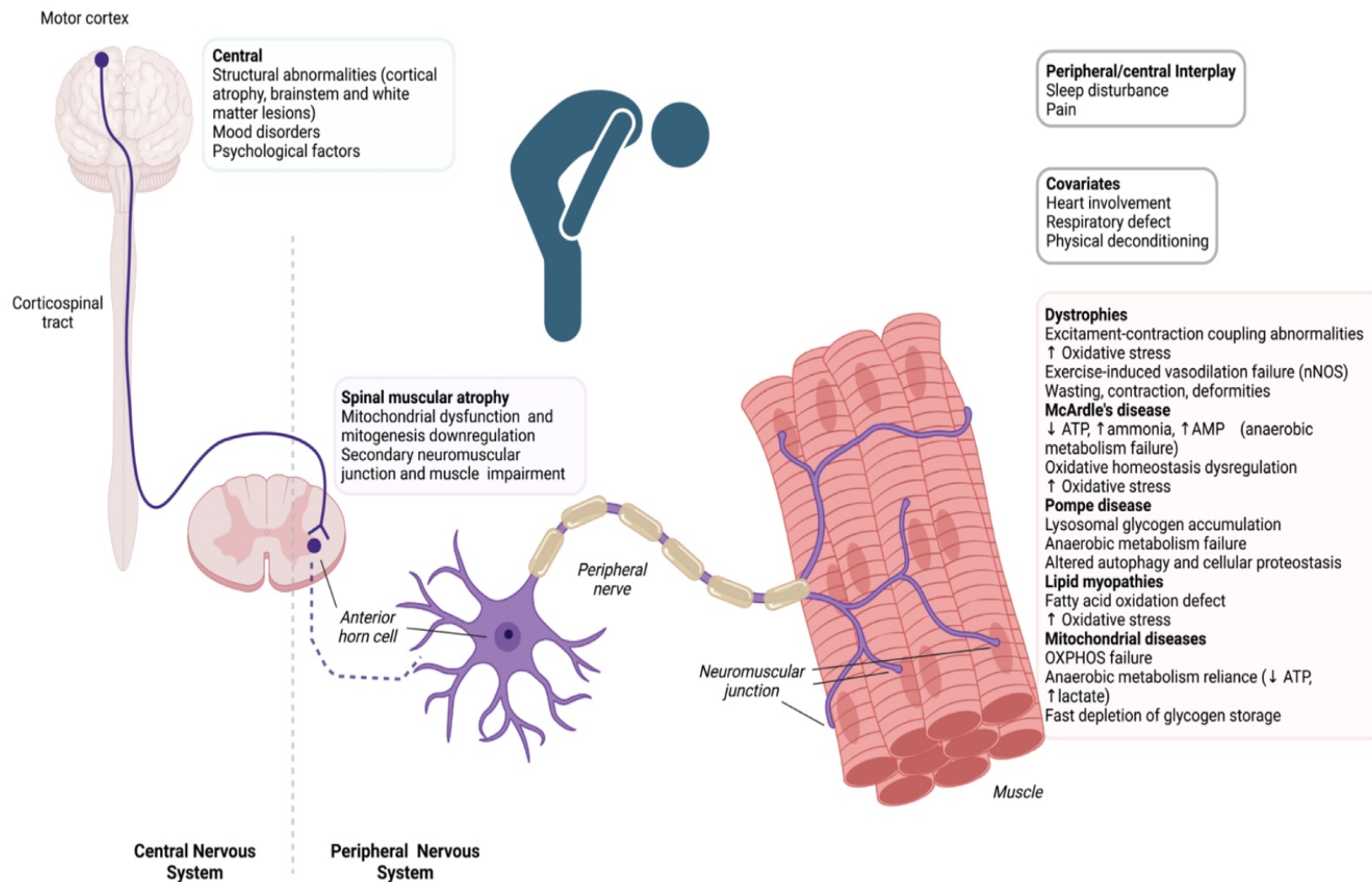


Figure 35 : Aperçu des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la fatigue et l'intolérance à l'exercice dans les troubles neuromusculaires (115).

La fibromyalgie est un syndrome complexe caractérisé par des douleurs chroniques, une rigidité articulaire, de la fatigue, des troubles du sommeil (sommeil non réparateur, des insomnies, des réveils matinaux précoces et une mauvaise qualité de sommeil), un dysfonctionnement cérébral et une dépression (116).

Le stress oxydatif, le dysfonctionnement mitochondrial, les carences en vitamines et la disproportion entre oxydants et antioxydants sont des sujets intéressants et cliniquement intéressants (117).

La fibromyalgie est la troisième affection musculosquelettique la plus fréquente et sa prévalence augmente avec l'âge (118).

Les patients atteints de FM présentent une augmentation du champ récepteur de la douleur, une allodynie et une hyperalgésie. La sensibilisation centrale est également impliquée dans la douleur persistante et chronique. Bien que la sensibilisation centrale joue un rôle important dans la FM, il est encore plus important de comprendre la cause initiale, c'est-à-dire l'entrée nociceptive persistante associée aux lésions tissulaires, y compris la sensibilisation périphérique (figure 36)(117).

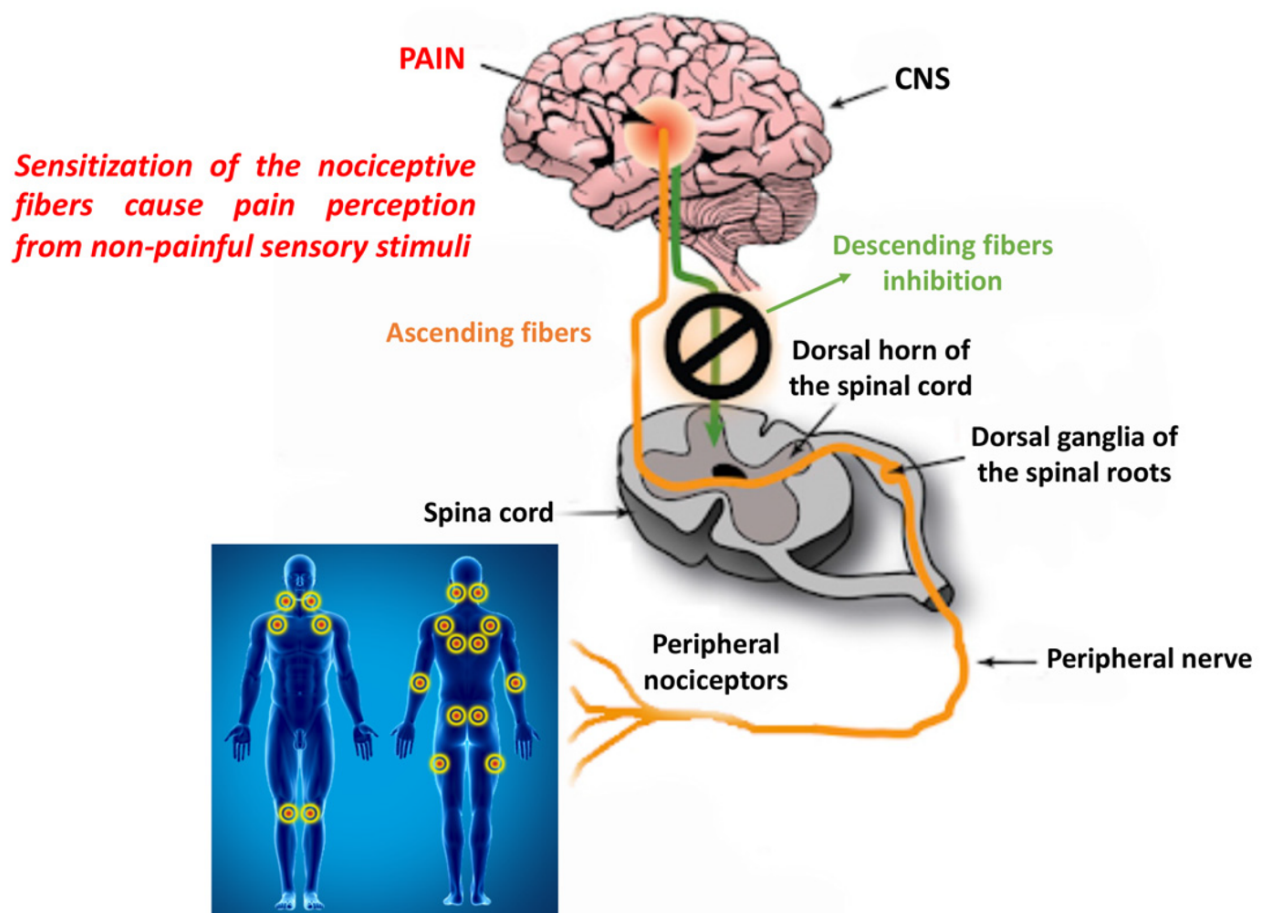


Figure 36 : Voies ascendantes et descendantes qui influencent la sensibilité à la douleur (117).

III. THERAPIES ET LEURS INTERETS AU COMPTOIR

A. LA DECOUVERTE DES BESOINS

D'après le Vidal, une fatigue ressentie en dehors de tout effort peut être le signe d'un mode de vie perturbé. Mais elle peut également être le signe révélateur d'une maladie (119). Même si des médicaments peuvent aider à passer le cap, l'amélioration du niveau d'énergie passe généralement par une remise en cause des habitudes.

Questions indispensables en amont d'un conseil officinal :

Avant de conseiller un quelconque produit de santé, il est impératif de questionner le patient qui en fait la demande pour s'assurer de solutionner au mieux son problème (120).

- Pour qui ?

Est-ce que la demande concerne bien la personne qui se présente au comptoir ? Si tel n'est pas le cas, il sera plus difficile d'obtenir les informations nécessaires et donc d'apprécier le besoin. L'âge et la prise concomitante éventuelle d'autres traitements doivent être connus.

- Pour quoi ?

Il faut tenter de comprendre la ou les raisons qui motivent la démarche. Il est préconisé, dans la mesure du possible, de s'isoler pour partager de manière plus confidentielle et ainsi inciter la personne à se livrer.

- Depuis quand ?

La durée des symptômes est une donnée souvent essentielle. Il faut aussi savoir expliquer les limites du conseil officinal et se réorienter vers un médecin si besoin.

- A quelle heure de la journée ?
- A quelle occasion ?
- Quel est votre mode de vie ?
- Y a-t-il eu des événements marquants dans votre vie familiale, au travail...
- Votre fatigue est-elle davantage physique, psychique, visuelle ?
- Avez-vous des antécédents médicaux ?
- Prenez-vous des traitements ?
- Avez-vous des symptômes : douleurs, fièvre, perte de poids...

Orienter le patient pour faire un bilan biologique comprenant en général :

- Une numération formule sanguine (NFS) à la recherche d'une anémie ou d'une éventuelle infection
- Une vitesse de sédimentation (VS) ou Protéine C réactive (CRP) pour évaluer la présence d'un état inflammatoire ou infectieux
- Un dosage de la ferritine
- Un bilan hépatique
- Une glycémie
- Le taux de créatinine et/ou clairance de la créatinine
- Un bilan hormonal notamment thyroïdien par dosage de la TSH.

B. COMPRENDRE L'ORIGINE DE LA FATIGUE ET SES BESOINS

La différenciation des études en fonction de la population dans laquelle elles ont été étudiées a révélé que les patients atteints de cancer, de SFC, de fibromyalgie et de SEP sont les populations les plus étudiées (figure 37)(5).

D'autres études ont examiné les effets de la thérapie nutritionnelle chez les sujets âgés et sains et chez ceux souffrant d'autres affections médicales telles que le syndrome métabolique (SMet), l'insuffisance cardiaque terminale, les receveurs de greffe de rein (RCR), les patients souffrant de fatigue post-AVC (FSP) avec une carence en vitamine D, etc.

La L-carnitine et la vitamine C sont les nutriments souvent utilisés pour la gestion des symptômes de fatigue chez les patients atteints de cancer (figure 37). De même, la CoQ10 est parmi les nutriments les plus administrés aux patients atteints de fibromyalgie ainsi qu'aux sujets sains. Les patients atteints de SFC pourraient également bénéficier de l'administration de CoQ10.

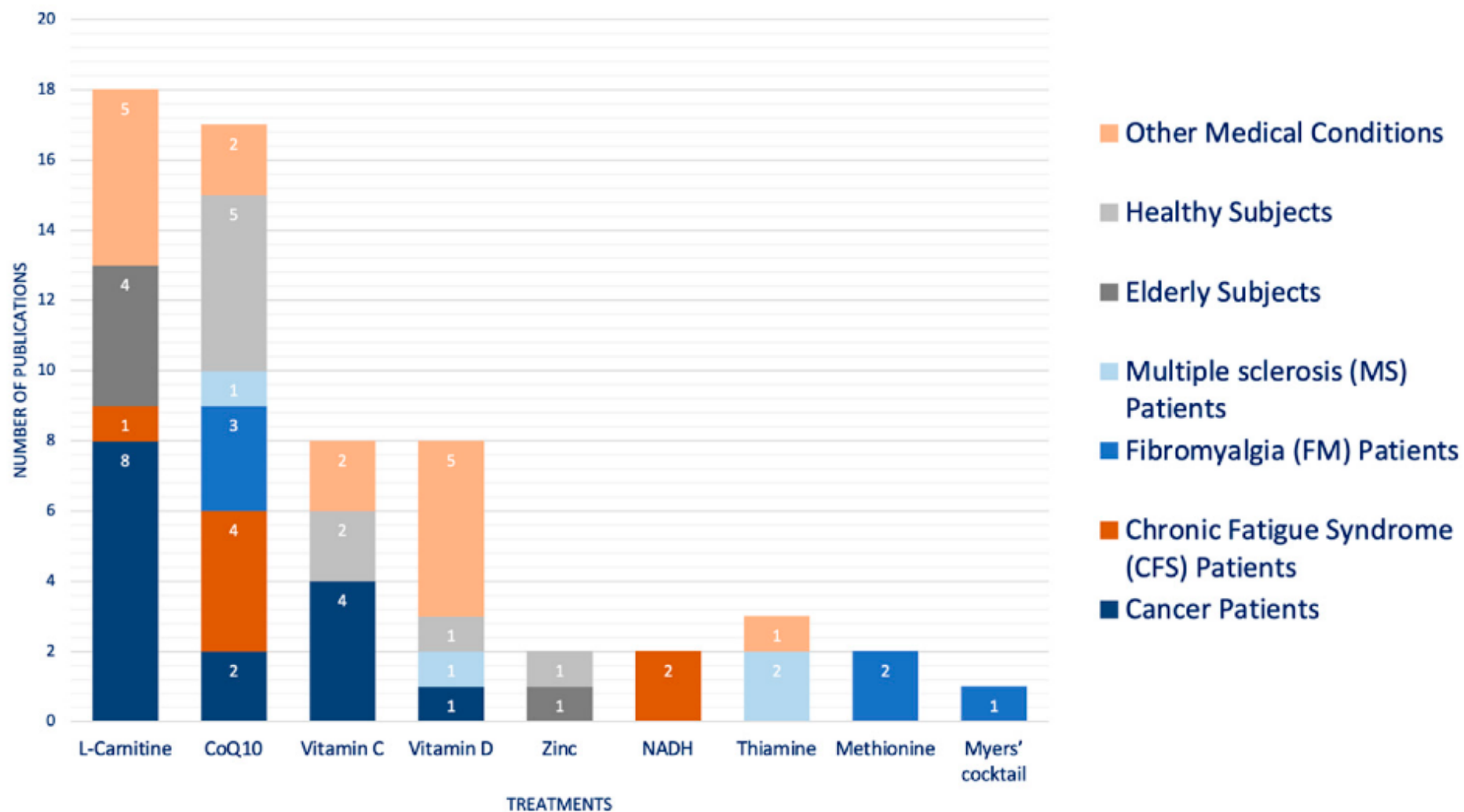


Figure 37 : Populations étudiées pour étudier les effets de chaque nutriment sur les symptômes de fatigue (5). Le nombre d'études examinant chaque nutriment pour la gestion de la fatigue dans différentes populations cliniques et non cliniques est présenté.

Comme décrite dans la figure 38 (55) la prise en charge de la fatigue chez les patients atteints de MICI est multidimensionnelle, nécessitant une évaluation séquentielle des contributions de l'inflammation active et des carences nutritionnelles (55). Si aucun de ces facteurs n'intervient, il est important d'évaluer les comorbidités psychologiques telles que la dépression, l'anxiété et les troubles du sommeil. Enfin, en l'absence de ces paramètres, la recherche suggère un rôle potentiel pour des interventions psychologiques telles que la thérapie cognitivo-comportementale et la thérapie axée sur les solutions, des interventions pharmacologiques telles que les psychostimulants et la thérapie dirigée par le microbiome, et une augmentation de l'activité physique pourrait atténuer les symptômes de fatigue chez les personnes souffrant de fatigue persistante.

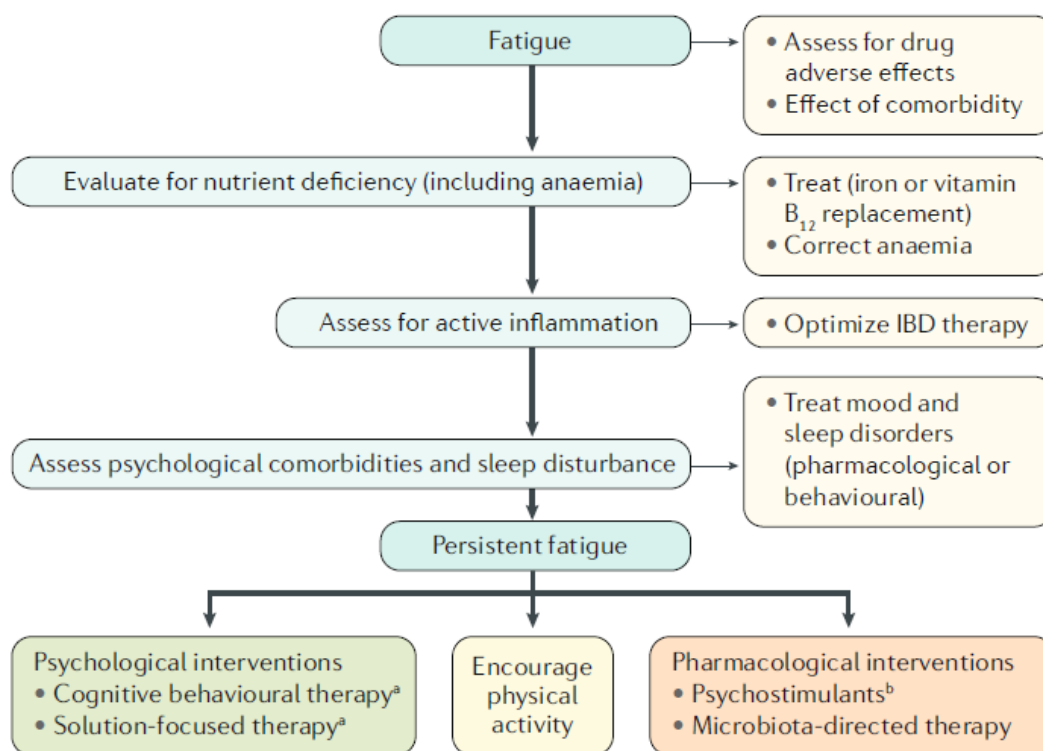


Figure 38 : Algorithme proposé pour la prise en charge multidisciplinaire de la fatigue dans la maladie inflammatoire de l'intestin (55).

Même si l'on découvre une contribution somatique ou psychiatrique significative à un état d'asthénie, il est vain d'attribuer la plainte de fatigue à une cause unique. Dans tous les cas, il faut considérer la potentialisation des facteurs de fatigue responsables (23). Ce cumul de facteurs de fatigue, si fréquents chez les jeunes femmes ayant des enfants en bas âge, doit être discuté très clairement avec les patients(e)s, qui attendent que l'on identifie enfin la cause de leur fatigue. Une proposition d'arbre décisionnel apparaît sur la figure 39 (23).

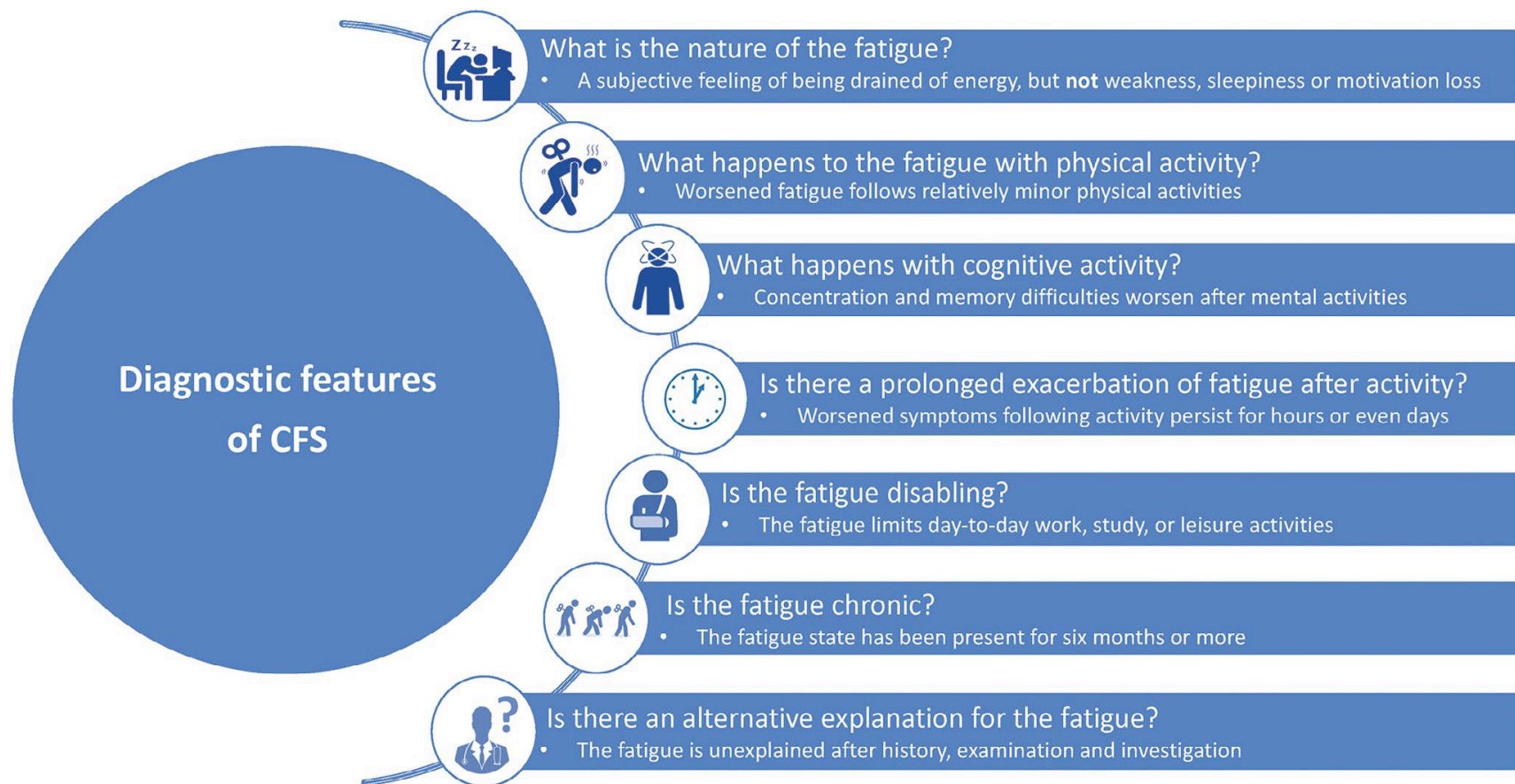


Figure 40 : Caractéristiques diagnostique du syndrome de fatigue chronique (121).

Un soutien considérable peut être offert dans le cadre des soins primaires, notamment des approches physiques et pharmacologiques pour soulager la douleur, la gestion des troubles de l'humeur ou du sommeil lorsqu'ils sont cliniquement significatifs, et des conseils appropriés (121). En outre, il convient de donner des conseils et un soutien concernant le rythme des activités afin de gérer l'état fonctionnel, ainsi que des conseils pour éviter un repos excessif comme expliqué dans le figure 41 (121).

