

# **Encéphalomyélite myalgique:** **Consensus international sur les Critères de l'E.M..**

Article d'abord publié en ligne: 22 AUG 2011

DOI: 10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x

© 2011 L'Association pour la publication du Journal of Internal Medicine

## **Journal of Internal Medicine**

**Volume 270 . Issue 4 . pages 327-338 . Octobre 2011**

Traduction française pour l'Association Française du Syndrome de Fatigue Chronique et de Fibromyalgie, ME-CFS/SPID par le Dr. A. Rose.

**AUTEURS:** Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, Klimas NG, Broderick G, T Mitchell, Staines D, Powles ACP, Speight N, R Vallings, Bateman L, Baumgarten-Austrheim B, Bell DS, Carlo-Stella N, Chia J, Darragh A, D Jo, Lewis D, Lumière AR, Marshall-Gradisbik S, Mena I, Mikovits JA, Murovska M, ML Pall, Stevens S (Indépendant, Vancouver, BC, Canada; indépendants, Calgary, AB, Canada; Département de Physiologie et de Médecine, Vrije Universiteit de Bruxelles, Himmunitas Fondation, Bruxelles, Belgique; Département de médecine, Université de Miami Miller School of Medicine et Miami Veterans Affairs Medical Center, à Miami, Floride, États-Unis, Département de médecine, Université de l'Alberta, Edmonton, AB, Canada; consultant honoraire pour NHS à Peterborough / Cambridge, Lowestoft, Suffolk, Royaume-Uni; Gold Coast Unité de santé publique, Southport, dans le Queensland; sciences de la santé et de médecine, Université Bond, Robina, Queensland, Australie; Faculté de Santé Sciences, l'Université McMaster et St Joseph de Hamilton, Hamilton, ON, Canada; indépendants, Durham, Royaume-Uni; Howick la Santé et du Centre médical, Howick, Nouvelle-Zélande; Clinique de consultation fatigue, Salt Lake Regional Medical Center; médecine interne, médecine familiale, Université de l'Utah, Salt Lake City, UT, États-Unis; EM / SFC Centre, Oslo University Hospital HF, Norvège; département de pédiatrie, Université de l'État de New York, Buffalo, NY; indépendants, Pavie, en Italie; Harbor-UCLA Medical Center, Université de Californie, Los Angeles, CA; EV Med recherche, Lomita, Californie, États-Unis, l'Université de Limerick, Limerick, en Irlande; Clinique de la douleur, Konyang University Hospital, Daejeon, Corée; Donvale Spécialiste Medical Centre, Donvale, Victoria, Australie; ministères ou anesthésiologie, la neurobiologie et d'anatomie, Université de l'Utah, Salt Lake City, Utah, États-Unis; sciences de la santé et de médecine, Université Bond, Robina, Queensland, Australie; Département de Médecine Nucléaire, Clinica Las Condes, Santiago, Chili; Whittemore Peterson Institute, Université du Nevada, Reno, NV, États-Unis; Miwa Naika Clinique, Toyama, Japon, A. Kirchenstein Institut de microbiologie et de virologie, Université de Riga Stradins, Riga, Lettonie; Département de biochimie et de sciences médicales de base, la Washington State University, Portland, OR; Département des Sciences du Sport, Université des États-Unis Pacifique, Stockton, Californie). Encéphalomyélite myalgique:

**Résumé: Consensus international: Critères.** (révision). *Intern J Med* 2011; **270** : 327-338.

L'étiquette "Syndrome de fatigue chronique" (SFC) a persisté pendant de nombreuses années en raison du manque de connaissances des agents étiologiques et du processus de la maladie. Au vu des recherches les plus récentes et de l'expérience clinique qui plaident très fortement pour une inflammation généralisée et une pathologie neurologique multi-systémique, il est plus approprié et correct d'utiliser le terme «**encéphalomyélite myalgique**» (E.M.), car il indique une pathophysiologie sous-jacente. Ce terme est également compatible avec la classification neurologique de l'E.M. dans la Classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la santé (CIM G93.3). En conséquence, un Comité de Consensus international composé de cliniciens, chercheurs, professeurs d'enseignement et d'un avocat indépendant des patients a été formé dans le

but d'élaborer des critères basés sur les connaissances actuelles. Treize pays et un large éventail de spécialités étaient représentés. Collectivement, les membres ont environ 400 ans d'expérience à la fois de pratique clinique et d'enseignement, auteurs de centaines de publications dans des revues, avec comité scientifique et ont diagnostiqués ou traités environ 50 000 patients atteints d'E.M. , et plusieurs membres ont participé à l'élaboration des critères précédents. L'expertise et l'expérience des membres du comité ainsi que "PubMed" et d'autres sources médicales ont été utilisés dans une succession de suggestions / projets / critiques / révisions. Les auteurs, libres de tout organisme de parrainage, ont atteint un consensus atteignant 100% selon une analyse de type "Delphi". La portée du présent document est limitée aux critères de l'E.M. et à leur application. En conséquence, les critères reflètent une symptomatologie complexe. Les notes opérationnelles améliorent la clarté et la spécificité en fournissant des conseils quant-à l'expression et à l'interprétation des symptômes. Les directives pour l'application et l'interprétation de la recherche et de la clinique favoriseront la reconnaissance optimale de l'E.M. par les médecins généralistes et autres fournisseurs de soins, et amélioreront la cohérence des diagnostics chez des patients tant adultes que pédiatriques, au niveau international et faciliteront une sélection plus précise des patients pour des études de recherche.

## Introduction

L'Encéphalomyélite myalgique (EM), également appelée dans la littérature le syndrome de fatigue chronique (SFC), est une maladie complexe comprenant une dérégulation profonde du système nerveux central (SNC) [ [1-3](#) ] et du système immunitaire [ [4-8](#) ], un dysfonctionnement du métabolisme cellulaire énergétique et du transport ionique [ [9-11](#) ] et des anomalies cardio-vasculaires [ [12-14](#) ]. La physiopathologie sous-jacente produit des anomalies mesurables des fonctions physiques et cognitives et fournit une base pour la compréhension de la symptomatologie. En conséquence, l'élaboration des critères d'un consensus international qui intègre les connaissances actuelles devrait faire progresser la compréhension de l'E.M. par les praticiens de la santé et bénéficier à la fois au médecin et au patient, en consultation clinique, ainsi qu'aux chercheurs cliniques. Le problème rencontré avec les critères généraux [ [15, 16](#) ], c'est qu'ils ne sélectionnent pas des ensembles homogènes de patients.

Les Centres de Contrôle des Maladies estiment des prévalences décuplées, de 2,54% en utilisant les critères empiriques de Reeves, par rapport aux 0,24% selon les critères de Fukuda [ [17](#) ] [ [16](#) ]. Jason *et al.* [ [18](#) ] et ces résultats suggèrent qu'il existe des failles dans la méthodologie de Reeves, car il est possible de répondre aux critères empiriques pour l'E.M. sans avoir de symptômes physiques et ils ne discriminent pas les patients atteints d'EM /SFC de ceux souffrant de troubles dépressifs majeurs. Établir des catégories de patients qui comprennent des personnes qui n'ont pas la maladie donne lieu à des résultats de recherche faussés, des traitements inappropriés et entraîne un gaspillage de fonds, déjà parcimonieux, pour la recherche . [ [19](#) ]. Certains symptômes des critères de Fukuda se retrouvent dans la dépression, alors que les critères du consensus canadien [ [20](#) ] distinguent les patients atteints d'EM de ceux qui sont déprimés et identifient les

patients qui sont physiquement plus affaiblis et ont un des déficiences fonctionnelles physiques et cognitives plus marquées. [ 21 ].

## **Critères du Consensus international**

Les critères du consensus canadien ont été utilisés comme point de départ, mais des modifications importantes ont été faites. La période de 6 mois d'attente avant le diagnostic n'est plus nécessaire. Aucune autre maladie exige en effet que le diagnostic soit postposé jusqu'à ce que le patient ait souffert de l'affliction pendant six mois. Nonobstant des périodes d'investigation clinique variables et parfois prolongées, le diagnostic devrait être effectué lorsque le clinicien est convaincu que le patient a l'E.M., plutôt que de voir le diagnostic retardé par un facteur de temps spécifique. Des diagnostics précoces peuvent susciter des nouvelles connaissances sur les premières étapes de la pathogenèse, un traitement précoce peut réduire la gravité et l'impact.

Utiliser le terme «fatigue» en tant que nom d'une maladie lui donne une importance exclusive et a été le critère le plus mal utilisé et le plus déroutant. Aucune autre maladie comportant de la "fatigue" a vu le terme " «fatigue chronique» attaché à son nom - par exemple, le cancer / fatigue chronique; la sclérose en plaques / fatigue chronique - sauf... l'EM / SFC. La fatigue dans d'autres conditions est généralement proportionnelle à l'effort ou à la durée avec une récupération rapide et se reproduira dans la même mesure avec le même effort ou durée effectués le jour même ou le lendemain. Le seuil pathologiquement bas de fatigabilité des E.M. décrite dans les critères suivants se produit souvent avec un effort physique ou mental minime et avec la capacité réduite à entreprendre la même activité le même jour ou durant plusieurs jours.