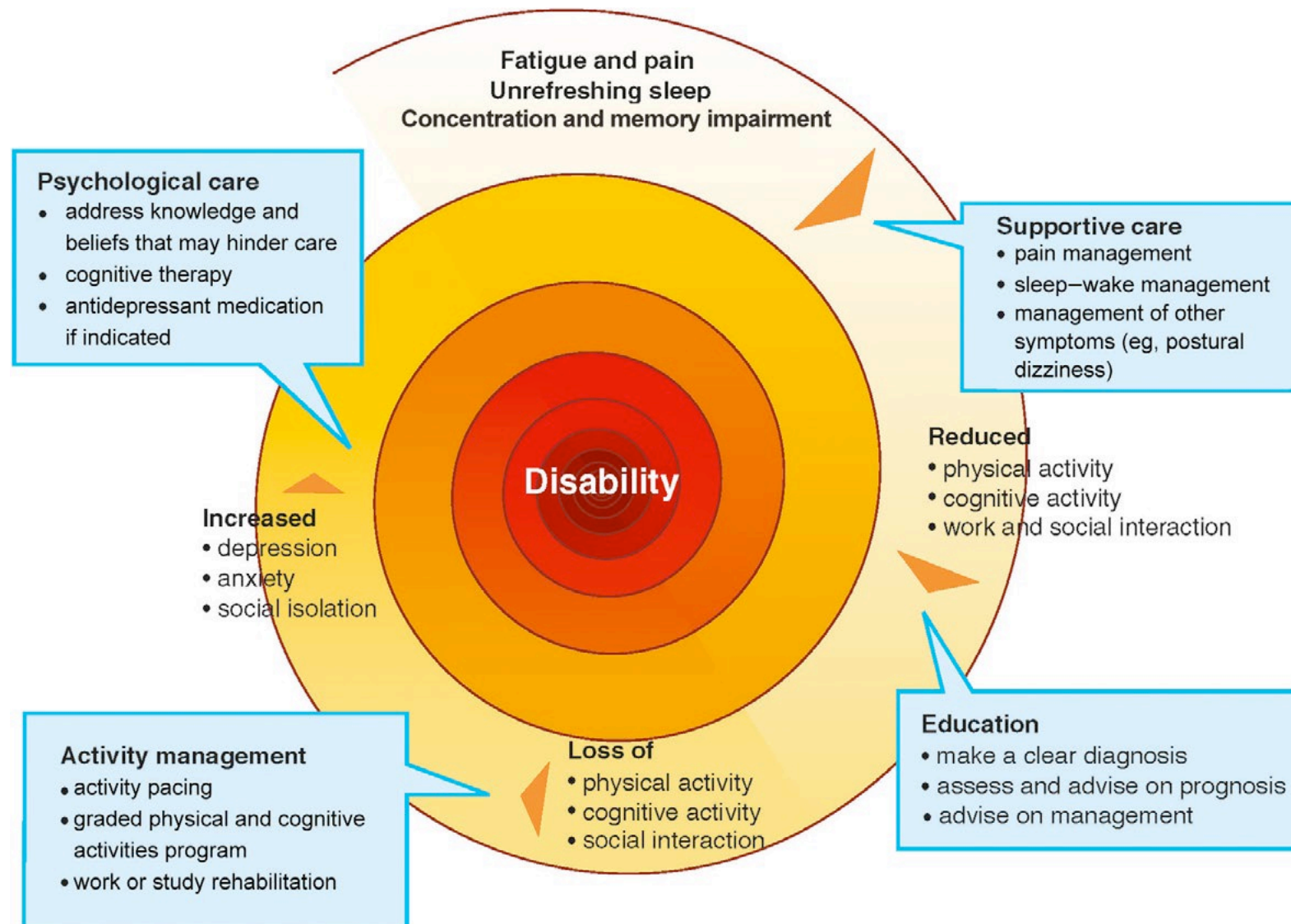


Figure 41: Prise en charge du syndrome de fatigue chronique dans le soin primaire (121).

C. AMELIORATION DE L'INFLAMMATION

1. Les oméga 3 et nutriments anti inflammatoires

a) *Mécanisme d'action*

En bonne santé, l'inflammation est une réponse normale, autolimitée et bien contrôlée aux infections. Cependant, la fatigue étant fréquemment associée à des affections caractérisées par un déficit immunitaire et/ou une suractivation de l'inflammation, l'état pro-inflammatoire chronique de ces patients provoque ou aggrave les symptômes de fatigue (122), comme discuté précédemment.

La question principale est non seulement de savoir si le profil inflammatoire peut être amélioré par des nutriments aux propriétés anti-inflammatoires suggérées, mais aussi si les symptômes de fatigue peuvent à leur tour être affectés (figure 42) (40). Par conséquent, les régimes anti-inflammatoires, qui contiennent et combinent plusieurs de ces nutriments anti-inflammatoires, sont considérés comme encore plus efficaces que les nutriments ou aliments isolés.

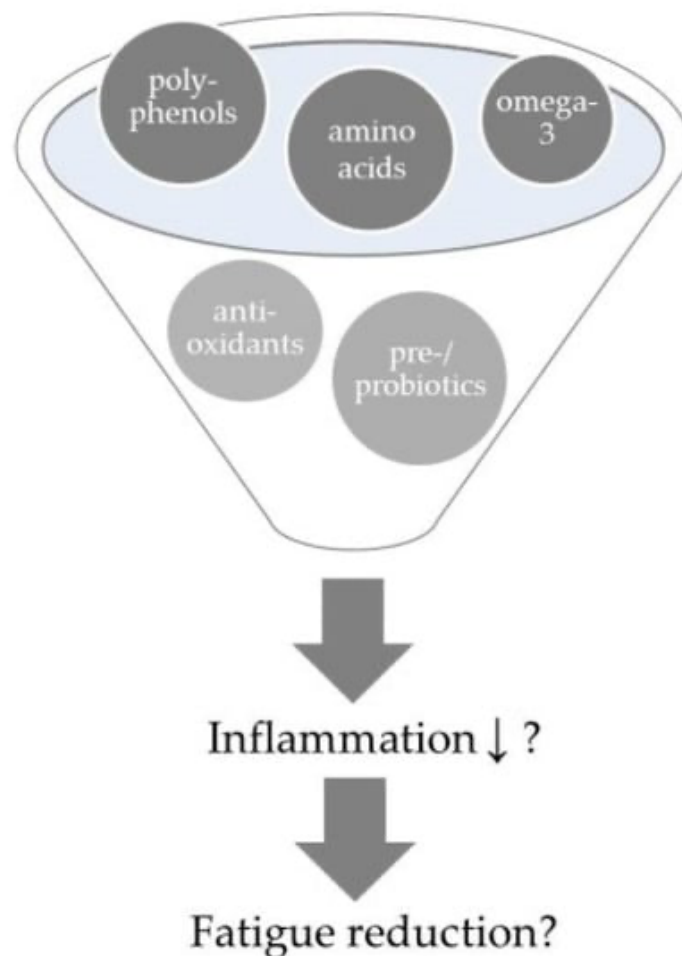


Figure 42 : Lien entre un état pro-inflammatoire et l'apparition d'une fatigue liée à une maladie chronique (40).

Les acides gras (AG) peuvent être classés en trois catégories en fonction du nombre de doubles liaisons présentes dans leurs chaînes latérales (123) :

- Les acides gras saturés
- Les acides gras monoinsaturés
- Les acides gras polyinsaturés (AGPI).

Les AGPI sont des molécules qui contiennent deux doubles liaisons ou plus. Les données montrent que deux familles d'AGPI, les oméga-3 (ω -3) et les oméga-6 (ω -6), ont des effets importants sur la santé physiologique de l'organisme (Figure 43) (124).

Concernant les AGPI ω -3, peuvent être cités notamment l'acide α -linoléique (ALA), l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA).

Concernant les AGPI ω -6, peuvent être cités l'acide linoléique (LA), l'acide arachidonique (AA) et l'acide gamma-linolénique (GLA).

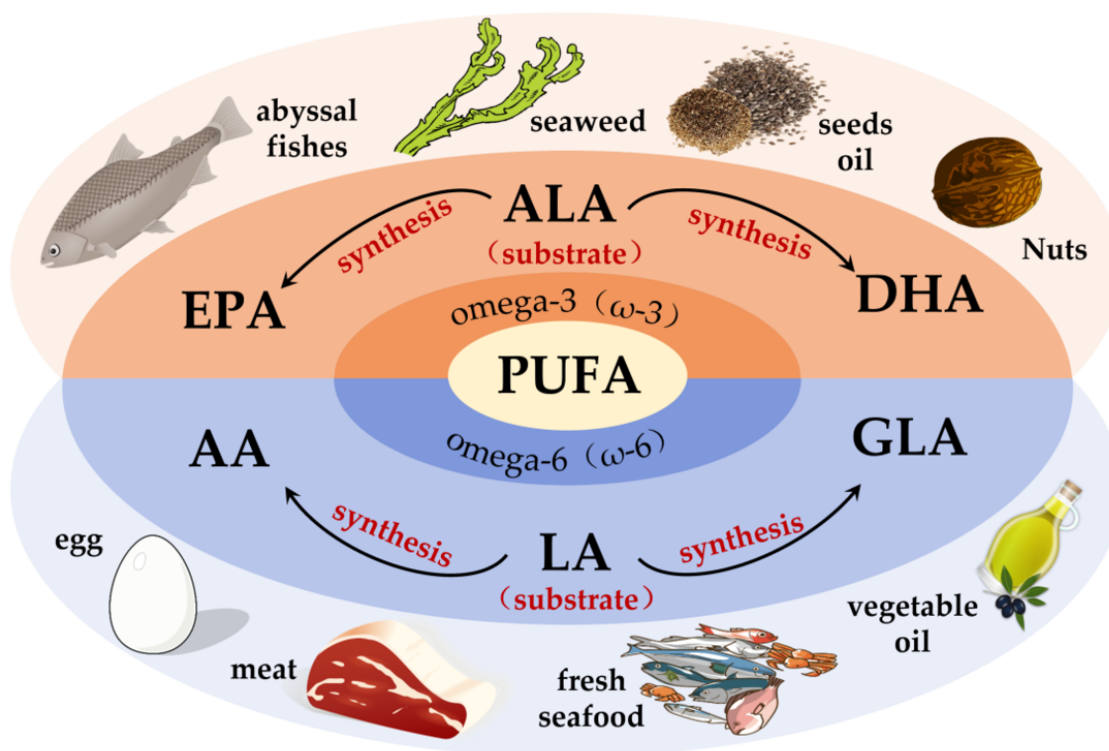


Figure 43 : Principaux membres et principales sources alimentaires des AGPI ω -3 et ω -6 (123).
DHA = acide docosahexaénoïque ; ALA = acide alpha-linolénique ; EPA = acide eicosapentaénoïque ; GLA = acide gamma-linolénique ; LA = acide linoléique ; AA = acide arachidonique.

Le SNC est fortement enrichi en AGPI-LC n-3, dont le DHA est le plus important, participant à de nombreux processus cruciaux au sein des cellules de mammifères, ainsi qu'étant le composant le plus abondant de la membrane neuronale, ayant des rôles structuraux et fonctionnels importants (124). L'état de la membrane affecte le transfert d'informations neuronales, la vitesse de transduction du signal et l'interaction avec les protéines, indiquant l'importance de cet AG pour obtenir un fonctionnement approprié. Le DHA est également le principal AG n-3 dans la matière grise corticale, représentant environ 15 % des AG totaux dans le cortex préfrontal humain adulte (PFC). Le DHA exerce un mode d'action neuroprotecteur avec son métabolite lipoxygénase, la neuroprotectine D1. Il a été démontré qu'ils participent à de nombreux processus différents, notamment la réduction de la signalisation pro-inflammatoire (synthèse de la prostaglandine E2).

b) Intérêt

Bien que la fatigue puisse être due à un mécanisme inflammatoire, une relation de cause à effet claire reste à démontrer. Cela pourrait expliquer pourquoi les nutriments/régimes anti-inflammatoires ne sont pas toujours aussi efficaces que prévu pour atténuer la fatigue. De plus, une étiologie multifactorielle est probable, de sorte qu'une approche multimodale (incluant une intervention nutritionnelle, une activité physique et un soutien psychologique parmi d'autres stratégies non pharmacologiques possibles) est nécessaire (figure 44)(40).

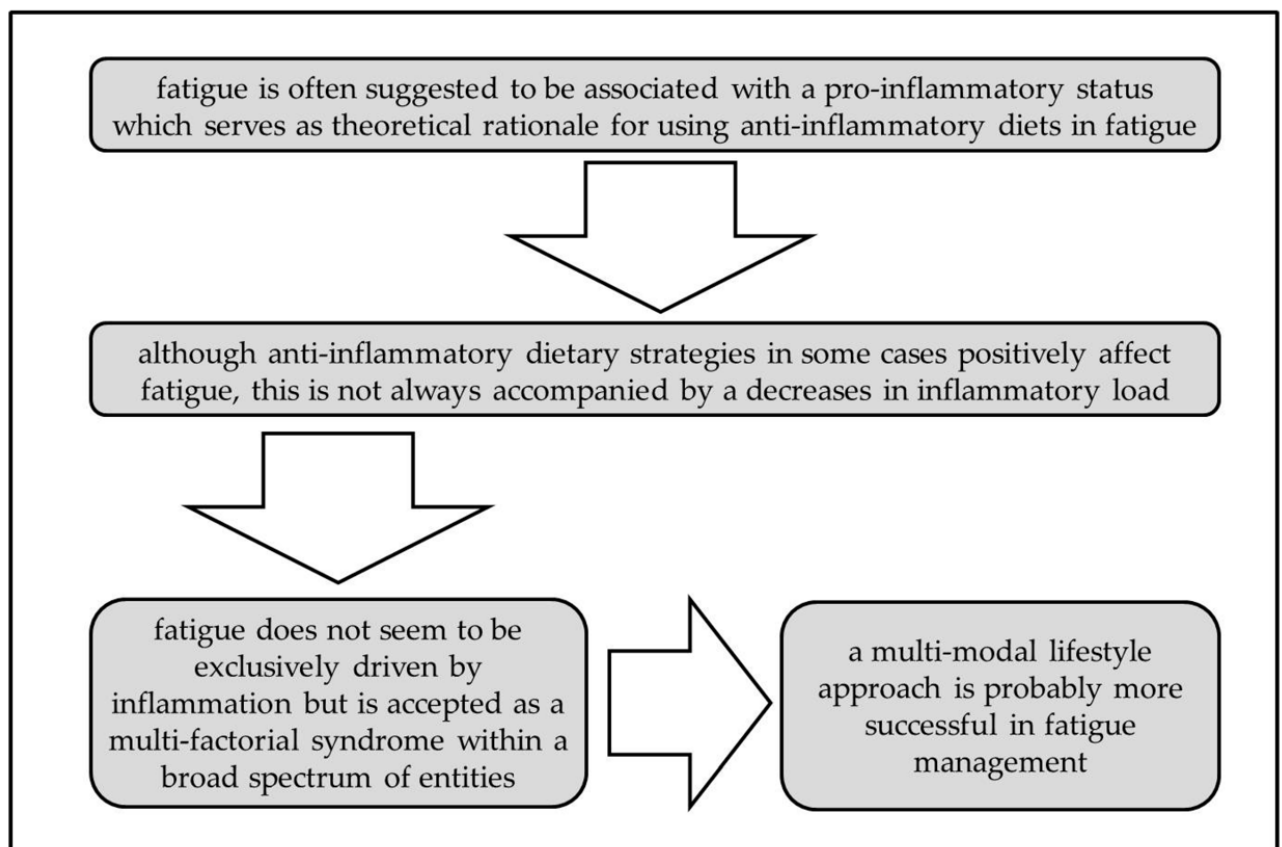


Figure 44 : Justification et défis des régimes anti-inflammatoires en cas de fatigue (40).

c) *Conseils*

Pour La nutrition il faudra se référer au paragraphe correspondant.

- L'Organisation mondiale de la santé (OMS) conseille un apport quotidien allant de 200 à 500 mg d'EPA/DHA combinés pour tous les adultes.
- L'Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA) recommande un apport quotidien de 250 mg d'EPA/DHA combinés pour les adultes normaux, tout en prévoyant des dosages supplémentaires au cours de la grossesse et l'allaitement car ils sont essentiels pour le développement du fœtus.
- The American Heart Association (AHA) recommande aux adultes sans antécédents de maladies cardiovasculaires de consommer au moins deux repas par semaine de poissons gras, ce qui équivaut à environ 500 mg d'EPA/DHA combinés par jour.

Groupe	Apport recommandé (EPA + DHA)	Apport recommandé (ALA)	Remarques
Enfants (0-2 ans)	100 mg/jour	Non spécifié	Pour soutenir le développement cognitif et visuel.
Enfants (2 ans - prépuberté)	100-200 mg/jour	Non spécifié	Facilite le développement global durant la croissance.
Adultes	250-500 mg/jour	0,8-1,1 g/jour	Prévention des maladies cardiovasculaires.
Femmes enceintes	250 mg/jour + 200 mg de DHA	Non spécifié	Essentiel pour le développement du fœtus.
Sportifs	1 000-2 000 mg/jour	Non spécifié	Améliore la récupération et réduit l'inflammation.
Personnes âgées	2 200 mg/jour (1 320 mg d'EPA + 880 mg de DHA)	Non spécifié	Maintien des fonctions cognitives et prévention des inflammations.

Tableau 45 : Synthèse des Apports recommandé en Oméga 3.

Au comptoir l'équipe officinale à la possibilité de conseiller des compléments alimentaire pour accompagner le patient. Il est préférable pour tous de les prendre au milieu d'un repas.

Exemple :

- Nutergia : ERGY 3
- Aragan : NEUROPROTECT
- YSONUT : OMEGA 3 EPA, OMEGA 3 DHA et OMEGA 3 Q10.
- PILEJE : gamme OMEGABIANE

2. La L-carnitine

a) Mécanisme d'action

La carnitine est un micronutriment essentiel qui transfère les acides gras à longue chaîne du cytoplasme vers la matrice mitochondriale pour la β -oxydation (125). Elle est également nécessaire à l'efflux mitochondrial des groupes acyles lorsque l'oxydation du substrat dépasse les besoins énergétiques. Une carence en carnitine peut affecter l'oxydation des acides gras libres dans les mitochondries, entraînant l'agrégation des lipides dans le cytoplasme au lieu de les faire entrer dans le cycle de l'acide citrique (production d'énergie mitochondriale). Cette agrégation entraîne un manque d'énergie, une accumulation d'acétyl-coenzyme A dans les mitochondries et une production de cytotoxiques.

Il a été observé que la carnitine peut être efficace pour contrer les conditions pré-inflammatoires et diminuer le stress oxydatif dans des études animales ; elle améliorerait l'état générale lors d'infection à Covid19 (126). La L-carnitine est biosynthétisée à partir des acides aminés lysine et méthionine dans les reins, le foie et le cerveau, selon un processus qui nécessite des vitamines B6, B3, C, de la niacine et du fer (126). Les carences en micronutriments peuvent entraîner de la fatigue en provoquant des troubles nutritionnels et métaboliques.

b) Intérêt

La L-carnitine peut être efficace pour améliorer l'état cognitif et les fonctions physiques chez les personnes âgées, en particulier la fatigue mentale et physique (5). La L-carnitine a également été évaluée pour traiter la fatigue liée à la SEP (87).

La fatigue peut être associée à des irrégularités du métabolisme (125). La carnitine joue un rôle majeur dans le métabolisme des acides gras et son insuffisance va induire des sensations de fatigue ou de lassitude générale.

De plus, plus de 95 % de la carnitine totale du corps se trouve dans les muscles et elle est essentielle au transport des acides gras à longue chaîne à travers la membrane mitochondriale pour la bêta-oxydation et la production d'énergie sous forme d'ATP (127). Une altération de la synthèse, du transport ou du métabolisme de la carnitine peut entraîner des carences précoces ou secondaires.

Il existe un lien entre la carence en carnitine, le dysfonctionnement mitochondrial et la fragilité gériatrique, et la cooccurrence de ces trois troubles suggère un lien mécaniste entre eux (figure 46) (128).

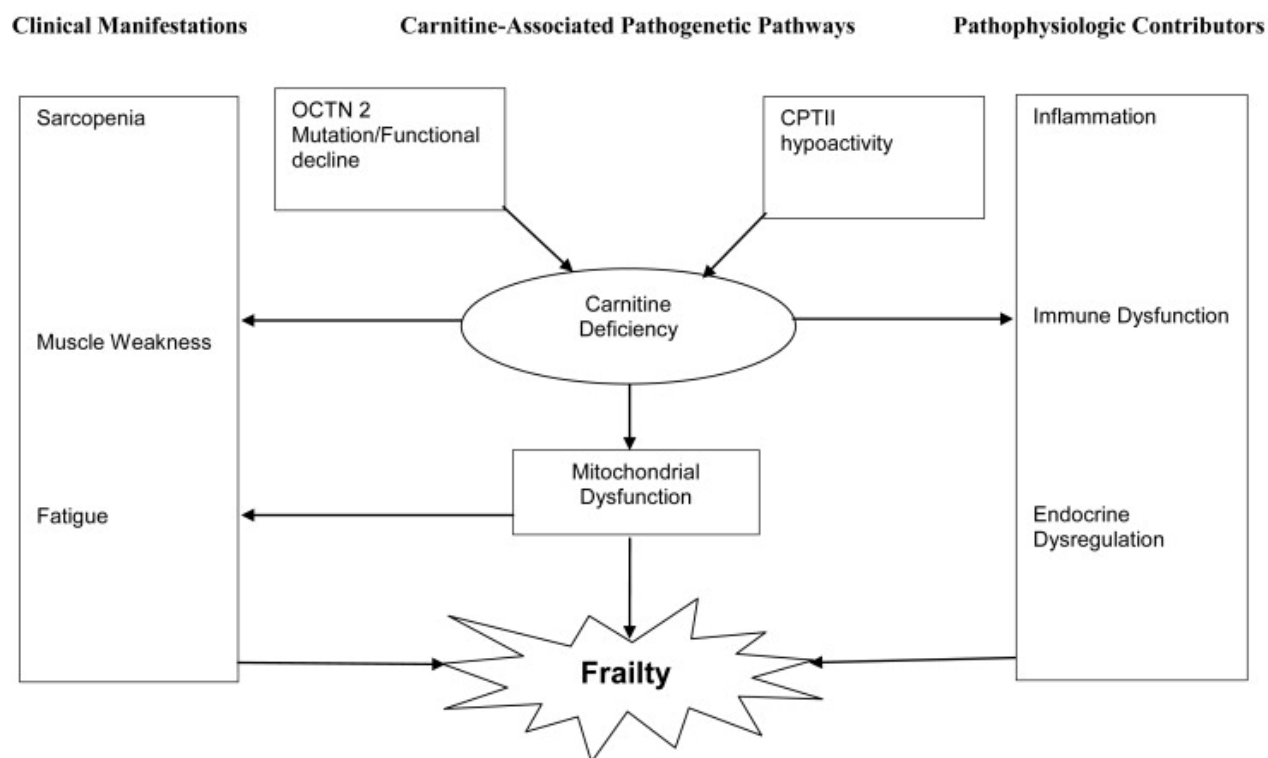


Figure 46 : Relations pathogéniques potentielles entre la carence en carnitine et la fragilité gériatrique (128). [OCTN2 : transporteur de cations organiques 2 ; CPT II : carnitine palmitoyltransférase II].

c) *Conseil au comptoir*

D'après le VIDAL les femmes enceintes, celles qui allaitent, ainsi que les personnes épileptiques doivent s'abstenir de prendre des compléments de carnitine (129). Ses éventuels effets indésirables sont des nausées, des vomissements, des diarrhées et des maux de ventre.

Les doses habituellement proposées sont de 1 à 3 g par jour.

Exemple :

SOLGAR L-CARNITINE 500mg par gélule

EAFIT : PURE L CARNITINE 2g pour 6 gélules

D. AMELIORATION DU SOMMEIL

1. La mélatonine

a) *Mécanisme d'action*

La mélatonine, hormone produite par la glande pinéale, est sécrétée préférentiellement pendant la nuit (130). Ce rythme endogène est généré par les noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus et entraîné par l'alternance jour/nuit. La lumière artificielle selon les conditions d'administration supprime ou décale la sécrétion de mélatonine. Le rôle de la mélatonine est celui d'un synchroniseur endogène des rythmes circadiens, des rythmes de température et de veille-sommeil en particulier. L'administration de mélatonine est capable d'influencer son rythme endogène selon une courbe de réponse de phase. Synthétisée physiologiquement à partir du tryptophane, elle a une structure chimique dérivée de la sérotonine (131).

b) *Précurseur de la Mélatonine : Le tryptophane*

Le tryptophane est un acide aminé essentiel, non seulement un élément constitutif de la synthèse des protéines, mais aussi un précurseur de la biosynthèse de coenzymes et de neuromodulateurs, tels que le NAD/NADP(H), la mélatonine et la sérotonine.

En fait, seule une fraction mineure du pool de Tryptophane est utilisée pour la biosynthèse de la 5-HT comme vu dans la figure 47 (132).

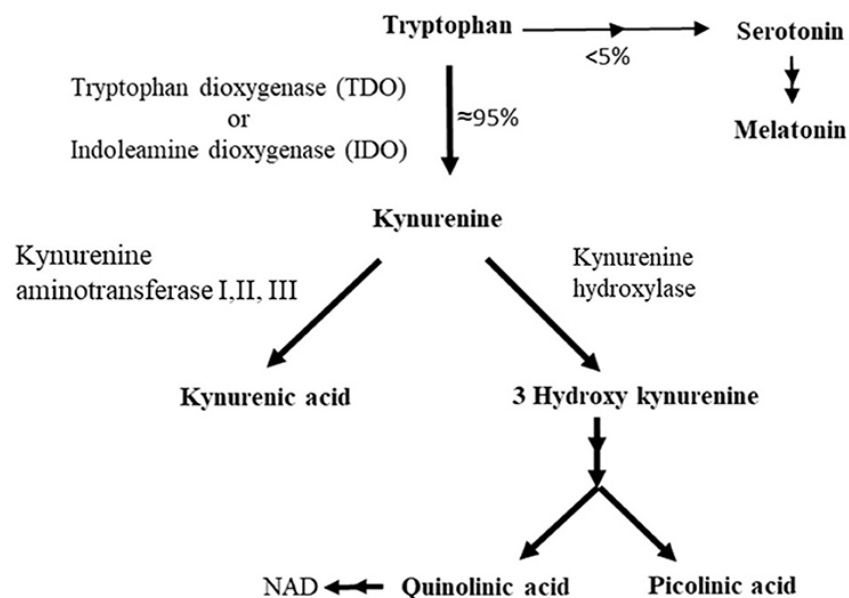


Figure 47 : Principale voie métabolique du tryptophane chez les mammifères (132).

c) *Intérêt*

La supplémentation en tryptophane permet d'apporter un des précurseurs de la mélatonine et ainsi permettre de faciliter sa synthèse et d'augmenter les concentrations en mélatonine pour ainsi faciliter le sommeil et réduire la fatigue chez les patients.

d) Conseil

Le dosage maximum en mélatonine disponible dans un complément alimentaire est de 2 mg. En fonction de l'indication il existe des formes de libération de la mélatonine différente pour agir plus sur l'endormissement que les réveils nocturnes. Il faut la prendre en général 30 minutes avant de se coucher et ne plus utiliser d'écrans après la prise pour éviter sa dégradation et son inefficacité. Dans certains compléments on y ajoute du tryptophane pour favoriser la synthèse endogène de mélatonine.

Exemple :

PILEJE : CHRONOBIANE en libération immédiate (LI), en libération prolongée (LP) et en libération différée (LD).

ARAGAN : SOM-ACTIF réduit le temps d'endormissement grâce à la mélatonine et contribue au sommeil naturel et réparateur grâce à la mélisse. Le magnésium et la vitamine B6 complétant cette formule, permettent de réduire la fatigue mais contribuent aussi au fonctionnement normal du système nerveux.

2. Le Magnésium

a) Mécanisme d'action

Une régulation stricte de l'homéostasie du magnésium est essentielle. Les taux sériques de magnésium dérégulés, en particulier l'hypomagnésémie, sont fréquents (133). Le magnésium est l'un cation intracellulaire et circulant abondant.

Le magnésium joue un rôle important dans de nombreux processus biochimiques et physiologiques (134).

Les besoins physiologiques en Mg sont compris entre 3 et 5 mg/kg de poids corporel. L'Autorité européenne de sécurité des aliments a établi une valeur nutritionnelle de référence de 300 mg pour les femmes et de 350 mg pour les hommes (135).

En raison de la complexité de l'absorption du magnésium, la contribution des différents segments du tube digestif à l'absorption peut varier (136).

b) Intérêt

Les premières manifestations d'une carence en magnésium se manifestent généralement par des altérations neuromusculaires et neuropsychiatriques (79). La carence peut également provoquer des céphalées, des convulsions, de la fatigue, une fatigue généralisée et une asthénie.

Il participe en tant que cofacteur à plus de 600 réactions enzymatiques qui dépendent principalement de l'adénosine triphosphate. Il intervient dans les voies de dégradation des

macronutriments, dans la phosphorylation oxydative , dans la synthèse des protéines et de l'ADN, dans l'excitabilité neuromusculaire (138).

Le tableau clinique de l'hypomagnésémie peut varier d'une présentation asymptomatique à des arythmies potentiellement mortelles. Les manifestations cliniques importantes de l'hypomagnésémie, décrites dans la figure 48 (133) comprennent des symptômes neuromusculaires tels que faiblesse musculaire, tremblements, convulsions et paresthésies ; des anomalies cardiovasculaires telles que torsades de pointes, fibrillation ventriculaire et hypertension ; et des anomalies métaboliques telles qu'hypokaliémie et hypocalcémie.

Système neuromusculaire/nerveux :
Signes positifs de Chvostek et de Trousseau, tremblements, fasciculations, tétanie, céphalées, convulsions, fatigue, fatigue généralisée, asthénie
Cardiovasculaire:
<i>Maladie vasculaire athéroscléreuse/maladie coronarienne</i>
<i>Arythmies</i> : torsades de pointes, allongement du PR, élargissement progressif du QRS et diminution des ondes T
<i>Hypertension</i>
<i>Insuffisance cardiaque congestive</i>
Système endocrinien : <i>altération de l'homéostasie du glucose/complications diabétiques</i>
<i>Ostéoporose</i>
Biochimique/Autres :
Hypokaliémie
Hypocalcémie
Asthme
Néphrolithiase

Figure 48 : Manifestations cliniques de l'hypomagnésémie (133).

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont largement disponibles, sur ordonnance ou en vente libre, et leur utilisation continue d'augmenter. L'hypomagnésémie chez les patients sous IPP peut être sévère et symptomatique (139). Les IPP augmentent le pH transluminal gastro-intestinal. Cela affecte la solubilité intraluminaire du magnésium. Les facteurs importants associés au risque d'hypomagnésémie liée à l'utilisation d'IPP comprennent la durée d'exposition prolongée, la dose, l'utilisation concomitante de diurétiques.

c) Les différents types de Magnésium

(1) Les oxydes de Mg et ses effets indésirables

L'oxyde de magnésium (MgO) est converti en chlorure de magnésium (MgCl_2) dans des conditions acides dans l'estomac comme décrit dans la figure 49 (140). Par la suite, le MgCl_2 est converti en bicarbonate de magnésium $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ par l'hydrogénocarbonate de sodium (NaHCO_3) issu de la sécrétion pancréatique dans le duodénum, et devient finalement du carbonate de magnésium (MgCO_3). Le $\text{Mg}(\text{HCO}_3)_2$ et le MgCO_3 augmentent la pression osmotique du liquide de la lumière intestinale, favorisant ainsi le transfert d'eau vers la lumière intestinale et augmentant la teneur en eau et le volume des selles. De plus, les selles gonflées stimulent la paroi intestinale et l'activité motrice propulsive intestinale ce qui cause des problèmes digestifs chez un certain nombre de patients.

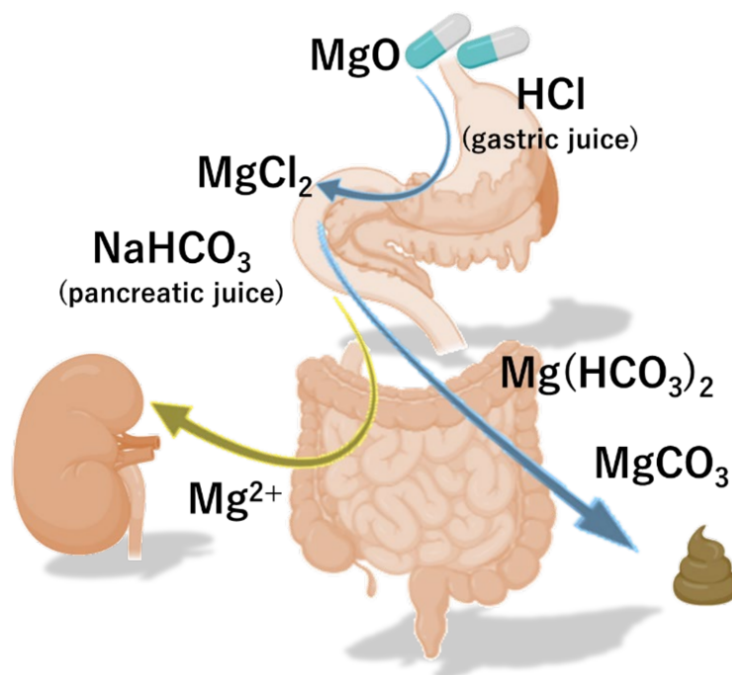


Figure 49 : Pharmacocinétique de l'oxyde de magnésium (140).

(2) Les bisyglinate de Mg

Le bisyglinate de magnésium est constitué de magnésium lié à l'acide aminé glycine. C'est une forme hautement assimilable par l'organisme et, en général, la plus efficace pour la digestion.

(3) Le Mg liposomale

L'introduction de mécanismes d'administration liposomale, dans lesquels les nutriments sont conditionnés dans des liposomes, favorise une l'absorption et la biodisponibilité (141). Le conditionnement liposomale permet de protéger le contenu d'un environnement gastro-intestinal hostile et offre également le potentiel d'une meilleure absorption cellulaire grâce

aux interactions entre la membrane liposomale et la membrane cellulaire. Les liposomes présentent plusieurs avantages supplémentaires en tant que mode d'administration de composés, notamment une stabilité, une biocompatibilité et une flexibilité accrues par rapport aux méthodes conventionnelles.

(4) Le citrate de Mg

Plusieurs études montrent une biodisponibilité plus élevée du citrate de magnésium, un composé organique du magnésium, que de l'oxyde de magnésium, un composé inorganique du magnésium (142). On peut en conclure que le citrate de magnésium, comme d'autres composés organiques du magnésium, pourrait être plus adapté que l'oxyde de magnésium pour optimiser l'apport alimentaire en magnésium, lequel, s'il est trop faible, est associé à un risque accru de développement de plusieurs troubles.

(5) Glycéro phosphate de Mg

Le glycérophosphate de magnésium est composé, de magnésium lié au phosphore. Cette forme est généralement bien tolérée par l'organisme, mais doit être évitée en cas d'insuffisance rénale, qui peut être responsable de cristaux de phospho-ammoniacomagnésium.

d) *Conseils*

Dans le conseil officinal nous privilégierons les sels de magnésium le mieux assimilés et ne donnant pas de troubles digestifs.

Exemple :

SOLGAR : CITRATE DE MAGNESIUM (143) Dosé à 200 mg par comprimé

ALAB : A-LAB MAGNESIUM LIPOSOMAL (144)

BIOCYTE : MAGNESIUM RESCUE contenant du glycéro-phosphate de magnésium

HOLLIS : BISGLYCINATE 100%

E. AMELIORATION DU MICROBIOTE

1. Les prébiotiques

a) *Mécanisme d'action*

La définition d'un prébiotique a été introduite pour la première fois en 1995 : il s'agit d'un composant non digestible de l'organisme (145). Il s'agit d'un ingrédient non digéré par l'organisme humain, résistant à l'acide gastrique, non décomposé par les enzymes des mammifères et non absorbé par le tractus gastro-intestinal.

Les prébiotiques sont fermentés par la flore intestinale et stimulent sélectivement un certain nombre de bactéries présentes dans le côlon, modifiant ainsi leur croissance et leur activité pour un effet bénéfique sur l'hôte. En général, dans l'intestin humain, l'absence d'enzymes hydrolysant les liaisons polymères des prébiotiques leur permet de rester dans le tractus gastro-intestinal et de résister à la digestion dans l'intestin grêle.

Le corps humain transporte ensuite ces prébiotiques intacts vers le gros intestin, où ils sont dégradés par la flore intestinale et fermentés sélectivement pour produire certains métabolites secondaires, absorbés par l'épithélium intestinal ou transportés vers le foie par la veine porte. Ces derniers peuvent avoir des effets bénéfiques sur les processus physiologiques de l'hôte, tels que la régulation de l'immunité, la résistance aux agents pathogènes, l'amélioration de la fonction de barrière intestinale, l'augmentation de l'absorption des minéraux et la diminution des taux de lipides sanguins (figure 45)(145).

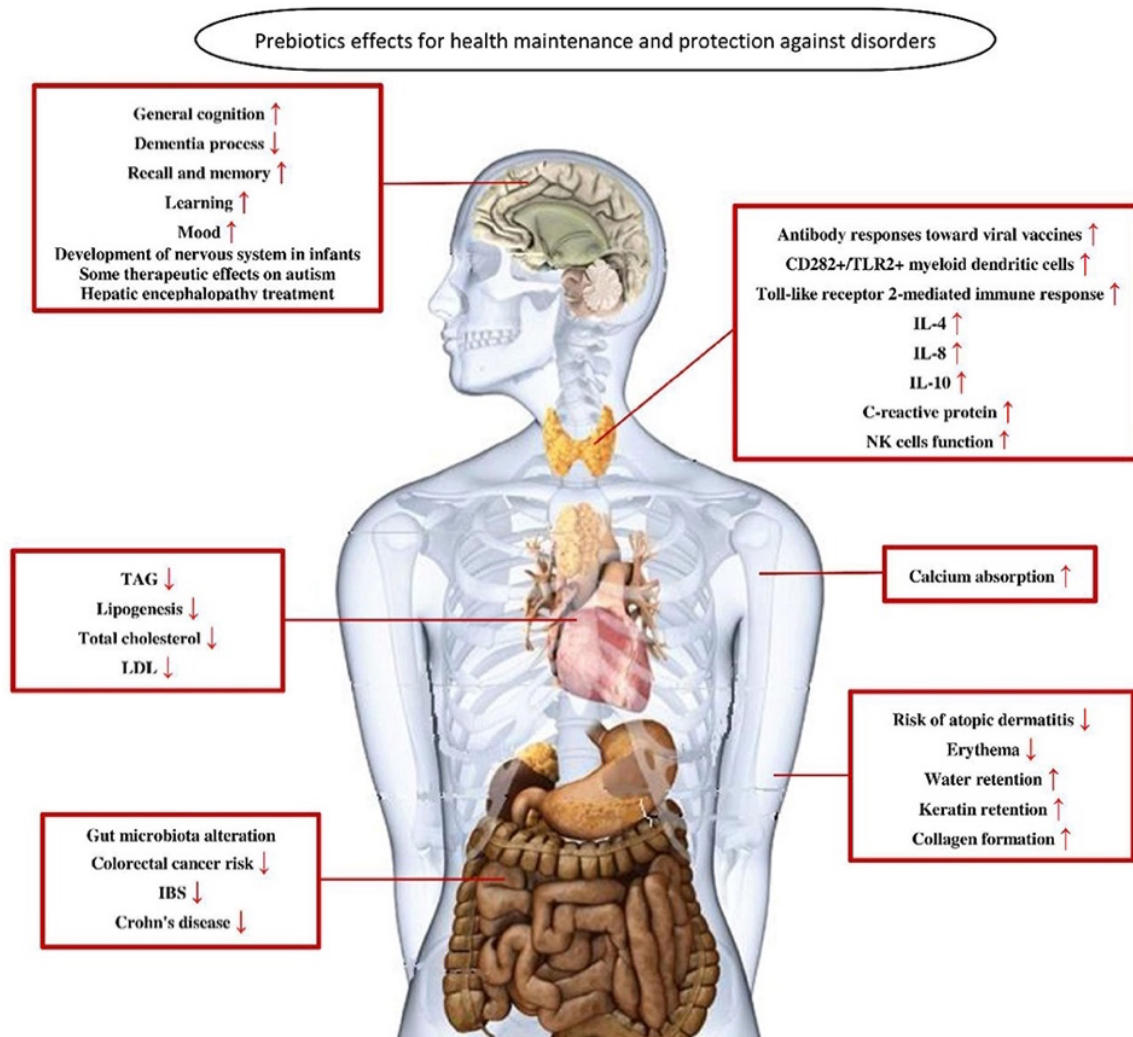


Figure 45 : Le rôle des prébiotiques dans le maintien de la santé et la prévention des troubles (145). TAG, triacylglycérol ; LDL, lipoprotéine de basse densité ; SCI, syndrome du côlon irritable ; IL-, interleukine.

On retrouve les prébiotiques dans les légumineuses, les fruits et les légumes, comme le blé, l'avoine, l'orge, les haricots blancs, les haricots noirs, les lentilles, les haricots rouges, les pois chiches, les tomates, les oignons, l'ail, la chicorée, les légumes verts, les poireaux, les échalotes, les asperges, les épinards, les topinambours, les bananes et les baies sont riches en fibres prébiotiques (146).

Généralement, les agents prébiotiques bénéfiques sont classés comme :

- Polyols
 - Lactulose
 - Xylitol
 - Sorbitol
 - Mannitol
 - Lactiol
- Oligosaccharides
 - FOS (fructo-oligosaccharides)
 - GOS (Galacto-oligosaccharides)
 - XOS. (Xylo-oligosaccharides)
 - Inulines
- Fibres solubles
 - Cellulose
 - Dextrines
 - Pectines

2. [Les probiotiques](#)

a) *Mécanisme d'action*

Les probiotiques regroupent de nombreux types de bactéries. Il est donc important de rappeler qu'ils sont décrits par leur genre, leur espèce et leur souche (147).

Prenons l'exemple d'un probiotique : *Lactobacillus rhamnosus GG*

- *Lactobacillus* désigne le genre
- *Rhamnosus* désigne l'espèce
- *GG* désigne la souche

Ces trois éléments sont nécessaires à l'identification d'un probiotique. Le nom complet permet au lecteur de relier la souche spécifique aux études décrivant les bénéfices pour la santé et les évaluations de sécurité. Les étiquettes des produits doivent également contenir des informations sur l'activité du produit. Celle-ci est généralement exprimée en « unités formant

colonie » (UFC), une unité basée sur la culture et le comptage du nombre de microbes vivants capables de former une colonie sur une plaque de gélose.

Des études ont constaté une corrélation positive entre la prise de suppléments probiotiques et une réduction de la fatigue, des symptômes ou des perceptions de fatigue (148). Les résultats suggèrent que les probiotiques, et plus particulièrement un probiotique multi-souches à une dose minimale de 15 milliards d'UFC par jour pendant au moins 28 jours, pourraient contribuer à réduire la fatigue perçue ou réelle.

b) Intérêt

Les micronutriments, à savoir les vitamines et les minéraux, sont nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme humain (149). Leurs carences peuvent avoir des conséquences graves sur la santé à court et à long terme. Parmi les causes sous-jacentes, un apport alimentaire réduit et/ou une mauvaise absorption dans le tractus gastro-intestinal joue certainement un rôle clé dans la diminution de leur biodisponibilité. Comme discuté dans le paragraphe rôle du microbiote, le microbiome intestinal est un facteur clé dans l'installation de la fatigue. Les micro-organismes commensaux peuvent en effet réguler les niveaux de micronutriments, à la fois en intervenant dans les processus de biosynthèse et en modulant leur absorption (figure 43)(149).

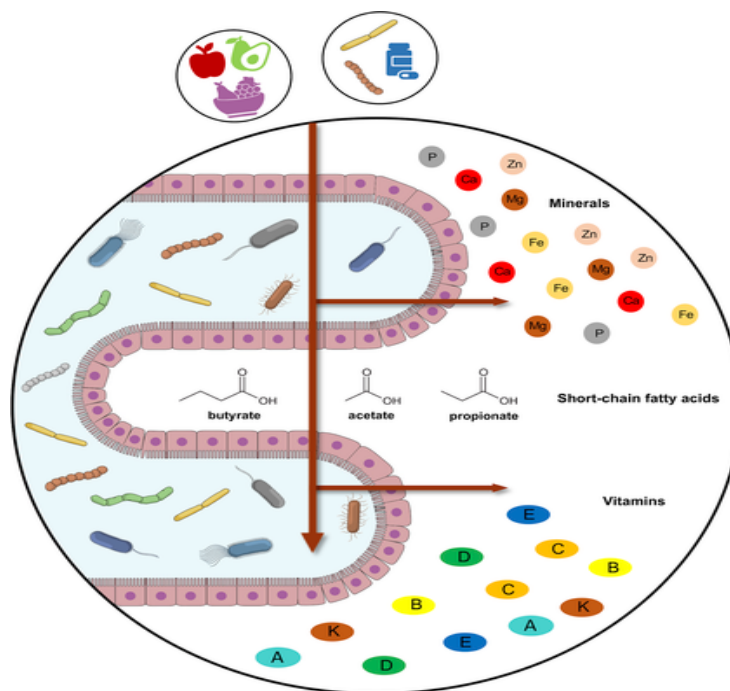


Figure 43 : Échanges de micronutriments entre le microbiome intestinal et l'hôte (149). Les micronutriments et le microbiome intestinal interagissent selon un axe bidirectionnel.

Les activités enzymatiques des probiotiques dans la lumière intestinale peuvent jouer un rôle dans leurs effets biologiques (150). Les lactobacilles et les bifidobactéries présentent plus de 20 activités enzymatiques différentes comme vu dans la figure 44 (150).

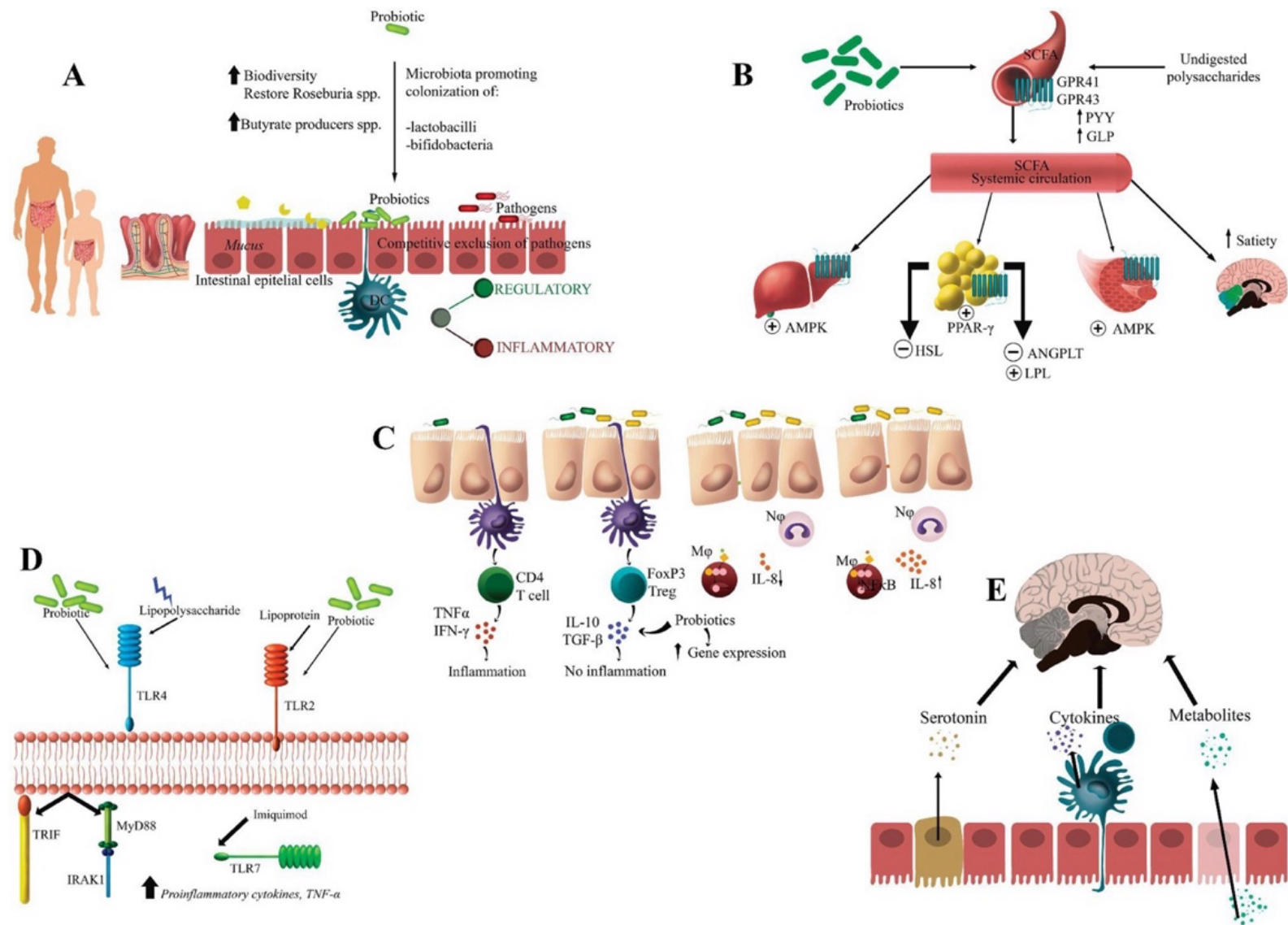


Figure 44 : Mécanismes d'action des probiotiques (150).

- A : Colonisation et normalisation des communautés microbiennes intestinales perturbées chez les enfants et les adultes et exclusion compétitive des agents pathogènes et production de bactériocines
- B : activité enzymatique et production d'acides gras volatils
- C : adhésion cellulaire, antagonisme cellulaire et production de mucine
- D : modulation du système immunitaire
- E : interaction avec l'axe cerveau-intestin.

AMPK , AMP kinase ; ANGPTL, angiopoïétine-like ; DC, cellule dendritique ; FoxP3, forkhead box P3 ; GLP, peptide de type glucagon ; GPR, récepteur couplé aux protéines G ; HSL, lipase hormono-sensible ; IFN, interféron ; IRAK1 , IL-1 receptor-associated kinase 1 ; LPL, lipoprotéine lipase ; MyD88 , réponse primaire de différenciation myéloïde 88 ; NF-κB, facteur de transcription nucléaire κB ; PPAR-γ, récepteur activé par les proliférateurs de peroxyssomes-γ ; PYY, polypeptide YY ; TGF , facteur de croissance transformant ; TLR , récepteur de type Toll ; TRIF , interféron-β induisant un adaptateur contenant un domaine TIR.

Les probiotiques qui contrôlent le fonctionnement ou les actions du SNC, coordonné par l'axe intestin-cerveau (AIC), via des voies neuronales, humorales et métaboliques, pour améliorer l'activité gastro-intestinale et exercer une action antidépressive et anxiolytique, sont appelés psycho biotiques (127).

Les symptômes gastro-intestinaux et les symptômes du côlon irritable ont été associés au syndrome de fatigue chronique (151), comme discuté paragraphe La fatigue chronique/ encéphalomyélite myalgique.

L'utilisation de probiotiques dans le sport a augmenté ces dernières années en mettant l'accent sur l'atténuation des symptômes des voies respiratoires supérieures (URS) et gastro-intestinaux (GI) généralement présents chez les athlètes d'endurance (152).

Les résultats d'études suggèrent que les probiotiques multi-souches pourraient avoir un impact positif sur la prise en charge de l'IRC chez les patients atteints d'un cancer colorectal (153). Cependant, le nombre limité d'études et leur focalisation sur un type de cancer spécifique incitent à la prudence quant à la généralisation de ces résultats. Cette revue met également en évidence d'importantes lacunes dans la littérature existante, notamment la nécessité de poursuivre les recherches sur d'autres modificateurs du microbiome et leur efficacité dans le traitement de l'IRC. Face à l'évolution constante de la métabolomique nutritionnelle, des études ciblées sont essentielles pour clarifier les mécanismes d'action spécifiques, la sélection des souches probiotiques les plus efficaces et les

plus sûres et leurs combinaisons, les implications cliniques et la faisabilité de l'intégration des modificateurs du microbiome dans les plans de soins complets contre le cancer.

c) Conseil au comptoir

Les probiotiques sont à prendre à distance de repas chauds de préférence et à distance d'antibiotiques. Leurs compositions vont induire une indication spécifique sur le transit comme une diminution ou augmentation du péristaltisme.

PILEJE :

- Lactichoc®(154) est un complément alimentaire à base de 8 souches probiotiques dosées à 80 milliards par jour pour 2 gélules par jours pour 10 jours à prendre avant un repas.
 - *Bifidobacterium lactis* LA304 ;
 - *Bifidobacterium bifidum* LA803
 - *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* LA804
 - *Bifidobacterium breve* LA805
 - *Lactobacillus acidophilus* LA201
 - *Lactocaseibacillus rhamnosus* LA801
 - *Lactobacillus gasseri* LA806
 - *Lactobacillus acidophilus* LA807
- Lactibiane Référence® (155) est un complément alimentaire à base de 4 souches probiotiques dosées à 10 milliards par gélules à prendre sur un mois à prendre avant un repas.
 - *Bifidobacterium longum* LA101
 - *Lactobacillus helveticus* LA102
 - *Lactococcus lactis* LA103
 - *Streptococcus thermophilus* LA104

ARAGAN :

- BIOTIC P7 ENTÉRO® (156) est une solution qui contribue à l'équilibre de la flore intestinale chez l'adulte en associant 7 souches microbiotiques dosées à 12 milliards d'UFC*. 1 gélule par jour à prendre de préférence au cours d'un repas, pendant 30 jours. Il est également possible d'ouvrir la gélule et de verser le contenu dans un verre d'eau. À partir de 6 ans.
 - *Lactobacillus paracasei* HA-196
 - *Lactobacillus rhamnosus* GG
 - *Bifidobacterium breve* HA-129
 - *Lactobacillus plantarum* R1012
 - *Lactobacillus helveticus* R0052
 - *Streptococcus thermophilus* HA-110

- *Bifidobacterium animalis ssp. Lactis* LAFTI B94
- BIOTIC P3® STRESS (157) est une solution probiotique qui contribue au fonctionnement normal du système nerveux, à la réduction de la fatigue et au maintien des fonctions psychologiques grâce au magnésium en associant 3 souches microbiotiques (*Bifidobacterium bifidum* R0071, *Lactobacillus helveticus* R0052, *Bifidobacterium longum* R0175) dosées à 6 milliards d'UFC*.
-
- Conseils d'utilisation
 - En phase d'attaque : 4 gélules par jour en 2 prises, à prendre de préférence pendant les repas pendant 10 jours.
 - En phase d'entretien : 2 gélules par jour en 1 seule prise, à prendre de préférence pendant un repas pendant 20 jours.

YSONUT :

- PROBIOVANCE D10 (158) dosé à 10 Milliards UFC. À prendre en dehors des repas et à avaler avec un verre d'eau, 1 gélule par jour (matin de préférence).
 - *Saccharomyces Boulardii*
 - *Bifidobacterium animalis lactis*BB12®
 - *Lactobacillus Acidophilus* LA5®
- INULIVANCE (159) fibres prébiotiques pour le confort intestinal. A répartir pendant la journée, à consommer avant ou après un repas sans distinction.
 - Inuline, extrait de fleur de camomille romaine (*Chamaemelum nobile* (L.) All), extrait de feuilles de mélisse (*Lamiaceae melissa officinalis* L.), hydrolysate de protéines de riz, maltodextrine.
 - Adultes et enfants de plus de 12 ans : de 2 à 6 cuillères-doses par jour, soit 3g à 9g d'inuline,
 - Enfants de 3 à 11 ans : 2 cuillères-doses par jour,
 - Mode de préparation : verser 2 cuillères-doses rases dans 100 ml d'eau. Mélanger jusqu'à totale dissolution et consommer en suivant. Consommer au mieux dans les deux mois qui suivent l'ouverture, et à conserver bien fermé et dans un endroit sec, à l'abri d'humidité.

3. La Glutamine

a) *Mécanismes d'action et intérêt*

La glutamine est un acide aminé essentiel largement utilisé en nutrition sportive, notamment pour son rôle immunomodulateur (160). Cependant, la glutamine joue plusieurs autres fonctions biologiques, telles que la prolifération cellulaire, la production d'énergie, la glycogénèse, la régulation de l'ammoniac et le maintien de l'équilibre acido-basique, entre autres, lui attribuant notamment un rôle antifatique.

La glutamine pourrait retarder la fatigue par plusieurs mécanismes (figure 53) : c'est l'un des acides aminés glycogéniques les plus abondants chez l'homme et l'animal, exerçant une influence significative sur l'anaplérose du cycle de Krebs et la gluconéogenèse par l'activation de la glycogène synthase, la glutamine est considérée comme un stimulateur direct de la synthèse du glycogène, cet acide aminé est le principal transporteur d'ammoniac non toxique, évitant l'accumulation de ce métabolite. La glutamine est également liée à l'atténuation des lésions musculaires et est considérée comme un antioxydant indirect via la stimulation de la synthèse du glutathion.

Malgré le potentiel de la glutamine à atténuer certaines causes de fatigue, les effets de cette supplémentation en acides aminés sur les marqueurs de fatigue et la performance physique ne sont pas encore complètement élucidés.

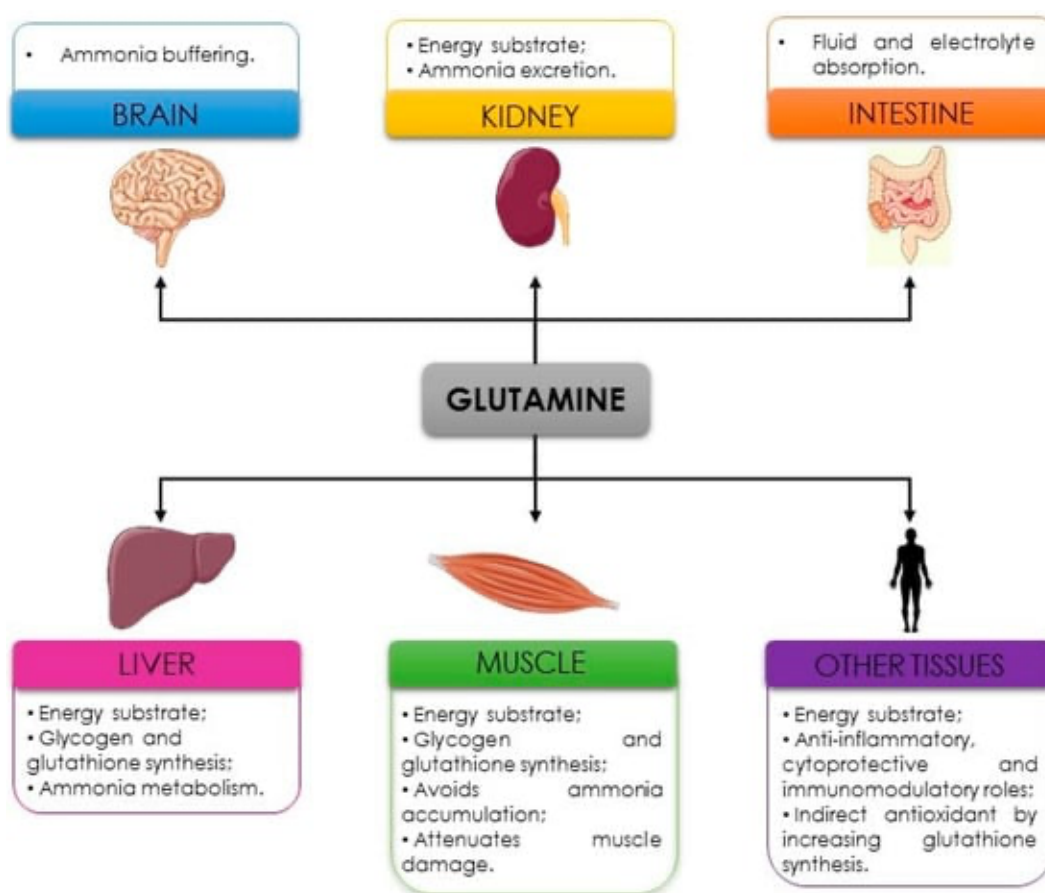


Figure 53 : Propriétés anti-fatigue de la glutamine (160).

La fonction de barrière intestinale repose sur l'équilibre, d'une part, entre la prolifération et l'apoptose des cellules épithéliales intestinales (entérocytes) et, d'autre part, entre la synthèse protéique et la protéolyse mais également sur le maintien de la fonctionnalité des jonctions entre les entérocytes, dites jonctions serrées (161). La glutamine stimule la prolifération *in vitro* et *in vivo* des entérocytes et au contraire diminue leur apoptose.

b) Conseils au comptoir

La glutamine peut être prise à toute heure de la journée. Pour optimiser son efficacité, on peut opter pour une utilisation au réveil. À ce moment, les réserves d'acides aminés sont en baisse, car le corps est resté longtemps sans être alimenté.

Exemple :

Pileje : PERMEALINE

YSONUT : GLUTAVANCE

ARAGAN : GLUTAPROTECT

F. AMELIORATION de la transmission neuronale

Les neurotransmetteurs centraux en particulier la 5-HT, la DA et la NA, jouent un rôle important lors de l'exercice physique et de la fatigue (162). La 5-HT produit un effet négatif, tandis que le méthylphénidate, un activateur de la libération de la DA et un inhibiteur de la recapture, produit un effet positif sur la performance physique.

1. Dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur modulateur appelé catécholamine en raison de sa composition chimique. La dopamine est la catécholamine la plus courante dans le SNC et est un précurseur des deux autres catécholamines, la noradrénaline et l'épinéphrine (163). Dans le SNC, la dopamine est synthétisée dans deux régions cérébrales sous-corticales. Le précurseur de la Dopamine **la Tyrosine** est retrouvé dans les compléments alimentaire.

2. Sérotonine

Les manipulations pharmacologiques de l'activité de la sérotonine (5-HT) dans le SNC ont induit des modifications des performances physiques, ce qui étaye la théorie de la participation de ce neurotransmetteur aux mécanismes centraux de la fatigue (164).

Le tryptophane le précurseur de la sérotonine et de la kynurénine, est un acide aminé essentiel qui produit des changements intenses d'humeur et de fatigue (figure 54) (165).

Chez les mammifères, comme seulement 5 % environ du tryptophane est catabolisé par la voie de la sérotonine, la grande majorité du tryptophane est métabolisée par la voie de la kynurénine, voie précurseur de la synthèse de l'acide kynurénique, une molécule neuro-inhibitrice, et de l'acide quinolinique, une molécule neurotoxique.

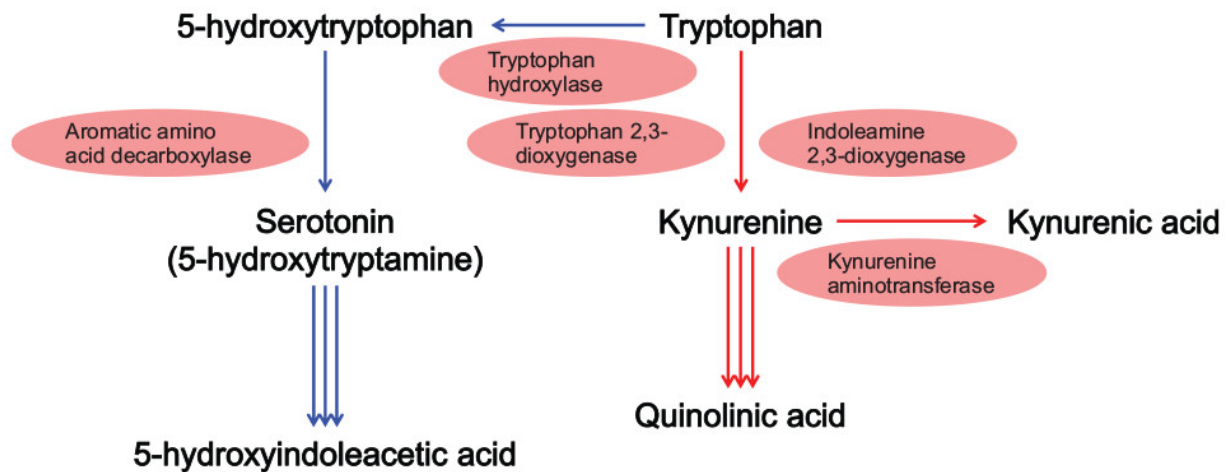


Figure 54 : La voie neuroactive du tryptophane et ses métabolites (165)

a) *Conseils au comptoir*

Il existe uniquement des compléments alimentaires avec de la tyrosine et tryptophane pour donner un coup de boost à l'organisme.

Exemple :

NHCO : L-THYROSINE

PILEJE : DYNABIANE Start ou UNIBIANE Tyrosine

NUTERGIA : ERGYSTRESS seren (tryptophane)

G. AMELIORATION DE LA PRODUCTION D'ÉNERGIE

1. Le Co-enzyme Q10

a) *Mécanisme d'action CoQ10*

Outre sa fonction principale dans les mitochondries en tant qu'élément clé du transport d'électrons, la coenzyme Q 10 (CoQ 10) a été décrite comme ayant de multiples fonctions, telles qu'une action oxydante dans la génération de signaux et le contrôle de la structure membranaire et du statut redox cellulaire et phospholipidique (166). Parmi celles-ci, la fonction la plus pertinente et la plus fréquemment étudiée est le puissant pouvoir antioxydant de ses formes redox co-existant.

L'effet de la supplémentation en CoQ 10 est sa capacité à réduire le stress oxydatif, d'où ses implications cliniques dans le traitement des maladies chroniques, en particulier les maladies cardiovasculaires, les maladies rénales, la bronchopneumopathie chronique obstructive, la stéatose hépatique non alcoolique et les maladies neurodégénératives.

Cependant, il est crucial de parvenir à un consensus sur la dose optimale et l'utilisation de différentes formulations, allant de l'ubiquinol ou de l'ubiquinone Ubisol-Q 10 ou Qter[®] à de nouveaux analogues comme MitoQ, avant de pouvoir tirer des conclusions claires sur son utilisation clinique. De plus, des efforts importants doivent être déployés pour démontrer ses effets bénéfiques lors d'essais cliniques, afin de rendre rationnelle l'utilisation de la CoQ 10 en pratique clinique.

Plusieurs études cliniques ont suggéré que la fatigue pouvait être réduite par une supplémentation en antioxydants (167).

Le CoQ 10 a une biodisponibilité orale très faible et variable, dépendant de nombreux facteurs tels que la dose d'administration, le type de formulation, la méthode de libération et le mode d'administration (par exemple, avant, pendant ou après les repas)(168). En effet, si elle est absorbée, la CoQ 10 arrive dans la lumière intestinale avec le cholestérol exogène, puis est absorbée par les micelles mixtes, avec les graisses du repas, la bile et les sécrétions pancréatiques, qui facilitent sa solubilisation et l'entrée dans les entérocytes via la « diffusion passive simple facilitée » (« passive » car la consommation d'énergie n'est pas requise et « facilitée » car un transporteur lipidique, généralement une graisse monoglycéride, rend possible le transport intestinal). La CoQ 10, incorporée dans les chylomicrons des entérocytes, atteint ensuite le sang par le système lymphatique. Depuis la circulation sanguine, la CoQ 10 est distribuée aux tissus périphériques et au foie, où elle est partiellement réexcrétée dans la bile et éliminée avec les selles (Figure 55)(168). Le principal facteur limitant de la faible biodisponibilité de la CoQ 10 est sa faible solubilité dans les fluides gastro-intestinaux.

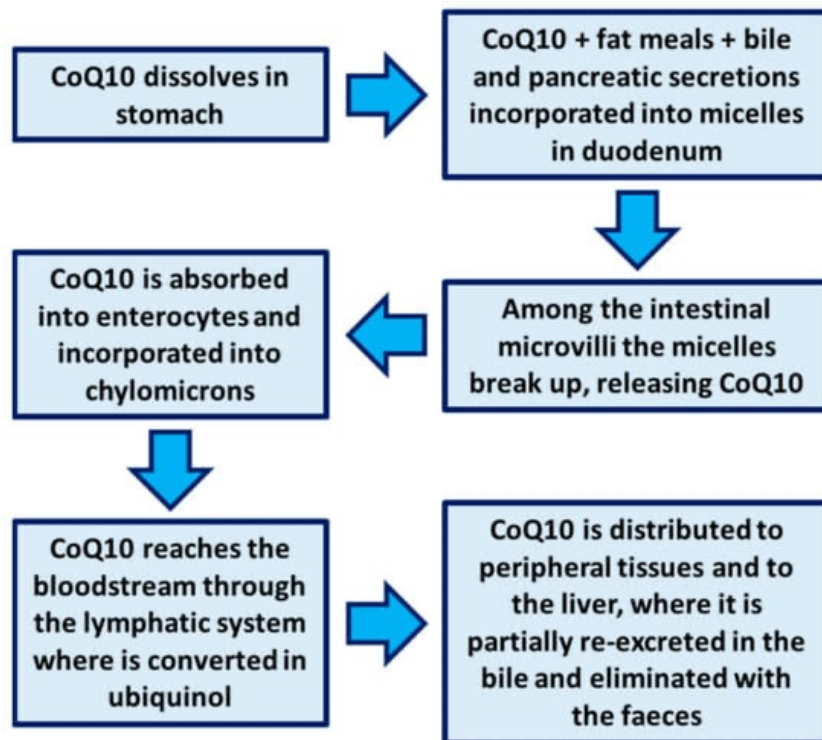


Figure 55 : Biodisponibilité du coenzyme Q 10 (168).

2. LE PQQ

a) *Mécanisme d'action du PQQ*

Par ses effets métaboliques et biochimiques de la pyrroloquinoléine quinone (PQQ) sur l'inflammation et le dysfonctionnement mitochondrial, il pourrait y avoir des bénéfices pour la santé (Figure 56) (169).

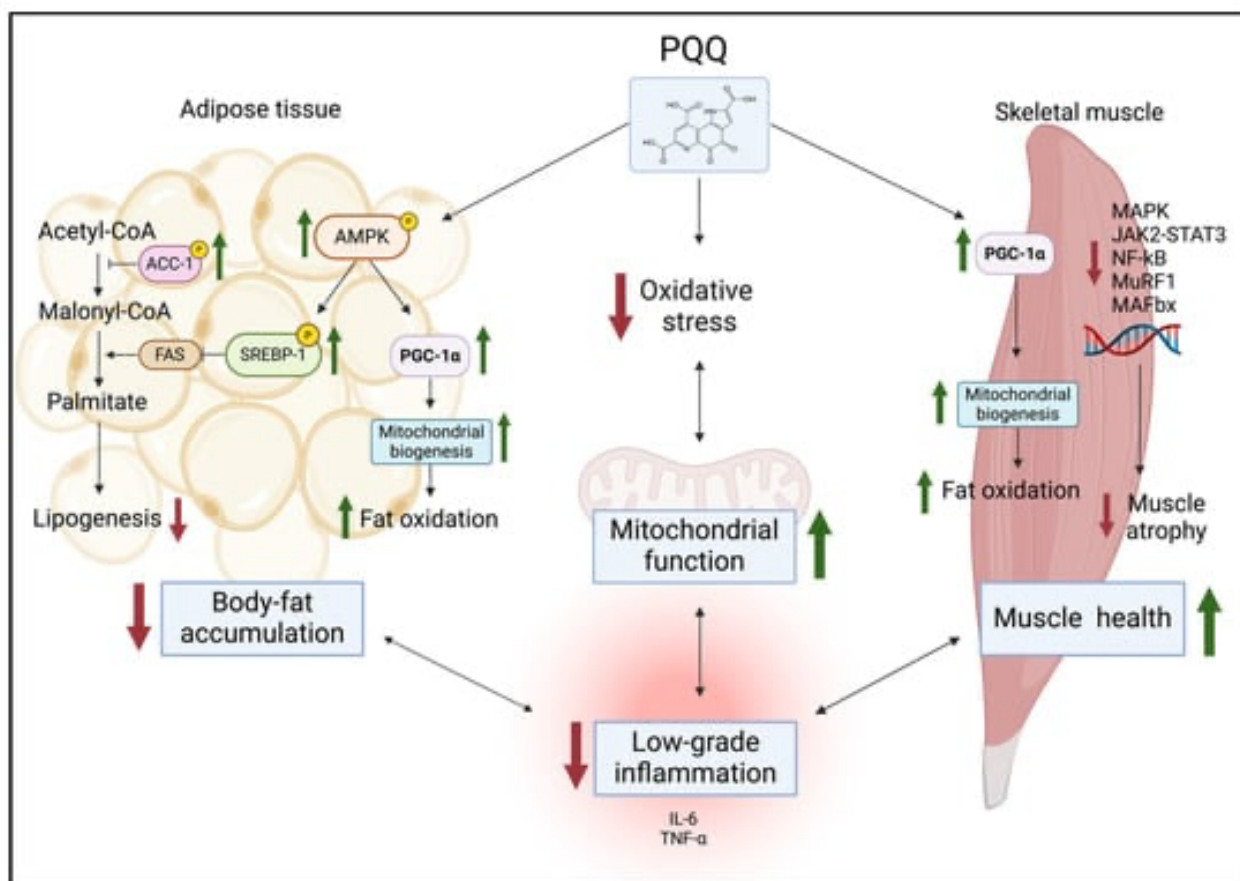


Figure 56 : Représentation des principales voies impliquées dans les multiples effets de la PQQ sur le métabolisme adipeux, la santé musculaire et la fonction mitochondriale (169).

Par l'intermédiaire d'expositions nutritives et environnementales, la PQQ affecte des processus biologiques essentiels, influençant la mitochondriogenèse, la reproduction, la croissance et le vieillissement (170). De nombreuses données, issues d'organismes allant des champignons aux mammifères, indiquent que l'absence de PQQ dans les sources nutritives produit un large éventail d'anomalies. De plus, en tant que nutraceutique, la PQQ atténue des affections cliniquement pertinentes telles que l'ischémie, l'inflammation et la lipotoxicité, et possède également des propriétés nootropes. À cet égard, les gènes essentiels au métabolisme des acides gras et à la fonction mitochondriale sont particulièrement ciblés par la PQQ.

Bien que la CoQ10 associée au NADH ou au sélénium, le NADH, la L-carnitine, le GAA et l'oxaloacétate aient montré une réduction significative de la fatigue, des incohérences dans les données des participants et des limites méthodologiques étaient évidentes dans la plupart des études chez les patients atteints d'EM/SFC (171).

b) Conseils au comptoir

Pour la prise du CoQ10 de préférence au cours d'un repas contenant des graisses, avec un grand verre d'eau.

SOLGAR : 120mg de CoQ10 60 mg

GRANION : 120mg de Coenzyme Q10

ARAGAN : ERGYCELL cell contenant du PQQ

H. AMELIORATION DE L'APPORT DE VITAMINES ET MINERAUX

Les vitamines, bien qu'elles n'étaient aucune valeur énergétique, entrent en jeu dans de nombreux processus physiologiques (172). À l'exception des vitamines D et K, notre organisme est incapable de les fabriquer. De ce fait, l'alimentation joue un rôle primordial.

Il existe deux grands types de vitamines :

- Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) sont distribuées au niveau du tissu adipeux (D, E) ou, en quantités importantes, dans le foie (A) ; elles peuvent donc s'accumuler dans l'organisme et entraîner un risque en cas de surdosage.
- Les vitamines hydrosolubles des groupes B (B1, B2, B3 ou PP, B5, B6, B8, B9 et B12) et C peuvent être stockées, mais les risques de surdosage sont moindres car elles sont éliminées dans les urines.

1. Vitamine D

a) Mécanisme d'action

La vitamine D est une vitamine liposoluble. Son métabolisme est présenté dans la figure 57 (173). Peu d'aliments contiennent naturellement de la vitamine D (poissons gras, tels que les sardines, le hareng, le thon, le maquereau, le saumon et l'huile de foie de morue, jaunes d'œufs, champignons shiitake, foie ou abats), de sorte que la synthèse dermique après rayonnement ultraviolet B (UVB) reste la principale voie d'obtention de la vitamine D, représentant 90 % de la reconstitution de la vitamine D.

Le cholécalciférol (vitamine D3) est d'origine animale et l'ergocalciférol (vitamine D2) est d'origine végétale. Le précurseur de type cholestérol le 7DHC (7-déhydrocholestérol) dans les cellules épidermiques de la peau peut être converti après un rayonnement UVB (longueur d'onde 290-315 nm) en pré-vitamine D, qui s'isomériser également en vitamine D3. Les vitamines D3 et D2 sont toutes deux biologiquement inactives. Elles nécessitent une conversion enzymatique supplémentaire en leurs formes actives. Tout d'abord, il subit une 25-hydroxylation dans le foie en 25(OH)D (calcidiol), la principale forme circulante de vitamine D,

avec une demi-vie de 2 à 3 semaines. Ensuite, il est converti dans les reins par 1-alpha-hydroxylation en sa forme la plus active, 1,25(OH)₂D (calcitriol), avec une demi-vie de 4 à 6 h. Ce processus est piloté par l'hormone parathyroïdienne (PTH) et d'autres médiateurs, notamment l'hypophosphatémie et l'hormone de croissance. Il fonctionne par l'intermédiaire d'un récepteur de la vitamine D (VDR) qui est universellement exprimé dans les cellules nucléées. Son rôle biologique le plus important est de favoriser la différenciation des entérocytes et l'absorption intestinale du calcium, facilitant ainsi l'homéostasie calcique.

Cependant, une carence en vitamine D peut entraîner une insuffisance de 25(OH)D circulante, ce qui diminue la synthèse de 1,25(OH)₂D et l'absorption du calcium, augmentant ainsi les taux de PTH. Les nutritionnistes se concentrent sur les taux plasmatiques de 25(OH)D et de PTH pour évaluer cliniquement la vitamine D. De plus, comme les VDR sont présents non seulement dans l'intestin grêle, mais aussi dans le côlon, les ostéoblastes, les lymphocytes T et B activés, les cellules mononucléaires, les cellules bêta des îlots pancréatiques et les principaux organes, tels que le cerveau, le cœur, la peau, les gonades, la prostate et les seins, des effets extra-squelettiques coexistant d'une carence en vitamine D sont à prévoir.

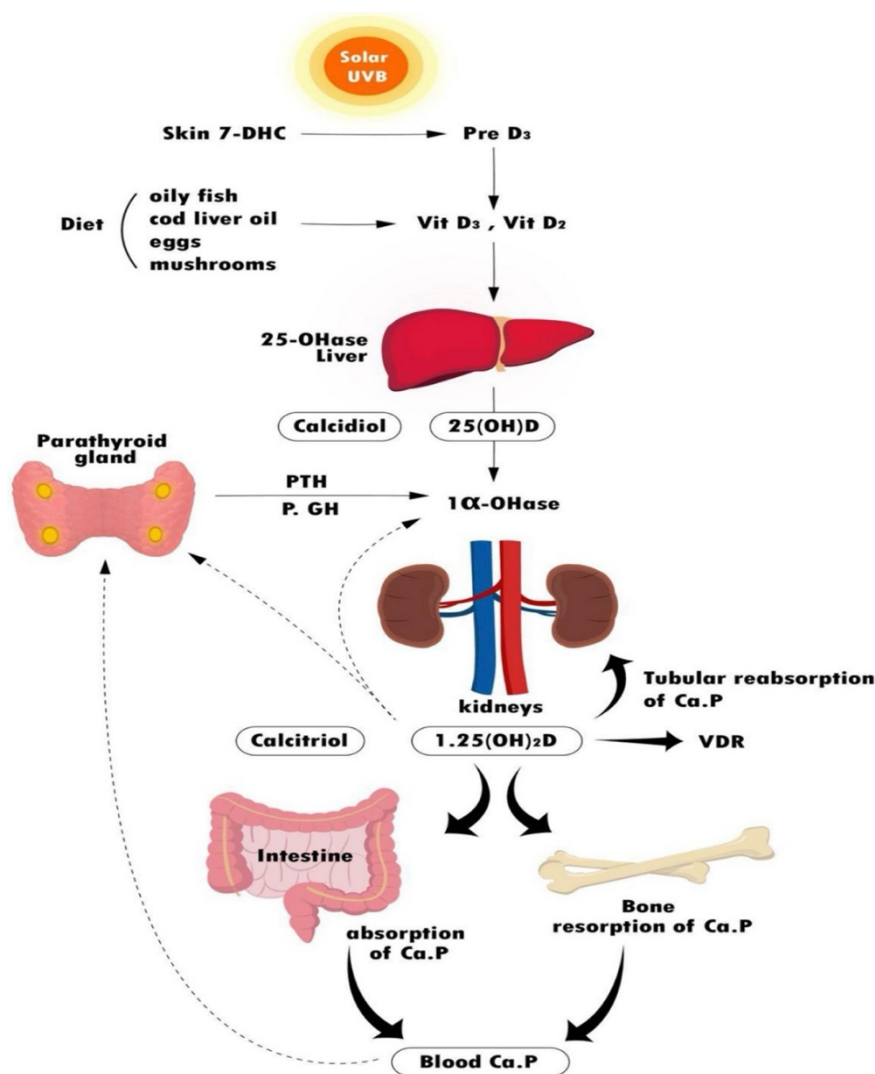


Figure 57 : Métabolisme de la vitamine D (173).

b) Intérêt

La vitamine D a toujours été associée au métabolisme osseux. Cependant, au fil des ans, de plus en plus de preuves ont émergé indiquant son implication dans divers processus physiologiques susceptibles d'influencer l'apparition de nombreuses pathologies (maladies cardiovasculaires et neurodégénératives, maladies rhumatologiques, fertilité, cancer, diabète ou fatigue) (figure 58)(174).

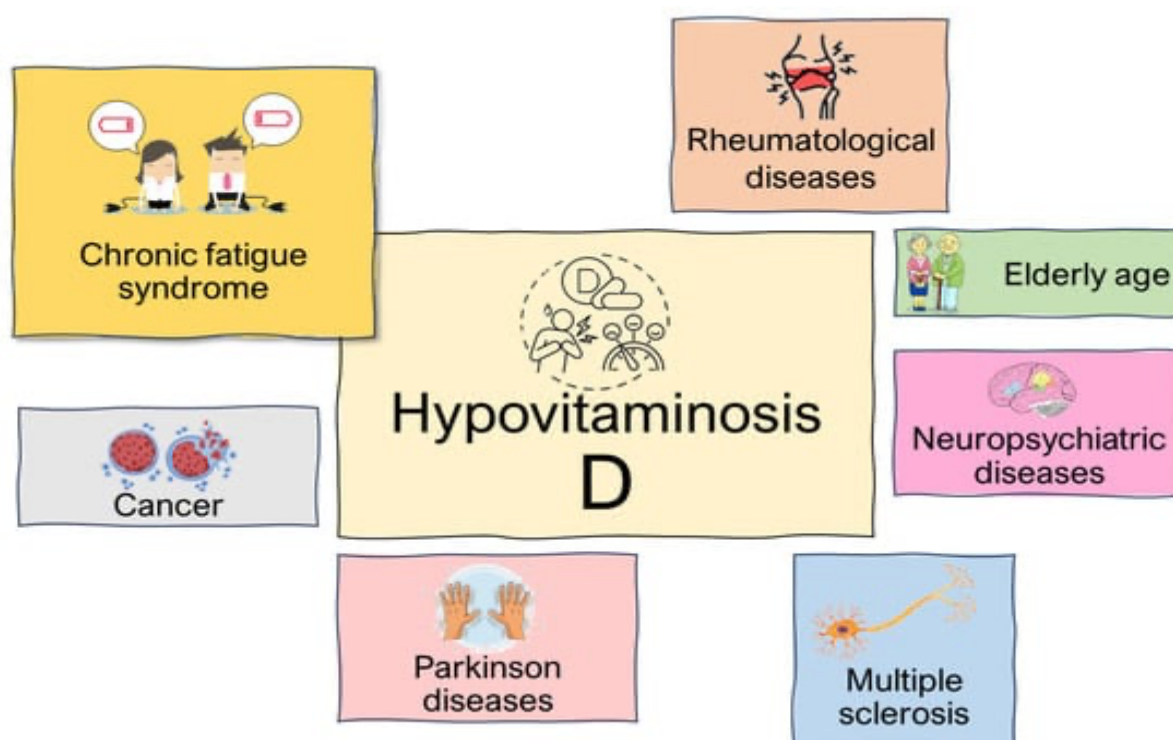


Figure 58 : Conditions physiopathologiques affectées par l'hypovitaminose D (174).

La physiopathologie sous-jacente à la relation entre la fatigue et les phénomènes régulateurs exercés par la vitamine D est assez complexe et concerne à la fois les phénomènes liés à la réduction du stress oxydatif et de l'inflammation et les effets neurobiologiques associés à la fois aux facteurs de croissance et aux neurotransmetteurs (Figure 59) (174).

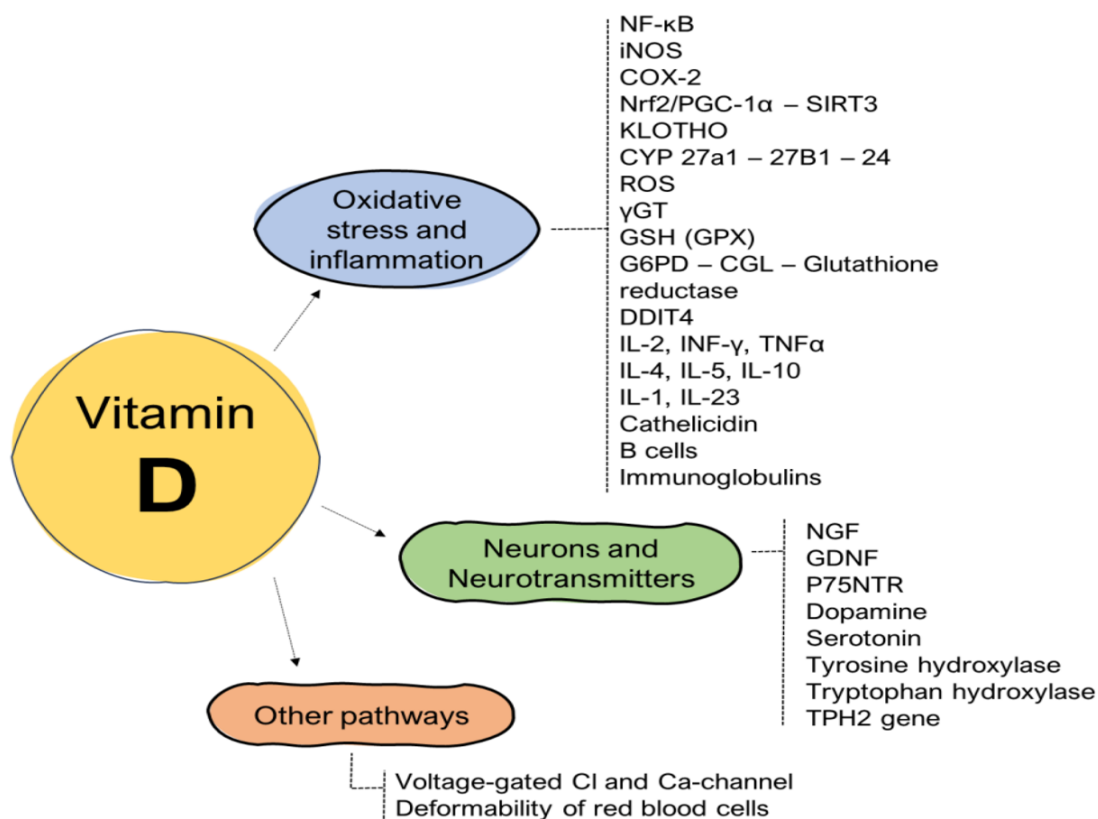


Figure 59 : Influences de la vitamine D sur les mécanismes pathogéniques liés à l'apparition de la fatigue (174).

La vitamine D a récemment été identifiée comme un immunomodulateur potentiel. De faibles taux sériques de vitamine D ont été associés à un risque de rechute et à une aggravation des résultats cliniques dans la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) (175).

c) Conseil au comptoir

Devant une demande spontanée de vitamine D à l'officine, le pharmacien d'officine doit rester prudent (176). Il faut toujours garder à l'esprit qu'un surdosage reste possible. Il peut provoquer, entre autres, des céphalées, des nausées, des vomissements et une fatigue intense.

Seule la vitamine D sous forme de gouttes buvables est disponible sans ordonnance en pharmacie. Les apports nutritionnels recommandés fluctuent en fonction de l'âge et des risques individuels. Ils sont en moyenne de 15 µg par jour pour un adulte en bonne santé, soit 600 UI par jour la prise de cette vitamine, liposoluble, se fait au cours d'un repas riche en graisses pour faciliter son absorption.

Les formes en ampoules, plus fortement dosées, ne sont accessibles que sur prescription. La vitamine D peut être utilisée de manière préventive à la dose de :

- 50 000 UI par mois

- 80 000 à 100 000 UI tous les deux à trois mois ;
- 200 000 UI par semestre.

Exemple :

Il faut prendre sa dose de vitamine D au milieu d'un repas riche en graisse. Exemple le matin sur sa tartine de beurre.

PILEJE : D3-BIANE

YSONUT : VITA D3 PLUS

NUTERGIA ERGY-D ET ERGY-D PLUS

2. Vitamine C

La vitamine C, ou acide ascorbique, est souvent demandée en pharmacie pour lutter contre la fatigue ou les infections (172). L'équipe de la pharmacie doit conseiller sur la manière de sécuriser son utilisation en tirant parti de ses multiples propriétés. La vitamine C assure une protection contre les agents oxydants toxiques pour la cellule. Cette action est plus marquée à faible concentration. Par ailleurs, elle préserve la vitamine E tissulaire de l'oxydation. La vitamine C est l'un des quatre antioxydants de l'alimentation, avec la vitamine E, le bêta-carotène et le sélénium.

La dose quotidienne nécessaire en vitamine C est d'environ 1 mg par kilogramme de poids corporel. Une alimentation équilibrée, avec des fruits et légumes frais en abondance, ainsi qu'une hygiène de vie saine (notamment une consommation d'alcool modérée) préviennent toute carence. Certaines situations, rencontrées à l'officine, peuvent conduire à conseiller au patient de revoir ses habitudes ou de commencer une supplémentation.

En cas de carence modérée due, par exemple, à une alimentation déséquilibrée (anorexie) ou l'alcool, le tabac, l'âge, ...) l'adoption de meilleures habitudes alimentaires et la consommation régulière de jus de fruits frais contenant des oranges doivent être recommandées. Une complémentation n'est pas forcément utile.

Une supplémentation peut être conseillée en tant que traitement d'asthénie fonctionnelle ou dans les états de fatigue passagers de l'adulte (à partir de 15 ans), par exemple après une affection grippale. Dans ce cas, il convient de prendre un comprimé de vitamine C dosé à 500 mg, voire 1 000 mg pendant un mois, le matin de préférence.

Exemple :

UPSA : vitamine C 500mg ou 1000mg

PILEJE : C BIANE

3. Vitamines B

a) Mécanisme d'action et intérêt

Les vitamines et les minéraux sont essentiels pour l'homme car ils jouent un rôle essentiel dans diverses voies métaboliques de base qui soutiennent les fonctions cellulaires fondamentales (figure 60)(177). En particulier, leur implication dans le métabolisme énergétique, la synthèse de l'ADN, le transport de l'oxygène et les fonctions neuronales les rend essentiels au fonctionnement cérébral et musculaire. Ceux-ci, à leur tour, se traduisent par des effets sur les processus cognitifs et psychologiques, notamment la fatigue mentale et physique.

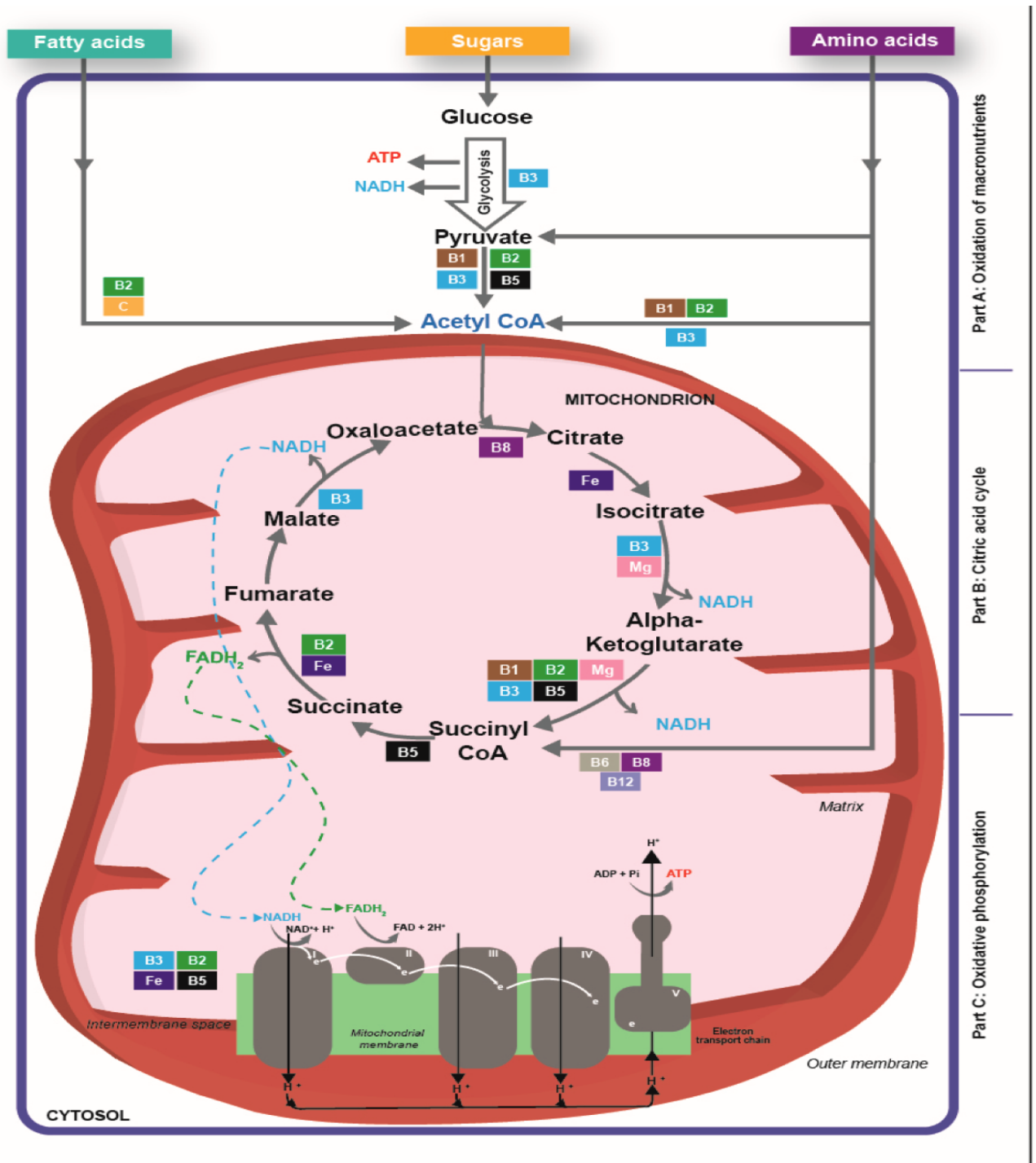


Figure 60 : Aperçu de l'implication des vitamines et des minéraux dans les principales voies de production d'énergie cellulaire (177).

Un apport insuffisant en vitamines B pourrait également avoir un effet négatif sur l'énergie mentale en raison de leur rôle dans la production globale d'énergie, en tant que précurseurs de cofacteurs clés du cycle de l'acide citrique, ainsi que de leur rôle dans la fonction cérébrale et la synthèse des neurotransmetteurs (178).

La vitamine B12 est souvent utilisée pour améliorer les fonctions cognitives, les symptômes dépressifs et la fatigue (179).

b) Conseil au comptoir

Les complexes de vitamines sont utilisés chez les patients présentant une demande de fatigues.

SOLGAR : VITAMINE B COMPLEXE

NUTERGIA : ERGYCEBE

ARAGAN : DYNABIANE

4. Zinc

a) Mécanisme d'action

Le zinc est un oligo-élément fondamental sur le plan nutritionnel, essentiel à la structure et au fonctionnement de nombreuses macromolécules, notamment les enzymes régulant les processus cellulaires et les voies de signalisation cellulaire (180). Ce minéral module la réponse immunitaire et possède une activité antioxydante et anti-inflammatoire.

Le zinc joue un rôle majeur dans divers processus physiologiques, agissant comme molécule de signalisation intracellulaire, dans la réparation des dommages à l'ADN, dans la prolifération cellulaire, dans l'inhibition de la NADPH oxydase, dans la structure et la stabilité de certaines enzymes, dans la modulation de la fonction ATP et dans le maintien des systèmes immunitaire et anti-inflammatoire (81). L'activité de plusieurs enzymes du métabolisme énergétique nécessite du zinc, et de faibles niveaux de zinc entraîneraient une réduction de la capacité musculaire. Une corrélation inverse entre le zinc sérique et la fatigue a été décrite chez des patients après diverses interventions chirurgicales abdominales.

a) Intérêt

Le zinc est un oligoélément qui joue un rôle important dans le système immunitaire et la croissance cellulaire (181).

Le zinc est une molécule de signalisation intracellulaire qui joue un rôle essentiel dans divers processus physiologiques, notamment la prolifération cellulaire, la réparation de l'ADN, les

réponses anti-inflammatoires, la régulation du système immunitaire, le fonctionnement de l'adénosine triphosphate (ATP) et la régulation des fonctions enzymatiques et musculaires (5).

De plus, le zinc est vital pour le contrôle de la prolifération, de la différenciation et de la mort cellulaire programmée. En effet, la privation chronique de zinc est associée à une prolifération accélérée des cellules musculaires lisses vasculaires, qui, en combinaison avec la calcification, peut aggraver la progression de l'athérosclérose. La concentration sérique de zinc diminue également avec l'âge, environ 35 à 45 % des personnes âgées ayant des taux de zinc inférieurs à la plage normale. Français Concernant la supplémentation, dans une étude menée sur 150 sujets âgés de ≥ 60 ans, l'administration quotidienne de 30 mg de zinc pendant 70 jours a significativement réduit la fatigue et augmenté les taux sériques de zinc.

b) Conseil au comptoir

Il existe différents types de Zinc disponible il faut privilégier le zinc hautement assimilé comme le Zinc liposomal, picolinate, bisynglinate.

Une dose quotidienne idéale se situe aux alentours de 15 mg. Le zinc en complément alimentaire est mieux assimilé lorsque l'estomac est vide. C'est pourquoi il doit être consommé 1 heure avant ou deux heures après le repas. Le seuil de sécurité maximal européen pour le zinc est de 25 mg.

Exemple :

ARAGAN : ZINC ACTIF

PILEJE : FORZINC Une forme spécifique Hypro-ri®Zinc dans laquelle le sulfate de zinc est amino-complexé à un hydrolysate de protéines de riz.

5. Fer

La supplémentation en fer en cas d'anémie ferriprive est une pratique courante, mais ses bénéfices chez les personnes carencées en fer non anémiques (IDNA) restent controversés (47).

Chez les adultes atteints d'IDNA, la supplémentation en fer est associée à une réduction des mesures subjectives de la fatigue (183), mais pas à une amélioration objective des capacités physiques (184). Cet effet pourrait être lié à une altération du métabolisme mitochondrial. Compte tenu de la prévalence mondiale de la carence en fer et de la fatigue, patients et praticiens pourraient envisager la consommation d'aliments riches en fer ou une supplémentation en fer pour améliorer les symptômes de fatigue en l'absence d'anémie documentée.

Les IPP entraînent également une carence en fer et peuvent être associés à une carence en vitamine B12 et en magnésium chez certains patients (185).

Les entérocytes duodénaux sont responsables de l'absorption du fer alimentaire (186). Une fois absorbé, le fer circule dans l'organisme, lié à la transferrine, une protéine, et est absorbé par différents tissus pour être utilisé. Parmi ses nombreuses fonctions, le foie produit l'hormone hepcidine. L'hepcidine contrôle la libération du fer des entérocytes et des macrophages dans la circulation et est considérée comme le principal régulateur du métabolisme systémique du fer (Figure 61) (186).

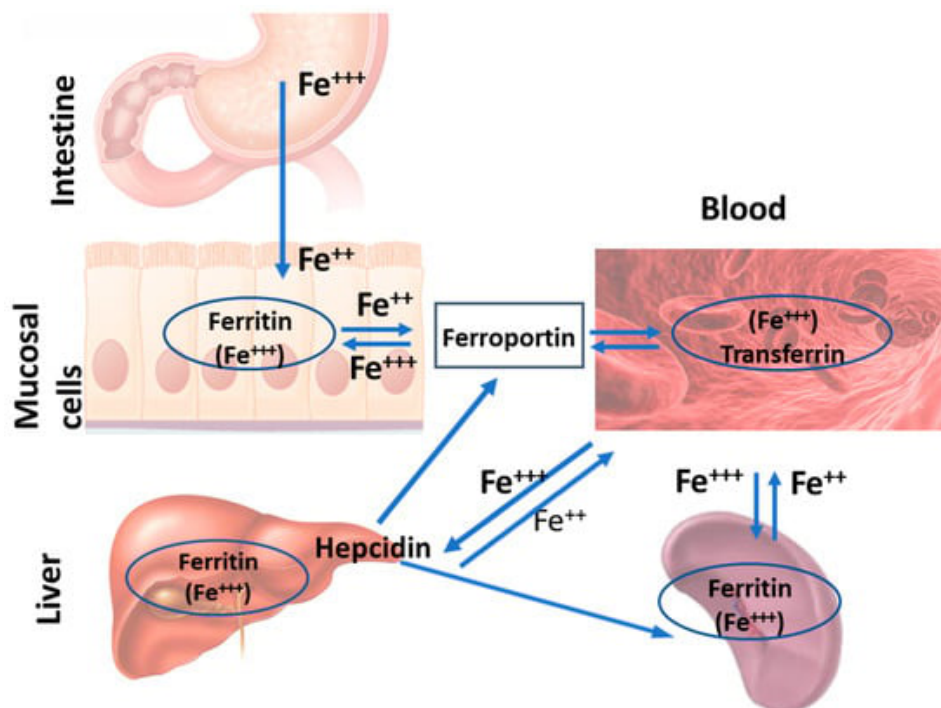


Figure 61 : Principaux tissus impliqués dans la régulation du métabolisme systémique du fer (186).

L'impact de la carence en fer sur la fatigue chez les personnes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) est incertain (114).

Exemple :

SOLGAR : fer doux

NHCO : Fer (amino chélaté)

I. LA PHYTOTHÉRAPIE

1. Curcuma

Considérant ses effets anti-inflammatoires la curcumine pourrait jouer un rôle contre l'inflammation chronique dans la physiopathologie de la fatigue (188).

Dans une étude animale, l'administration orale de curcumine a une fonction anti fatigue et a amélioré la fonction physique chez la souris (189).

L'administration de curcumine (1 000 mg/j, 30 jours) a réduit le stress et la fatigue chez les sujets souffrant d'anxiété et de fatigue liées au stress professionnel dans une étude randomisée en double aveugle contrôlée par placebo (189). La curcumine (1000 mg/j, 3 mois) a prévenu la perte musculaire et amélioré les performances physiques chez des sujets âgés en bonne santé et a retardé l'apparition de la sarcopénie chez eux.

La curcumine (2,5 g, deux fois par jour) a réduit les douleurs musculaires à apparition retardée chez les hommes en bonne santé qui effectuent un exercice.

Exemple :

SOLGAR: full spectrum curcuma

NUTERGIA: ergytol

2. Ginseng

Des produits à base de plantes, tels que l'éleuthérocoque, le ginseng et le guarana, peuvent être intéressants en cas de sensation de faiblesse ou de manque de tonus (120). Il faut néanmoins respecter certaines précautions d'emploi, notamment chez les personnes sujettes à des problèmes d'hypertension artérielle, car ce sont des psychostimulants.

Il existe deux types de ginseng Panax comme traitements contre la fatigue (190) :

- Le ginseng asiatique (Panax ginseng)
- Le ginseng américain (Panax quinquefolius)

Le ginseng asiatique et le ginseng américain contiennent tous deux des ginsénosides, des composés actifs censés agir sur le système nerveux central et posséder des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires , ainsi que des effets modulateurs du cortisol (189).

L'utilisation de Panax quinquefolius semble recommandée, dans la lutte contre la fatigue liée au cancer, pendant la phase active du traitement (191).

Les dosages acceptés et étudiés de Panax ginseng varient de 500 à 2000 mg .

Exemple :

PILEJE : dynabiane

HNCO : TAGVIC

3. Gelée royale

La gelée royale (JR) est une sécrétion blanc jaunâtre et acide des glandes hypopharyngées et mandibulaires des abeilles nourricières (192). Elle sert à nourrir les jeunes larves ouvrières pendant les trois premiers jours et toute la vie des reines. La JR est l'un des produits naturels appréciés et valorisés, principalement utilisé depuis longtemps dans la médecine traditionnelle, les aliments diététiques et les cosmétiques, partout dans le monde. C'est également le produit apicole le plus étudié, visant à élucider ses bioactivités, telles que ses propriétés antimicrobiennes, antioxydantes, anti-âge, immunomodulatrices et toniques générales sur les organismes microbiens, des modèles précliniques et lors d'essais cliniques.

Elle est couramment utilisée en complément de diverses maladies, notamment le cancer, le diabète, les maladies cardiovasculaires et la maladie d'Alzheimer, comme booster de l'immunité et la fatigue (193).

La consommation régulière de miel peut, en théorie, améliorer l'observance de l'activité physique (Figure 61). À cet égard, une seule étude rapporte que la supplémentation des patients atteints de cardiopathie ischémique avec une combinaison de miel d'abeille et de pollen de fleurs a amélioré la tolérance des patients aux charges physiques, le métabolisme lipidique et les propriétés rhéologiques du sang.

Le miel exerce un effet protecteur contre le stress oxydatif dans les cellules cérébrales non neuronales. Le stress oxydatif provoque une neuroinflammation donnant lieu au développement de maladies associées à une diminution de la motivation comme la dépression et la maladie d'Alzheimer. En fait, le miel exerce des effets antidépresseurs et améliore l'apport alimentaire dans les modèles âgés ainsi que chez les humains. Le miel, en tant que source d'énergie à faible IG, est susceptible de fournir l'énergie nécessaire à la contraction musculaire sans augmenter la glycémie les personnes âgées qui consomment du miel pourraient être moins susceptibles de ressentir de la fatigue après l'exercice, ce qui pourrait favoriser l'adhésion aux programmes d'exercice à long terme.

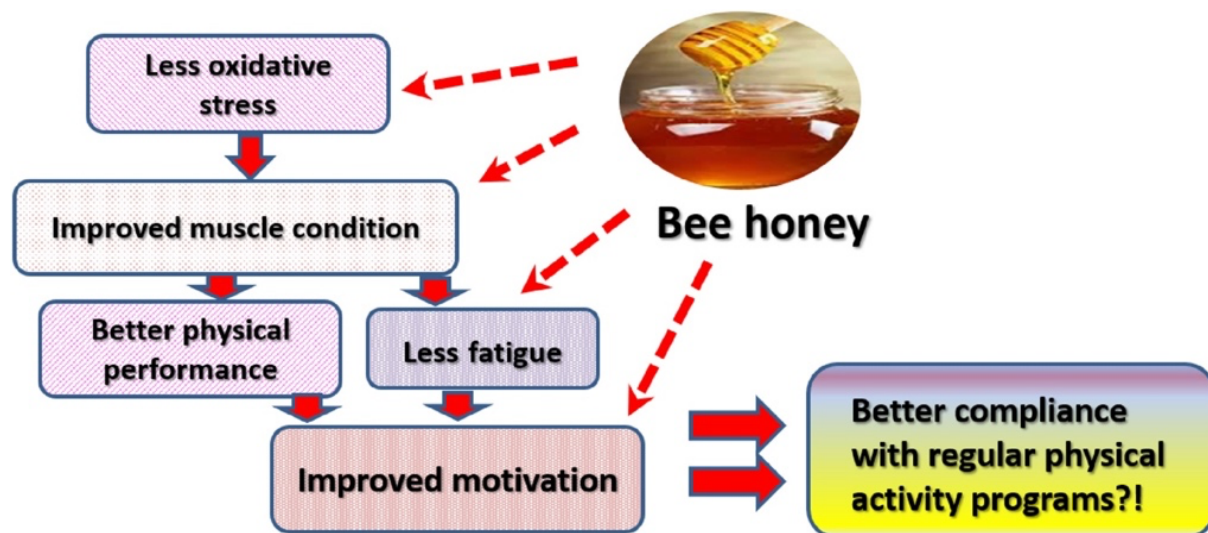


Figure 61 : Mécanisme possible par lequel la consommation de miel d'abeille peut favoriser une participation régulière à une activité physique (194).

Exemple :

Forte Royale

ArkoRoyale

4. [Caféine](#)

Le café est une boisson mondialement connue et consommée par des millions de personnes chaque jour. Une part importante des effets du café est liée à l'action de la caféine, son constituant pharmacologiquement actif le plus connu, comme psychostimulant (195).

La caféine est une substance de la famille des méthylxanthines présente dans de très nombreuses plantes : café, thé, cacao, kola, yerba maté, guarana, etc. Depuis des millénaires, de très nombreuses civilisations ont recours à ces plantes pour lutter contre la fatigue. La caféine est présente dans de nombreux aliments, ainsi que dans certains compléments alimentaires et médicaments.

La caféine est présente dans différent complément alimentaire pour son effet booster immédiat, à prendre de préférence le matin.

Exemple :

BEROCCA BOOST

FORTE PHARMA : TAURINE POWER

J. AMELIORATION DE L'HYGIENE DE VIE

1. Le sport

Les bienfaits de l'exercice physique (196) comprennent une réduction de la mortalité et de la prévalence de maladies telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète, le cancer et les maladies métaboliques. Cependant, l'exercice peut induire une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) par diverses voies qui diminuent la contraction des muscles squelettiques. De plus, la surproduction d'ERO peut nuire aux performances physiques en inversant la production de force des muscles squelettiques, en provoquant une fatigue rapide et en provoquant des lésions oxydatives par peroxydation lipidique et protéique.

Par conséquent, le maintien d'une flore intestinale saine est crucial pour la santé entre autres via l'apport de probiotiques (Figure 62) (197).

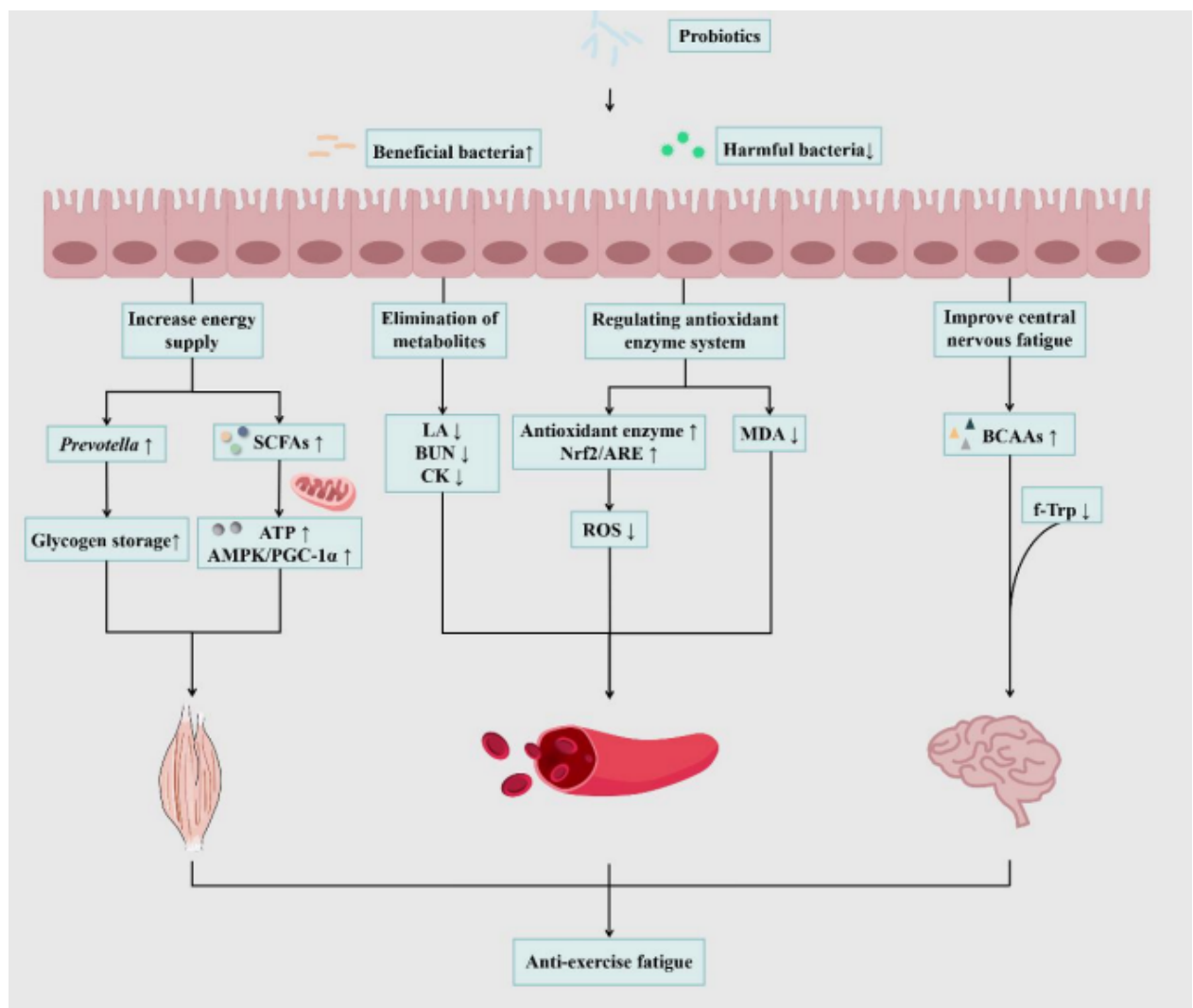


Figure 62: Mécanisme des probiotiques contre la fatigue liée à l'exercice (197).

2. La nutrition

a) *Le microbiote*

Afin de réparer la muqueuse et de réduire l'inflammation locale, il est possible de recommander (198) :

- Des aliments riches en prébiotiques et probiotiques naturels, qui permettent d'équilibrer et de diversifier la flore intestinale, mais aussi de renforcer ses fonctions
- Des aliments riches en polyphénols et en antioxydants aux effets anti-inflammatoires
- Du zinc et du magnésium, qui permettent de maintenir la diversité microbienne, de restaurer la mobilité et la perméabilité intestinale, et de diminuer les effets inflammatoires bactériens

Les recommandations pour une flore de qualité :

- Faire des repas réguliers et répartis sur douze heures.
- Manger au calme, sans stress et à distance des écrans. Il est estimé qu'il faut trente minutes au cerveau pour intégrer le fait que des aliments ont été ingérés.
- Mettre le système digestif au repos, donc éviter le grignotage qui le stimule de manière excessive.
- Manger des aliments crus, plus faciles à digérer, peu transformés (sans additifs ni pesticides, ni conservateurs, ni perturbateurs endocriniens).
- Consommer quotidiennement des oléagineux, des poissons, de l'huile, des fruits et légumes, et des laitages pour disposer de l'ensemble des nutriments nécessaires.
- Boire 1,5 à 2 litres d'eau par jour.
- Privilégier une cuisson et une préparation douce (à l'eau, à la vapeur, au four ou au poêle) pour préserver la qualité des aliments.
- Pratiquer une activité physique régulière et modérée. Elle permet de stimuler la sécrétion d'endorphines au niveau cérébral, qui apporte une sensation de bien-être, mais aussi de modifier et d'augmenter de façon positive la diversité microbienne intestinale. Elle favorise également la réduction de l'inflammation intestinale et systémique.

Les polyphénols tels que le tanin, les polyphénols du thé, la curcumine et les isoflavones de soja soulageraient la fatigue (52). Des études ont montré que le microbiote intestinal est capable de convertir ces composés actifs en métabolites plus actifs par fermentation intestinale. Cependant, le mécanisme des polyphénols anti-fatigue est actuellement principalement analysé du point de vue des effets antioxydants et anti-inflammatoires.

b) Promouvoir le bénéfice du régime méditerranéen

Le régime méditerranéen (RM) est un modèle alimentaire inspiré des habitudes traditionnelles des pays bordant la mer Méditerranée, notamment la Grèce, l'Italie, et le sud de la France. Ce régime est connu pour ses bienfaits sur la santé, particulièrement pour le cœur, et améliore la longévité (199). Il est riche en nutriments, antioxydants, fibres et acides gras sains.

Le RM est à la base des herbes, épices, les légumes, les fruits (et donc une consommation élevée des fibres alimentaires), huiles d'olive, les céréales (de préférence en grains entiers), les légumineuses et les noix, poissons et de crustacés, viande blanche, ainsi, la principale source de lipides diététiques du RM est donc l'huile d'olive. Le RM repose sur une consommation modérée d'œufs et de produits laitiers, et une consommation réduite des viandes rouges, des viandes transformées et d'aliments riches en sucres et en graisses. RM présente un profil d'acides gras bénéfiques avec une teneur élevée en acides gras monoinsaturés (AGM) et un rapport AGM / acides gras saturés (AGS) plus élevé que les régimes non méditerranéens. Un indice glycémique bas, des effets anti-inflammatoires, et des composés antioxydants, peuvent agir ensemble pour produire des effets favorables sur l'état de santé. Le RM est riche en vitamines et en minéraux, tels que : vitamine B (B1, B2, niacine, B6, folates et B12) et les vitamines antioxydantes (vitamines E et C), et polyphénol, flavonoïdes, phytostérols, acides gras n-3 (acide alpha linoléique), resvératrol, quercétine, l'acide oléique, caroténoïdes et lutéine.

3. Sommeil

Comment obtenir un sommeil plus réparateur (64) :

a) Prévention :

Un problème de santé peut nuire au sommeil, il faut en parler à son médecin.

b) Hygiène du sommeil

Il n'y a pas de méthode universelle pour obtenir un sommeil réparateur – ce qui fonctionne pour une personne ne fonctionne pas nécessairement pour une autre. Voici une liste de suggestions :

- Se mettre au lit et se lever à la même heure tous les jours.
- Avant un changement d'heure, comme un passage à l'heure avancée ou un déplacement dans un autre fuseau horaire, essayer de se coucher 15 à 20 minutes plus tôt chaque soir avant le changement pour aider son corps à s'adapter.
- Faire de l'exercice régulièrement.
- Manger à des intervalles réguliers et adopter un régime alimentaire équilibré, composé de fruits, de légumes, de grains entiers, de bons gras et de protéines.
- Utiliser son lit pour dormir seulement (p. ex., ne pas écouter la télévision, utiliser des appareils électroniques, lire ou travailler au lit).

- En cas d'insomnie, ne pas essayer de dormir. Se lever et lire ou s'adonner à une activité reposante.
- Éviter la caféine, le tabac ou l'alcool – en particulier avant d'aller au lit.
- Mettre son téléphone en mode « ne pas déranger » ou en fermer la sonnerie.
- Demander aux membres de sa famille de prendre garde de ne pas déranger les personnes qui dorment. Ils peuvent, par exemple, utiliser des écouteurs pour la télé et la radio, au besoin.
- Veiller à ce que la chambre à coucher soit la plus sombre et la plus calme possible. Utiliser des stores ou des rideaux foncés, lourds, ou porter un masque sur les yeux. Insonoriser la chambre si c'est possible ou utiliser des bouchons d'oreilles.
- La plupart des personnes dorment mieux lorsque la température de la chambre est fraîche. Envisager d'utiliser un appareil de climatisation ou un ventilateur durant les mois d'été.

4. L'importance du soutien social du pharmacien

Les approches non pharmacologiques utilisées seules et/ou en combinaison avec des agents pharmacologiques sont le pilier de la gestion de la fatigue (200).

Les interventions non pharmacologiques spécifiques pour la fatigue comprennent un programme d'activité physique (comme l'exercice aérobique, les exercices de renforcement, l'hydrothérapie, le yoga et le tai-chi), des techniques de gestion comportementale (pauses de repos, thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et programmes de réduction du stress basés sur la pleine conscience), des programmes éducatifs et d'autogestion (par exemple, relaxation, éviter le multitâche et améliorer l'hygiène du sommeil) ; des modalités physiques (thérapie par le froid, appareils électromagnétiques pulsés, luminothérapie, etc.), des thérapies alternatives (acupuncture) et d'autres.

IV. CONCLUSION

Cette thèse montre l'importance de comprendre et de traiter efficacement la fatigue car celle-ci peut avoir un impact significatif sur la vie au quotidien. Il est essentiel de reconnaître que la fatigue peut avoir des causes multiples et complexes.

Les professionnels de la santé au comptoir, tels que les pharmaciens et les préparateurs, jouent un rôle crucial dans l'évaluation, le conseil et l'orientation des patients souffrant de fatigue chronique ou aiguë. Leur expertise et leur empathie sont essentielles pour aider les patients à trouver des solutions adaptées à leur situation individuelle.

Au comptoir le pharmacien dispose d'une large gamme de compléments alimentaires pour traiter les patients des meilleurs des façon tout en prenant en compte leurs antécédents, leurs pathologies, allergies...

Exemples concrets de prise en charge de patient au comptoir :

1. Un patient arrive à l'officine avec une fatigue lié à un syndrome viral :
 - a. Recherche des besoins
 - b. Vitamine C liposomal
 - c. Zinc bisyglinate
 - d. Vitamine D
 - e. Magnésium
2. Un sportif arrive à la pharmacie avec de la fatigue et un problème de sommeil :
 - a. Recherche des besoins
 - b. Conseils hygiéno-diététiques
 - c. Magnésium
 - d. Mélatonine
 - e. Glutamine et probiotiques
3. Une femme se présente avec une fatigue morale depuis quelques jours :
 - a. Recherche des besoins
 - b. Magnésium
 - c. Complexe contenant de la tyrosine et du tryptophane
 - d. Complexe de vitamines
 - e. Probiotique et prébiotique
4. Un patient fibromyalgique se présente à la pharmacie pour de la fatigue :
 - a. Recherche des besoins
 - b. Magnésium
 - c. Co-enzyme Q10
 - d. Du PQQ

- e. Vitamine D
- f. Probiotique et prébiotique

En conclusion, la fatigue chronique et aiguë au comptoir est un problème de santé complexe qui nécessite une prise en charge appropriée et individualisée. Les professionnels de la santé au comptoir ont un rôle crucial à jouer dans l'accompagnement des patients et la promotion d'une meilleure compréhension de ce problème souvent sous-estimé.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Ameli. Asthénie (fatigue) : définition, symptômes et causes. 2025 [cité 10 mars 2025]. Asthénie (fatigue) : définition, symptômes et causes. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/asthenie-fatigue/definition-symptomes-causes>
2. LARousse. Définitions : fatigue - Dictionnaire de français Larousse. 2025 [cité 10 mars 2025]. Définitions : fatigue - Dictionnaire de français Larousse. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/fatigue/32977>
3. Naess H, Nyland HI, Thomassen L, Aarseth J, Myhr KM. Fatigue at Long-Term Follow-Up in Young Adults with Cerebral Infarction. *Cerebrovasc Dis*. 21 sept 2005;20(4):245-50.
4. Ishii A, Tanaka M, Watanabe Y. Neural mechanisms of mental fatigue. *Rev Neurosci*. 1 août 2014;25(4):469-79.
5. Barnish M, Sheikh M, Scholey A. Nutrient Therapy for the Improvement of Fatigue Symptoms. *Nutrients*. janv 2023;15(9):2154.
6. Inserm [Internet]. [cité 18 mars 2025]. Batterie défectueuse – C'est quoi la fatigue chronique ? 🙄📱 · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/c-est-quoi/batterie-defectueuse-cest-quoi-la-fatigue-chronique/>
7. Behrens M, Gube M, Chaabene H, Prieske O, Zenon A, Broscheid KC, et al. Fatigue and Human Performance: An Updated Framework. *Sports Med*. 1 janv 2023;53(1):7-31.
8. Bofarull M, Esquerda M, Lorenzo D, Torralba F, Cusi V, Suffo JA, et al. Life Fatigue: A Critical Analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 1 févr 2025;33(2):200-8.
9. Hillson R. Fatigue and tiredness in diabetes. *practindiabetesc*. 2020;37(2).
10. Maisel P, Baum E, Donner-Banzhoff N. Fatigue as the Chief Complaint. *Dtsch Arztebl Int*. août 2021;118(33-34):566-76.
11. Mohammed Al Maqbali RN, DipAdmin, BSc (Hons), MSc, PhD a , Mohammed Al Sinani RD, BSc (Hons), MSc b , Zakariya Al Naamani IA, BSc, MSc c , et al. Prevalence of Fatigue in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Symptom Manage*. 1 janv 2021;61(1):167-189.e14.
12. Nijrolder I, Windt D van der, Vries H de, Horst H van der. Diagnoses during follow-up of patients presenting with fatigue in primary care. *CMAJ*. 10 nov 2009;181(10):683-7.
13. Yoon JH, Park NH, Kang YE, Ahn YC, Lee EJ, Son CG. The demographic features of fatigue in the general population worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Front Public Health*. 28 juill 2023;11:1192121.

14. OMS - Mental health [Internet]. [cité 18 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/health-topics/mental-health>
15. Jacquet T, Poulin-Charronnat B, Lepers R. Comment lutter contre les effets négatifs de la fatigue mentale : une revue narrative. *Mov Sport Sci - Sci Mot.* 5 sept 2023;120(2):67-81.
16. Santé Public France - Souffrance psychique et épuisement professionnel [Internet]. [cité 18 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-liees-au-travail/souffrance-psychique-et-epuisement-professionnel>
17. Santé Public France - Baromètre santé 2017 : une enquête pour connaître les attitudes et comportements des Français en matière de santé [Internet]. [cité 18 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/liste-des-actualites/barometre-sante-2017-une-enquete-pour-connaître-les-attitudes-et-comportements-des-francais-en-matiere-de-sante>
18. Qi P, Ru H, Gao L, Zhang X, Zhou T, Tian Y, et al. Neural Mechanisms of Mental Fatigue Revisited: New Insights from the Brain Connectome. *Engineering.* 1 avr 2019;5(2):276-86.
19. Roelands B, Kelly V, Russell S, Habay J. The Physiological Nature of Mental Fatigue: Current Knowledge and Future Avenues for Sport Science. *Rev Int Physiol Perform Sport* [Internet]. 23 déc 2021 [cité 10 mars 2025]; Disponible sur: <https://journals.humankinetics.com/view/journals/ijsp/17/2/article-p149.xml>
20. Pageaux B, Lepers R. The effects of mental fatigue on sport-related performance. In: *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 3 avr 2025]. p. 291-315. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0079612318301389>
21. Díaz-García J, González-Ponce I, Ponce-Bordón JC, López-Gajardo MÁ, Ramírez-Bravo I, Rubio-Morales A, et al. Mental Load and Fatigue Assessment Instruments: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* janv 2022;19(1):419.
22. Tiesinga LJ, Dassen TWN, Halfens RJG. Fatigue: A Summary of the Definitions, Dimensions, and Indicators. *Int J Nurs Terminol Classif.* 1996;7(2):51-62.
23. Gramont B, Goutte J, Féasson L, Millet G, Hupin D, Cathébras P. Fatigue chronique : quelles investigations ? Dans quels objectifs ? *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2023;44(12):662-9.
24. OMS - Chronic fatigue syndrome [Internet]. [cité 18 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/standards/classifications/frequently-asked-questions/chronic-fatigue-syndrome>
25. Omdal R. The biological basis of chronic fatigue: neuroinflammation and innate immunity. *Curr Opin Neurol.* juin 2020;33(3):391.

26. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome - Larun, L - 2019 | Cochrane Library. Cochrane [Internet]. 2 oct 2019 [cité 4 avr 2025]; Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003200.pub8/full>
27. Cortes Rivera M, Mastronardi C, Silva-Aldana CT, Arcos-Burgos M, Lidbury BA. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Review. *Diagnostics*. sept 2019;9(3):91.
28. Morris G, Puri BK, Walker AJ, Maes M, Carvalho AF, Walder K, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: From pathophysiological insights to novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Res*. 1 oct 2019;148:104450.
29. Meeusen R, Van Cutsem J, Roelands B. Endurance exercise-induced and mental fatigue and the brain. *Exp Physiol*. 2021;106(12):2294-8.
30. Chaudhuri A. Fatigue and basal ganglia. *J Neurol Sci*. 1 oct 2000;179(1-2):34-42.
31. Karshikoff B, Sundelin T, Lasselin J. Role of Inflammation in Human Fatigue: Relevance of Multidimensional Assessments and Potential Neuronal Mechanisms. *Front Immunol* [Internet]. 20 janv 2017 [cité 13 mars 2025];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2017.00021/full>
32. Mylona I, Glynatsis ,Mikes N, Floros ,Georgios D, and Kandarakis S. Spotlight on Digital Eye Strain. *Clin Optom*. 31 déc 2023;15:29-36.
33. Auffret É, Gomart G, Bourcier T, Gaucher D, Speeg-Schatz C, Sauer A. Perturbations oculaires secondaires à l'utilisation de supports numériques. Symptômes, prévalence, physiopathologie et prise en charge. *J Fr Ophtalmol*. 1 déc 2021;44(10):1605-10.
34. Matthews EE. Sleep Disturbances and Fatigue in Critically Ill Patients. *AACN Adv Crit Care*. 1 juill 2011;22(3):204-24.
35. Ferré A. Chronic fatigue syndrome and sleep disorders: Clinical associations and diagnostic difficulties. *Neurol Engl Ed*. 1 juill 2018;33(6):385-94.
36. santé publique France. Epidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux. 2011 [cité 19 mars 2025]. Epidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/epidemiologie-de-l-insomnie-en-france-etat-des-lieux>
37. Constantin-Teodosiu D, Constantin D. Molecular Mechanisms of Muscle Fatigue. *Int J Mol Sci*. janv 2021;22(21):11587.
38. Mukund K, Subramaniam S. Skeletal muscle: A review of molecular structure and function, in health and disease. *WIREs Syst Biol Med*. 2020;12(1):e1462.

39. Taylor JL, Amann M, Duchateau J, Meeusen R, Rice CL. Neural Contributions to Muscle Fatigue: From the Brain to the Muscle and Back Again. *Med Sci Sports Exerc.* nov 2016;48(11):2294-306.
40. Haß U, Herpich C, Norman K. Anti-Inflammatory Diets and Fatigue. *Nutrients.* oct 2019;11(10):2315.
41. Lacourt TE, Vichaya EG, Chiu GS, Dantzer R, Heijnen CJ. The High Costs of Low-Grade Inflammation: Persistent Fatigue as a Consequence of Reduced Cellular-Energy Availability and Non-adaptive Energy Expenditure. *Front Behav Neurosci* [Internet]. 26 avr 2018 [cité 10 mars 2025];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/behavioral-neuroscience/articles/10.3389/fnbeh.2018.00078/full>
42. Livieratos A, Lockley SW, Tsiodras S. Post infectious fatigue and circadian rhythm disruption in long-COVID and other infections: a need for further research. *eClinicalMedicine* [Internet]. 1 févr 2025 [cité 18 mars 2025];80. Disponible sur: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(25\)00005-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(25)00005-7/fulltext)
43. Tarasiuk J, Kapica-Topczewska K, Czarnowska A, Chorąży M, Kochanowicz J, Kułakowska A. Co-occurrence of Fatigue and Depression in People With Multiple Sclerosis: A Mini-Review. *Front Neurol* [Internet]. 15 févr 2022 [cité 10 mars 2025];12. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2021.817256/full>
44. Raison CL, Dantzer R, Kelley KW, Lawson MA, Woolwine BJ, Vogt G, et al. CSF concentrations of brain tryptophan and kynurenines during immune stimulation with IFN- α : relationship to CNS immune responses and depression. *Mol Psychiatry.* avr 2010;15(4):393-403.
45. Felger JC, Li L, Marvar PJ, Woolwine BJ, Harrison DG, Raison CL, et al. Tyrosine metabolism during interferon-alpha administration: Association with fatigue and CSF dopamine concentrations. *Brain Behav Immun.* 1 juill 2013;31:153-60.
46. Capuron L, Pagnoni G, Drake DF, Woolwine BJ, Spivey JR, Crowe RJ, et al. Dopaminergic Mechanisms of Reduced Basal Ganglia Responses to Hedonic Reward During Interferon Alfa Administration. *Arch Gen Psychiatry.* 1 oct 2012;69(10):1044-53.
47. Martin K, Meeusen R, Thompson KG, Keegan R, Rattray B. Mental Fatigue Impairs Endurance Performance: A Physiological Explanation. *Sports Med.* 1 sept 2018;48(9):2041-51.
48. institut national du cerveau. Fatigue mentale : les mécanismes biologiques identifiés | Institut du Cerveau. 2022 [cité 19 mars 2025]. Fatigue mentale : les mécanismes biologiques identifiés | Institut du Cerveau. Disponible sur: <https://institutducerveau.org/actualites/fatigue-mentale-mecanismes-biologiques-identifies>

49. Wiehler A, Branzoli F, Adanyeguh I, Mochel F, Pessiglione M. A neuro-metabolic account of why daylong cognitive work alters the control of economic decisions. *Curr Biol.* 22 août 2022;32(16):3564-3575.e5.
50. Volk C, Jaramillo V, Merki R, O’Gorman Tuura R, Huber R. Diurnal changes in glutamate + glutamine levels of healthy young adults assessed by proton magnetic resonance spectroscopy. *Hum Brain Mapp.* 2018;39(10):3984-92.
51. Tornero-Aguilera JF, Jimenez-Morcillo J, Rubio-Zarapuz A, Clemente-Suárez VJ. Central and Peripheral Fatigue in Physical Exercise Explained: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health.* janv 2022;19(7):3909.
52. Luo C, Wei X, Song J, Xu X, Huang H, Fan S, et al. Interactions between Gut Microbiota and Polyphenols: New Insights into the Treatment of Fatigue. *Molecules.* janv 2022;27(21):7377.
53. Safadi JM. Gut dysbiosis in severe mental illness and chronic fatigue: a novel trans-diagnostic construct? A systematic review and meta-analysis | *Molecular Psychiatry. Mol Psychiatry* [Internet]. 08/022022 [cité 18 mars 2025]; Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41380-021-01032-1#Fig1>
54. Atanasova K, Knödler LL, Reindl W, Ebert MP, Thomann AK. Role of the gut microbiome in psychological symptoms associated with inflammatory bowel diseases. *Semin Immunopathol.* 27 janv 2025;47(1):12.
55. Borren NZ, van der Woude CJ, Ananthakrishnan AN. Fatigue in IBD: epidemiology, pathophysiology and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* avr 2019;16(4):247-59.
56. Azzolino D, Arosio B, Marzetti E, Calvani R, Cesari M. Nutritional Status as a Mediator of Fatigue and Its Underlying Mechanisms in Older People. *Nutrients.* févr 2020;12(2):444.
57. Zhang Q, Sun MA, Sun Q, Mei H, Rao H, Liu J. Mental Fatigue Is Associated with Subjective Cognitive Decline among Older Adults. *Brain Sci.* mars 2023;13(3):376.
58. Dibble JJ, McGrath SJ, Ponting CP. Genetic risk factors of ME/CFS: a critical review. *Hum Mol Genet.* 30 sept 2020;29(R1):R117-24.
59. Filler K, Lyon D, Bennett J, McCain N, Elswick R, Lukkahatai N, et al. Association of mitochondrial dysfunction and fatigue: A review of the literature. *BBA Clin.* 1 juin 2014;1:12-23.
60. Morris G, Maes M. Mitochondrial dysfunctions in Myalgic Encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome explained by activated immuno-inflammatory, oxidative and nitrosative stress pathways. *Metab Brain Dis.* 1 mars 2014;29(1):19-36.
61. Mantle D, Hargreaves IP, Domingo JC, Castro-Marrero J. Mitochondrial Dysfunction and Coenzyme Q10 Supplementation in Post-Viral Fatigue Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci.* janv 2024;25(1):574.

62. Jiang Z, Hu Z, Zeng L, Lu W, Zhang H, Li T, et al. The role of the Golgi apparatus in oxidative stress: is this organelle less significant than mitochondria? *Free Radic Biol Med*. 15 avr 2011;50(8):907-17.
63. sundberg christopher. Bioenergetic basis of skeletal muscle fatigue. *Curr Opin Physiol*. 1 août 2019;10:118-27.
64. Gouvernement du Canada C canadien d'hygiène et de sécurité au travail. CCHST. 2024 [cité 10 mars 2025]. CCHST: Fatigue. Disponible sur: <https://www.cchst.ca/oshanswers/psychosocial/fatigue.html>
65. ALBERTA GOVERNMENT. Fatigue, extended work hours, and safety in the workplace : OHS information for workers and employers [Internet]. 2017 [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: <https://open.alberta.ca/publications/erg015>
66. Caldwell JA, Caldwell JL, Thompson LA, Lieberman HR. Fatigue and its management in the workplace. *Neurosci Biobehav Rev*. 1 janv 2019;96:272-89.
67. gouvernement d'Alberta. Fatigue, heures de travail prolongées et sécurité au travail : informations sur la SST pour les travailleurs et les employeurs - Gouvernement ouvert [Internet]. 2021 [cité 19 mars 2025]. Disponible sur: <https://open.alberta.ca/publications/erg015>
68. Brennstuhl MJ, Martignon S, Tarquinio C. Alimentation et santé mentale : l'alimentation comme voie vers le bonheur ? *Nutr Clin Métabolisme*. 1 sept 2021;35(3):168-83.
69. Block LG, Grier SA, Childers TL, Davis B, Ebert JEJ, Kumanyika S, et al. From Nutrients to Nurturance: A Conceptual Introduction to Food Well-Being. *J Public Policy Mark* [Internet]. 1 avr 2011 [cité 20 mars 2025]; Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1509/jppm.30.1.5>
70. Janssen L, Allard NAE, Saris CGJ, Keijer J, Hopman MTE, Timmers S. Muscle Toxicity of Drugs: When Drugs Turn Physiology into Pathophysiology. *Physiol Rev*. avr 2020;100(2):633-72.
71. calvia raul. Synthèse du cholestérol. *J Proteomics* [Internet]. 2012 [cité 2 avr 2025]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/cholesterol-synthesis>
72. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. *Circ Res*. 18 janv 2019;124(2):328-50.
73. Ruscica M, Ferri N, Banach M, Sirtori CR, Corsini A. Side effects of statins: from pathophysiology and epidemiology to diagnostic and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 1 déc 2022;118(17):3288-304.
74. van Horssen J, van Schaik P, Witte M. Inflammation and mitochondrial dysfunction: A vicious circle in neurodegenerative disorders? *Neurosci Lett*. 25 sept 2019;710:132931.

75. Maguire Á, Hargreaves A, Gill M. Coenzyme Q10 and neuropsychiatric and neurological disorders: relevance for schizophrenia. *Nutr Neurosci.* 2 oct 2020;23(10):756-69.
76. Bateman L, Basted AC, Bonilla HF, Chheda BV, Chu L, Curtin JM, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc.* 1 nov 2021;96(11):2861-78.
77. Deumer US, Varesi A, Floris V, Savioli G, Mantovani E, López-Carrasco P, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): An Overview. *J Clin Med.* janv 2021;10(20):4786.
78. Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol.* nov 2017;13(11):662-75.
79. Thong MSY, van Noorden CJF, Steindorf K, Arndt V. Cancer-Related Fatigue: Causes and Current Treatment Options. *Curr Treat Options Oncol.* 5 févr 2020;21(2):17.
80. Ma Y, He B, Jiang M, Yang Y, Wang C, Huang C, et al. Prevalence and risk factors of cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 1 nov 2020;111:103707.
81. Ribeiro SM de F, Braga CBM, Peria FM, Martinez EZ, Rocha JJR da, Cunha SFC. Effects of zinc supplementation on fatigue and quality of life in patients with colorectal cancer. *Einstein São Paulo.* mars 2017;15:24-8.
82. Bower JE. The role of neuro-immune interactions in cancer-related fatigue: Biobehavioral risk factors and mechanisms. *Cancer.* 1 févr 2019;125(3):353-64.
83. Yang S, Chu S, Gao Y, Ai Q, Liu Y, Li X, et al. A Narrative Review of Cancer-Related Fatigue (CRF) and Its Possible Pathogenesis. *Cells.* juill 2019;8(7):738.
84. Arnone D, Boudaud M, Caron B, Touly N, Peyrin-Biroulet L. Nutrition et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : aspects physiopathologiques. *Bull Académie Natl Médecine.* 1 oct 2024;208(8):1008-16.
85. Nocerino A, Nguyen A, Agrawal M, Mone A, Lakhani K, Swaminath A. Fatigue in Inflammatory Bowel Diseases: Etiologies and Management. *Adv Ther.* 1 janv 2020;37(1):97-112.
86. Grimstad T, Norheim KB, Isaksen K, Leitaio K, Hetta AK, Carlsen A, et al. Fatigue in Newly Diagnosed Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 1 sept 2015;9(9):725-30.
87. Tur C. Fatigue Management in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 18 avr 2016;18(6):26.
88. Chalah MA, Ayache SS. Is there a link between inflammation and fatigue in multiple sclerosis? *J Inflamm Res.* 7 juin 2018;11:253-64.

89. Zielińska-Nowak E, Włodarczyk L, Kostka J, Miller E. New Strategies for Rehabilitation and Pharmacological Treatment of Fatigue Syndrome in Multiple Sclerosis. *J Clin Med*. nov 2020;9(11):3592.
90. Patejdl R, Penner IK, Noack TK, Zettl UK. Multiple sclerosis and fatigue: A review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration. *Autoimmun Rev*. 1 mars 2016;15(3):210-20.
91. pokryszko-dragan a. Stimulated peripheral production of interferon-gamma is related to fatigue and depression in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 1 oct 2012;114(8):1153-8.
92. Heitmann H, Andlauer TFM, Korn T, Mühlau M, Henningsen P, Hemmer B, et al. Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis: How neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. *Mult Scler J*. 1 juin 2022;28(7):1020-7.
93. Capone F, Collorone S, Cortese R, Lazzaro VD, Moccia M. Fatigue in multiple sclerosis: The role of thalamus. *Mult Scler J* [Internet]. 29 mai 2019 [cité 10 mars 2025]; Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1352458519851247>
94. Veauthier C, Gaede G, Radbruch H, Gottschalk S, Wernecke KD, Paul F. Treatment of sleep disorders may improve fatigue in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 1 sept 2013;115(9):1826-30.
95. Sandler CX, Wyller VBB, Moss-Morris R, Buchwald D, Crawley E, Hautvast J, et al. Long COVID and Post-infective Fatigue Syndrome: A Review. *Open Forum Infect Dis*. 1 oct 2021;8(10):ofab440.
96. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLOS ONE*. 9 nov 2020;15(11):e0240784.
97. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 15 févr 2020;395(10223):497-506.
98. Song R, Han B, Song M, Wang L, Conlon CP, Dong T, et al. Clinical and epidemiological features of COVID-19 family clusters in Beijing, China. *J Infect*. 1 août 2020;81(2):e26-30.
99. Joli J, Buck P, Zipfel S, Stengel A. Post-COVID-19 fatigue: A systematic review. *Front Psychiatry* [Internet]. 11 août 2022 [cité 21 mars 2025];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2022.947973/full>
100. Wilson C. Concern coronavirus may trigger post-viral fatigue syndromes. *New Sci* 1971. 18 avr 2020;246(3278):10-1.
101. Rudroff T, Fietsam AC, Deters JR, Bryant AD, Kamholz J. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. *Brain Sci*. déc 2020;10(12):1012.

102. Inserm [Internet]. [cité 18 mars 2025]. Inserm, le magazine n°52 · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/magazine/inserm-le-magazine-n52/>
103. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Noordhout CM de, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med* [Internet]. 31 déc 2022 [cité 10 mars 2025]; Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/07853890.2022.2076901>
104. Goldenberg DL. How to understand the overlap of long COVID, chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis, fibromyalgia and irritable bowel syndromes. *Semin Arthritis Rheum*. 1 août 2024;67:152455.
105. Paramythiotis D, Karlafti E, Didagelos M, Fafouti M, Veroplidou K, Protopapas AA, et al. Post-COVID-19 and Irritable Bowel Syndrome: A Literature Review. *Medicina (Mex)*. nov 2023;59(11):1961.
106. Lee CH, Giuliani F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue. *Front Immunol* [Internet]. 19 juill 2019 [cité 10 mars 2025];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2019.01696/full>
107. Brenner P, Piehl F. Fatigue and depression in multiple sclerosis: pharmacological and non-pharmacological interventions. *Acta Neurol Scand*. 2016;134(S200):47-54.
108. OMS. OMS. 2019 [cité 21 mars 2025]. Burn-out an « occupational phenomenon » : International Classification of Diseases. Disponible sur: <https://www.who.int/news/item/28-05-2019-burn-out-an-occupational-phenomenon-international-classification-of-diseases>
109. HAS. Haute Autorité de Santé. 2017 [cité 21 mars 2025]. Repérage et prise en charge cliniques du syndrome d'épuisement professionnel ou burnout. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2769318/fr/reperage-et-prise-en-charge-cliniques-du-syndrome-d-epuisement-professionnel-ou-burnout
110. CPAM PARIS. L'épuisement professionnel ou burn-out : traitement et prévention [Internet]. *Sante-pratique-paris*. 2022 [cité 21 mars 2025]. Disponible sur: <https://sante-pratique-paris.fr/sante-mentale/burn-out-depression-faire-difference/>
111. Edú-Valsania S, Laguía A, Moriano JA. Burnout: A Review of Theory and Measurement. *Int J Environ Res Public Health*. janv 2022;19(3):1780.
112. Pageaux B, Lepers R. Chapter 16 - The effects of mental fatigue on sport-related performance. In: Marcora S, Sarkar M, éditeurs. *Progress in Brain Research* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 10 mars 2025]. p. 291-315. (Sport and the Brain: The Science of Preparing, Enduring and Winning, Part C; vol. 240). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612318301389>

113. Trends Assessing Neuromuscular Fatigue in Team Sports: A Narrative Review [Internet]. [cité 10 mars 2025]. Disponible sur: <https://www.mdpi.com/2075-4663/10/3/33>
114. Russell S, Jenkins D, Smith M, Halson S, Kelly V. The application of mental fatigue research to elite team sport performance: New perspectives. *J Sci Med Sport*. 1 juin 2019;22(6):723-8.
115. Torri F, Lopriore P, Montano V, Siciliano G, Mancuso M, Ricci G. Pathophysiology and Management of Fatigue in Neuromuscular Diseases. *Int J Mol Sci*. janv 2023;24(5):5005.
116. Gyorfi M, Rupp A, Abd-Elseyed A. Fibromyalgia Pathophysiology. *Biomedicines*. déc 2022;10(12):3070.
117. Siracusa R, Paola RD, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int J Mol Sci*. janv 2021;22(8):3891.
118. Sarzi-Puttini P, Giorgi V, Marotto D, Atzeni F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat Rev Rheumatol*. nov 2020;16(11):645-60.
119. VIDAL. VIDAL. 2021 [cité 21 avr 2025]. Fatigue - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/fatigue.html>
120. Rodrigues-Ales S, Piraux A. Stress et fatigue, des mots pour soulager les maux. *Actual Pharm*. 1 juill 2024;63(638, Supplement):8-10.
121. Sandler CX, Lloyd AR. Chronic fatigue syndrome: progress and possibilities. *Med J Aust*. mai 2020;212(9):428-33.
122. Groven N. Patients with Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome show increased hsCRP compared to healthy controls. *Brain Behav Immun*. 1 oct 2019;81:172-7.
123. Duan H, Song W, Zhao J, Yan W. Polyunsaturated Fatty Acids (PUFAs): Sources, Digestion, Absorption, Application and Their Potential Adjunctive Effects on Visual Fatigue. *Nutrients*. janv 2023;15(11):2633.
124. Zárate R, el Jaber-Vazdekis N, Tejera N, Pérez JA, Rodríguez C. Significance of long chain polyunsaturated fatty acids in human health. *Clin Transl Med*. 27 juill 2017;6(1):25.
125. Malaguarnera M, Catania VE, Malaguarnera M. Carnitine derivatives beyond fatigue: an update. *Curr Opin Gastroenterol*. mars 2023;39(2):125.
126. Vaziri-harami R, Delkash P. Can l-carnitine reduce post-COVID-19 fatigue? *Ann Med Surg* [Internet]. janv 2022 [cité 8 avr 2025];73. Disponible sur: https://journals.lww.com/annals-of-medicine-and-surgery/fulltext/2022/01000/can_l_carnitine_reduce_post_covid_19_fatigue_.23.aspx

127. Vasiljevski ER, Burns J, Bray P, Donlevy G, Mudge AJ, Jones KJ, et al. L-carnitine supplementation for muscle weakness and fatigue in children with neurofibromatosis type 1: A Phase 2a clinical trial. *Am J Med Genet A*. 2021;185(10):2976-85.
128. Crentsil V. Mechanistic contribution of carnitine deficiency to geriatric frailty. *Ageing Res Rev*. 1 juill 2010;9(3):265-8.
129. VIDALI. VIDAL. 2022 [cité 21 avr 2025]. Carnitine - Complément alimentaire. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/l-carnitine-levocarnitine.html>
130. Claustrat B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine Sommeil*. 1 janv 2009;6(1):12-24.
131. Barroyer P, Lemoine P. Dispensation de la mélatonine, un conseil indispensable. *Actual Pharm*. 1 juin 2022;61(617, Supplement):24-5.
132. Höglund E, Øverli Ø, Winberg S. Tryptophan Metabolic Pathways and Brain Serotonergic Activity: A Comparative Review. *Front Endocrinol* [Internet]. 8 avr 2019 [cité 19 mai 2025];10. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2019.00158/full>
133. Ahmed F, Mohammed A. Magnesium: The Forgotten Electrolyte—A Review on Hypomagnesemia. *Med Sci*. avr 2019;7(4):56.
134. Floege J. Magnesium in CKD: more than a calcification inhibitor? *J Nephrol*. 1 juin 2015;28(3):269-77.
135. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium. *EFSA J*. 2015;13(7):4186.
136. Workinger JL, Doyle RP, Bortz J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients*. sept 2018;10(9):1202.
137. Swaminathan R. Magnesium Metabolism and its Disorders. *Clin Biochem Rev*. mai 2003;24(2):47-66.
138. Pardo MR, Garicano Vilar E, San Mauro Martín I, Camina Martín MA. Bioavailability of magnesium food supplements: A systematic review. *Nutrition*. 1 sept 2021;89:111294.
139. Adomako EA, Yu ASL. Magnesium Disorders: Core Curriculum 2024. *Am J Kidney Dis*. 1 juin 2024;83(6):803-15.
140. Mori H, Tack J, Suzuki H. Magnesium Oxide in Constipation. *Nutrients*. févr 2021;13(2):421.
141. Tinsley GM, Harty PS, Stratton MT, Siedler MR, Rodriguez C. Liposomal Mineral Absorption: A Randomized Crossover Trial. *Nutrients*. janv 2022;14(16):3321.

142. Kappeler D, Heimbeck I, Herpich C, Naue N, Höfler J, Timmer W, et al. Higher bioavailability of magnesium citrate as compared to magnesium oxide shown by evaluation of urinary excretion and serum levels after single-dose administration in a randomized cross-over study. *BMC Nutr.* 11 janv 2017;3(1):7.
143. SOLGAR. Solgar France. 2025 [cité 21 avr 2025]. Magnésium citrate. Disponible sur: https://www.solgar.fr/magnesium-citrate.html?options=Quantit%C3%A9%2FVolume_60+comprim%C3%A9s&options=Dosage_200+mg
144. A-LAB. A-LAB. 2025 [cité 21 avr 2025]. Magnésium Liposomal. Disponible sur: <https://laboratoire-alab.fr/produit/magnesium/>
145. You S, Ma Y, Yan B, Pei W, Wu Q, Ding C, et al. The promotion mechanism of prebiotics for probiotics: A review. *Front Nutr* [Internet]. 5 oct 2022 [cité 13 mars 2025];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2022.1000517/full>
146. Mohanty D, Misra S, Mohapatra S, Sahu PS. Prebiotics and synbiotics: Recent concepts in nutrition. *Food Biosci.* 1 déc 2018;26:152-60.
147. Sanders ME, Merenstein D, Merrifield CA, Hutkins R. Probiotics for human use. *Nutr Bull.* 2018;43(3):212-25.
148. Kearns RP, Dooley JSG, Matthews M, McNeilly AM. “Do probiotics mitigate GI-induced inflammation and perceived fatigue in athletes? A systematic review”. *J Int Soc Sports Nutr.* 31 déc 2024;21(1):2388085.
149. Barone M, D’Amico F, Brigidi P, Turrone S. Gut microbiome–micronutrient interaction: The key to controlling the bioavailability of minerals and vitamins? *BioFactors.* 2022;48(2):307-14.
150. Plaza-Diaz J, Ruiz-Ojeda FJ, Gil-Campos M, Gil A. Mechanisms of Action of Probiotics. *Adv Nutr.* 1 janv 2019;10:S49-66.
151. Corbitt M, Campagnolo N, Staines D, Marshall-Gradisnik S. A Systematic Review of Probiotic Interventions for Gastrointestinal Symptoms and Irritable Bowel Syndrome in Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis (CFS/ME). *Probiotics Antimicrob Proteins.* 1 sept 2018;10(3):466-77.
152. Leite GSF, Resende Master Student AS, West NP, Lancha AH. Probiotics and sports: A new magic bullet? *Nutrition.* 1 avr 2019;60:152-60.
153. Belloni S, Caruso R, Giacon C, Baroni I, Conte G, Magon A, et al. Microbiome-Modifiers for Cancer-Related Fatigue Management: A Systematic Review. *Semin Oncol Nurs.* 1 avr 2024;40(2):151619.
154. pileje. lactichoc. 2025 [cité 21 avr 2025]. Lactichoc. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/lactichoc>

155. pileje. lactibiane reference. 2025 [cité 21 avr 2025]. Lactibiane Référence - 30 gélules. Disponible sur: [https://https://solutions.pileje.fr/fr/produit/lactibiane-reference-30-gelules](https://solutions.pileje.fr/fr/produit/lactibiane-reference-30-gelules)
156. ARAGAN. Aragan. 2025 [cité 21 avr 2025]. BIOTIC•P7® ENTÉRO 30J. Disponible sur: <https://aragan.fr/produits/pureprotect/bioticip7-entero-30j/>
157. ARAGAN. Aragan. 2025 [cité 21 avr 2025]. BIOTIC•P3® STRESS. Disponible sur: <https://aragan.fr/produits/pureprotect/bioticip3-stress/>
158. YSONUT. Ysonut France. 2025 [cité 21 avr 2025]. PROBIOVANCE D 10. Disponible sur: <https://boutique.ysonut.fr/produits/microbiote/probiovance-d-10>
159. YSONUT. Ysonut France. 2025 [cité 21 avr 2025]. INULIVANCE | Inovance. Disponible sur: <https://boutique.ysonut.fr/produits/home/inulivance>
160. Coqueiro AY, Rogero MM, Tirapegui J. Glutamine as an Anti-Fatigue Amino Acid in Sports Nutrition. *Nutrients*. avr 2019;11(4):863.
161. Coëffier M, Déchelotte P. Mécanismes d'action potentiels de la glutamine chez le patient agressé. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 sept 2009;23(3):133-6.
162. Wan J jing, Qin Z, Wang P yuan, Sun Y, Liu X. Muscle fatigue: general understanding and treatment. *Exp Mol Med*. oct 2017;49(10):e384-e384.
163. Dobryakova E, Genova HM, DeLuca J, Wylie GR. The Dopamine Imbalance Hypothesis of Fatigue in Multiple Sclerosis and Other Neurological Disorders. *Front Neurol* [Internet]. 12 mars 2015 [cité 12 mars 2025];6. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2015.00052/full>
164. Cordeiro LMS, Rabelo PCR, Moraes MM, Teixeira-Coelho F, Coimbra CC, Wanner SP, et al. Physical exercise-induced fatigue: the role of serotonergic and dopaminergic systems. *Braz J Med Biol Res*. 19 oct 2017;50:e6432.
165. Yamashita M. Potential Role of Neuroactive Tryptophan Metabolites in Central Fatigue: Establishment of the Fatigue Circuit. *Int J Tryptophan Res*. 1 janv 2020;13:1178646920936279.
166. Gutierrez-Mariscal FM, Arenas-de Larriva AP, Limia-Perez L, Romero-Cabrera JL, Yubero-Serrano EM, López-Miranda J. Coenzyme Q10 Supplementation for the Reduction of Oxidative Stress: Clinical Implications in the Treatment of Chronic Diseases. *Int J Mol Sci*. janv 2020;21(21):7870.
167. Tsai IC, Hsu CW, Chang CH, Tseng PT, Chang KV. Effectiveness of Coenzyme Q10 Supplementation for Reducing Fatigue: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* [Internet]. 24 août 2022 [cité 8 avr 2025];13. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.883251/full>

168. Testai L, Martelli A, Flori L, Cicero AFG, Colletti A. Coenzyme Q10: Clinical Applications beyond Cardiovascular Diseases. *Nutrients*. mai 2021;13(5):1697.
169. Charrier D, Cerullo G, Carpenito R, Vindigni V, Bassetto F, Simoni L, et al. Metabolic and Biochemical Effects of Pyrroloquinoline Quinone (PQQ) on Inflammation and Mitochondrial Dysfunction: Potential Health Benefits in Obesity and Future Perspectives. *Antioxidants*. sept 2024;13(9):1027.
170. Jonscher KR, Chowanadisai W, Rucker RB. Pyrroloquinoline-Quinone Is More Than an Antioxidant: A Vitamin-like Accessory Factor Important in Health and Disease Prevention. *Biomolecules*. oct 2021;11(10):1441.
171. Dorczok MC, Mittmann G, Mossaheb N, Schrank B, Bartova L, Neumann M, et al. Dietary Supplementation for Fatigue Symptoms in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)—A Systematic Review. *Nutrients*. 28 janv 2025;17(3):475.
172. buxeraud jacques. La vitamine C. *Actual Pharm*. 1 mars 2021;60(604):S24-6.
173. Chang SW, Lee HC. Vitamin D and health - The missing vitamin in humans. *Pediatr Neonatol*. 1 juin 2019;60(3):237-44.
174. Di Molfetta IV, Bordoni L, Gabbianelli R, Sagratini G, Alessandrini L. Vitamin D and Its Role on the Fatigue Mitigation: A Narrative Review. *Nutrients*. janv 2024;16(2):221.
175. López-Muñoz P, Beltrán B, Sáez-González E, Alba A, Nos P, Iborra M. Influence of Vitamin D Deficiency on Inflammatory Markers and Clinical Disease Activity in IBD Patients. *Nutrients*. mai 2019;11(5):1059.
176. Piraux A. Vitamine D et Covid-19. *Actual Pharm*. 1 avr 2021;60(605):52-5.
177. Tardy AL, Pouteau E, Marquez D, Yilmaz C, Scholey A. Vitamins and Minerals for Energy, Fatigue and Cognition: A Narrative Review of the Biochemical and Clinical Evidence. *Nutrients*. janv 2020;12(1):228.
178. O'Connor PJ, Kennedy DO, Stahl S. Mental energy: plausible neurological mechanisms and emerging research on the effects of natural dietary compounds. *Nutr Neurosci*. 2 nov 2021;24(11):850-64.
179. Markun S, Gravestock I, Jäger L, Rosemann T, Pichierri G, Burgstaller JM. Effects of Vitamin B12 Supplementation on Cognitive Function, Depressive Symptoms, and Fatigue: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression. *Nutrients*. mars 2021;13(3):923.
180. Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, Młyniec K, Librowski T. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- κ B signaling. *Inflammopharmacology*. 1 févr 2017;25(1):11-24.
181. Hoppe C, Kutschan S, Dörfler J, Büntzel J, Büntzel J, Huebner J. Zinc as a complementary treatment for cancer patients: a systematic review. *Clin Exp Med*. 1 mai 2021;21(2):297-313.

182. Houston BL, Hurrie D, Graham J, Perija B, Rimmer E, Rabbani R, et al. Efficacy of iron supplementation on fatigue and physical capacity in non-anaemic iron-deficient adults: a systematic review of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 1 avr 2018;8(4):e019240.
183. Rineau E, Gueguen N, Procaccio V, Geneviève F, Reynier P, Henrion D, et al. Iron Deficiency without Anemia Decreases Physical Endurance and Mitochondrial Complex I Activity of Oxidative Skeletal Muscle in the Mouse. *Nutrients*. avr 2021;13(4):1056.
184. Yokoi K, Konomi A. Iron deficiency without anaemia is a potential cause of fatigue: meta-analyses of randomised controlled trials and cross-sectional studies. *Br J Nutr*. mai 2017;117(10):1422-31.
185. Ribiere S, Guillaumot MA, Barré A, Abou Ali E, Barret M, Chaussade S, et al. Quel est le VRAI risque au long cours des inhibiteurs de la pompe à protons ? *Presse Médicale*. 1 mai 2019;48(5):503-10.
186. Yiannikourides A, Latunde-Dada GO. A Short Review of Iron Metabolism and Pathophysiology of Iron Disorders. *Medicines*. sept 2019;6(3):85.
187. Sartain S, Al-Ezairej M, McDonnell M, Westoby C, Katarachia V, Wootton SA, et al. Iron deficiency and fatigue in inflammatory bowel disease: A systematic review. *PLOS ONE*. 13 janv 2025;20(1):e0304293.
188. Emadzadeh M, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Impact of curcumin supplementation on fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Fatigue Biomed Health Behav*. 2 janv 2025;13(1):19-35.
189. Babaei F, Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H. Curcumin (a constituent of turmeric): New treatment option against COVID-19. *Food Sci Nutr*. 2020;8(10):5215-27.
190. Arring NM, Millstine D, Marks LA, Nail LM. Ginseng as a Treatment for Fatigue: A Systematic Review. *J Altern Complement Med*. juill 2018;24(7):624-33.
191. Sicard J. Place du ginseng dans la lutte contre la fatigue liée au cancer. *Actual Pharm*. 1 janv 2021;60(602):38-43.
192. Ahmad S, Campos MG, Fratini F, Altaye SZ, Li J. New Insights into the Biological and Pharmaceutical Properties of Royal Jelly. *Int J Mol Sci*. janv 2020;21(2):382.
193. Salama S, Shou Q, Abd El-Wahed AA, Elias N, Xiao J, Swillam A, et al. Royal Jelly: Beneficial Properties and Synergistic Effects with Chemotherapeutic Drugs with Particular Emphasis in Anticancer Strategies. *Nutrients*. janv 2022;14(19):4166.
194. Ali AM, Ali EM, Mousa AA, Ahmed ME, Hendawy AO. Bee honey and exercise for improving physical performance, reducing fatigue, and promoting an active lifestyle during COVID-19. *Sports Med Health Sci*. 1 sept 2021;3(3):177-80.
195. Lorist MM, Tops M. Caffeine, fatigue, and cognition. *Brain Cogn*. 1 oct 2003;53(1):82-94.

196. Sung DJ, Kim S, Kim J, An HS, So WY. Rôle de la l -carnitine dans la performance sportive : Focus sur l'aide ergogène et antioxydante. *Sci Sports*. 1 sept 2016;31(4):177-88.
197. chen ZX, SONG JJ, sou HY. Research progress on the mechanism of exercise fatigue and the role of probiotics in counteracting it. 2024 [cité 11 mars 2025]; Disponible sur: https://www.tmrjournals.com/article.html?J_num=12&a_id=3232
198. Corblin M, Fagnere C, Marre-Fournier F. Déséquilibre du microbiote intestinal et troubles dépressifs. *Actual Pharm*. 1 mars 2021;60(604):36-40.
199. Benyaich A. Les effets du régime méditerranéen sur les maladies chroniques: Maladies cardiovasculaires, stress oxydatif, dyslipidémie, diabète sucré, pression artérielle, cancer, maladies neurodégénératives et obésité. *Nutr Res Rev* [Internet]. nov 2017 [cité 20 mars 2025]; Disponible sur: <https://hal.science/hal-01629438>
200. Khan F, Amatya B. Management of Fatigue in Neurological disorders: Implications for Rehabilitation. *J Int Soc Phys Rehabil Med*. déc 2018;1(2):9.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) ULLIEL-DE AMORIN Alexandre

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21002657

N° Thèse : 14

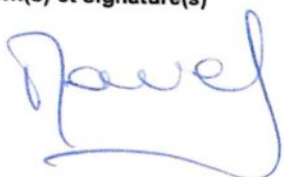
Nom et Prénom : ULLIEL-DE AMORIN Alexandre

Sujet :
CONSEILS A L'OFFICINE FACE AUX DIFFERENTS TYPES DE FATIGUE

16/03/2026

Tours, le :

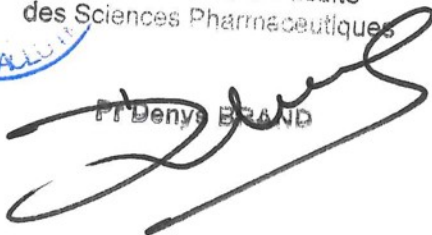
Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)



Vu et Transmis :
Le Doyen



Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques


Frédéric BRAND

ULLIEL-DE AMORIN ALEXANDRE	N° 14
TITRE DE LA THÈSE : CONSEILS A L'OFFICINE FACE AUX DIFFERENTS TYPES DE FATIGUE	
RÉSUMÉ DE LA THÈSE : Dans la société actuelle, la fatigue fait partie intégrante de notre quotidien. Le pharmacien a un rôle privilégié de conseil et de proximité avec les patients pour savoir différencier les différents types de fatigue et ainsi répondre au mieux à leurs besoins. La fatigue pathologique, ou asthénie, peut-être de différentes natures, mais elle se définit dans un premier temps comme une diminution de la capacité et de l'efficacité des activités mentales et/ou physiques. La fatigue peut aussi être secondaire à une affection sous-jacente. Une fatigue de plus de 6 mois se définit comme de la fatigue chronique ou encéphalomyélite myalgique qui induit une fatigue chronique, invalidante et inexpliquée. Une fatigue peut aussi être psychologique ; on parle alors de fatigue mentale qui est au cœur des préoccupations pour le bien-être des patients ou des employés au travail. Lors du passage d'un patient au comptoir pour une demande liée à la fatigue, le pharmacien va alors mettre en place un interrogatoire pour pouvoir définir l'origine de la fatigue. Celles-ci sont diverses : le manque de sommeil, les affections du système musculosquelettique, un dérèglement du fonctionnement mitochondrial, une inflammation ou neuro-inflammation, une perturbation du microbiote, le vieillissement, l'alimentation, certains médicaments ou certaines pathologies chroniques. À chaque origine de la fatigue s'associe un ou plusieurs compléments alimentaires à conseiller pour diminuer la fatigue du patient dans sa globalité. Nous retrouvons ainsi une supplémentation en Omega 3, magnésium, mélatonine, pré et probiotiques, les vitamines D, C, B, le fer, le zinc ainsi que de la phytothérapie comme le curcuma, le ginseng, la gelée royale et la rhodiole. Le pharmacien a un rôle en conseillant une bonne l'hygiène de vie au patient, en rappelant les règles hygiéno-diététiques, en suggérant une activité sportive et essayer de trouver des pistes d'amélioration du sommeil.	
MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY : FATIGUE, ASTHENIE, MAGNESIUM, FATIGUE MENTALE, FATIGUE CHRONIQUE, FATIGUE MUSCULAIRE, COMPLEMENTS ALIMENTAIRES	
JURY : Présidente : Mme MAVEL Sylvie – Maîtresse de Conférences – UFR Pharmacie de Tours Membres : Mme DEVOT Caroline, Pharmacienne d'officine, titulaire à Saint Mars la Brière Mme SARSAM Rand, Pharmacienne d'officine, adjointe au Mans Mr THREIL Aymeric, Pharmacien d'officine, titulaire au Mans	
DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : LE 16 MARS 2026 à TOURS	