Les critères du consensus international ( [tableau 1](#) ) identifient des schémas caractéristiques, uniques et distincts, des groupes de symptômes de l'E.M.. Le large spectre des symptômes alerte les médecins vers des types de pathologies et permettent d'identifier des symptômes critiques avec plus de précision [ 18-20 ]. Les notes opérationnelles qui suivent chaque critère servent de guide dans l'expression des symptômes et leur interprétation contextuelle. Cela aidera le clinicien généraliste dans l'identification et le traitement des patients avec l'E.M. dans le contexte des soins de premier niveau.

## **. Tableau 1 Encéphalomyélite myalgique: critères de consensus international**

---

• cliniques et recherche. Adulte et pédiatrique .

---

*L'Encéphalomyélite myalgique est une maladie neurologique acquise avec des dysfonctionnements complexes globaux. Dérèglement pathologique des systèmes nerveux, immunitaire et endocrinien, avec altération du métabolisme énergétique cellulaire et du transport des ions sont des caractéristiques majeures. Bien que les signes et les symptômes soient dynamiquement interactifs et interconnectés, les critères sont regroupés par régions de physiopathologie afin de fournir des repères précis.*

Un patient doit remplir les critères d'épuisement neurologique après exercice (A), au moins un symptôme parmi trois catégories de troubles neurologiques (B), au moins un symptôme parmi trois catégories de troubles immunitaires / gastro-intestinaux / génito-urinaires (C), et au moins un symptôme du métabolisme énergétique / déficience de transport d'ions

# . Tableau 1 Encéphalomyélite myalgique: critères de consensus international

• cliniques et recherche. Adulte et pédiatrique .

cellulaire(D).

## **A. épuisement neuroimmunitaire Post-exercice(ENPE ): obligatoire**

Cette fonction cardinale est une incapacité pathologique à produire suffisamment d'énergie à la demande avec des symptômes importants surtout dans les domaines neuro-immunitaires. Les caractéristiques sont les suivantes:

1. **Fatigabilité Marquée, rapide, physique et/ou cognitive, en réponse à l'effort**, qui peut être minime, comme les activités de la vie quotidienne ou de simples tâches mentales, qui cependant peuvent être débilitantes et provoquer une rechute.
2. **Exacerbation des symptômes Post-exercice:** *par exemple des symptômes grippaux aigus, douleur et aggravation des autres symptômes.*
3. **Un épuisement Post-exercice** qui peut survenir immédiatement après l'activité ou être retardé de quelques heures ou quelques jours.
4. **Période de récupération prolongée**, prenant généralement 24 h ou plus. Une rechute pouvant durer plusieurs jours, des semaines ou plus.
5. **Seuil bas de fatigabilité physique et mentale (manque d'endurance) résultant en une réduction substantielle du niveau d'activité par rapport à l'activité avant-maladie.**

**Les notes opérationnelles:** *Pour un diagnostic de EM, la sévérité des symptômes doit entraîner une réduction significative du niveau d'activité par rapport au niveau d'avant la maladie: atteinte Légère à Modérée = une réduction d'environ 50% du niveau d'activité, atteinte Modérée: patient principalement confiné à la maison, atteinte grave = principalement grabataire ou très grave = totalement alité et nécessitant une aide pour accomplir les fonctions de base. Il peut y avoir des fluctuations marquées de la gravité des symptômes ou de leur hiérarchie de jour en jour ou d'heure en heure. Il faut tenir compte des activités, de leur contexte et de leur interactivité. **Le temps de récupération** : par exemple, indépendamment du temps de récupération (anormalement prolongé) d'un patient après une lecture de ½ heure, il faudra beaucoup plus de temps pour récupérer de courses à l'épicerie pendant ½ heure et même plus si cette activité est répétée le lendemain - si elle peut être seulement répétée le lendemain. Ceux qui se reposent avant une activité ou ont ajusté leur niveau d'activité à leurs limites d'énergie peuvent avoir des périodes de récupération plus courtes que ceux qui n'ont pas mesuré et adapté le rythme de leurs activités de manière adéquate. **impact** : par exemple, un athlète exceptionnel pourrait avoir une réduction de 50% de son niveau " pré-maladie" et être encore plus actif qu'une personne sédentaire.*

## **B. Déficiences neurologiques:**

Au moins un symptôme des trois catégories de quatre symptômes suivants:

### 1. Déficiences neurocognitives

- a. **Difficulté du traitement de l'information:** pensée , ralentie, concentration altérée: *par exemple: confusion, désorientation, surcharge cognitive, difficultés à prendre des décisions ,ralenti de la parole, dyslexie acquise ou à l'effort.*
- b. **Perte de mémoire à court terme:** *par exemple, difficulté de se souvenir ce qu'on voulait dire, de ce que l'on disait, à trouver ces mots, à se rappeler d'une information , mémoire de travail pauvre.*

### 2. Douleur

a. **Maux de tête:** *par exemple, maux de tête chroniques, généralisés qui impliquent souvent des douleurs oculaires, ou rétro-oculaires ou à l'arrière de la tête pouvant être associées à une tension musculaire cervicale; de la migraine; des céphalées de tension.*

b. **Douleur Significative** dans les muscles, jonctions musculo-tendineuses, articulaires, abdominale ou thoracique. Elle est de nature non-inflammatoire et migre souvent. *ex.: hyperalgésie généralisée, ou douleur généralisée (pouvant répondre à des critères de fibromyalgie), douleur myofasciale ou rayonnante.*

### 3. Les troubles du sommeil

a. **Sommeil perturbé:** *des insomnies, ou un sommeil prolongé, siestes comprises, occupant parfois la plupart de la journée et restant éveillé presque toute la nuit, des réveils fréquents, ou se réveillant beaucoup plus tôt qu'avant le début de la maladie; rêves importants et fréquents / cauchemars.*

## . Tableau 1 Encéphalomyélite myalgique: critères de consensus international

• cliniques et recherche. Adulte et pédiatrique .

**b.Sommeil non réparateur:** par exemple, se réveiller en se sentant épuisé, indépendamment de la durée du sommeil, somnolence diurne.

### 4. Troubles moteurs ou de la perception Neurosensorielle.

**a. Perceptions neurosensorielles:** par exemple . incapacité à concentrer la vision, hyper-sensibilité à la lumière, au bruit, aux vibrations, odeurs, au goût ou au toucher; trouble de la perception profonde. (proprioceptif profond).

**b. Moteur:** faiblesse musculaire, trémulations musculaires, une mauvaise coordination musculaire, perte d'équilibre en station debout, ataxie.

*Notes: les déficiences neurocognitives , signalées ou observées, s'accroissent avec la fatigue. Des phénomènes de surcharge peuvent être évidents quand deux tâches sont réalisées simultanément . Des réponses anormales d'accommodation des pupilles sont monnaie courante. Les troubles du sommeil sont généralement exprimés par un sommeil prolongé, parfois de façon extrême, dans la phase aiguë et souvent se transformer en inversion du sommeil dans la phase chronique. Des perturbations motrices peuvent ne pas être évidentes dans les cas légers ou modérés, mais, dans les cas graves, une démarche anormale et un test de Romberg positifs peuvent être observés.*

## C. immunitaires, des troubles gastro-intestinaux et génito-urinaires:

Au moins un symptôme dans trois des cinq catégories suivantes:

**1. Symptômes pseudo-grippaux pouvant être récurrents ou chroniques et typiquement s'activant ou s'aggravant à l'effort:** exemples: maux de gorge, sinusite, ou ganglions lymphatiques cervicaux ou axillaires hypertrophiés ou sensibles à la palpation.

**2. Susceptibilité aux infections virales avec des périodes de récupération prolongée.**

**3. Tractus gastro-intestinal:** nausées, douleurs abdominales, des ballonnements, syndrome du côlon irritable.

**4. Génito-urinaire:** par exemple, urgences urinaires ou pollakiurie, nycturie.

**5. Sensibilités à la nourriture, aux médicaments, aux odeurs ou aux produits chimiques.**

*Notes: Des maux de gorge, des ganglions lymphatiques sensibles, ou des symptômes grippaux ne sont évidemment pas spécifiques de l'E.M., mais leur apparition en réaction à l'effort est anormale. La gorge peut être douloureuse, sèche et rugueuse. Une arrière-gorge injectée et pourpre peut être vue dans les fosses amygdaliennes, traduisant une activation immunitaire.*

## D. Production d'énergie / transports déficiences cellulaires: Au moins un symptôme:

**1. Cardiovasculaire:** par exemple incapacité à tolérer une position verticale - intolérance orthostatique, hypotension-syndrome de tachycardie orthostatique posturale , palpitations avec ou sans arythmie cardiaque, vertiges, étourdissements.

**2. Respiratoire:** impression de manque d'air, une respiration laborieuse, de la fatigue des muscles de la paroi thoracique.

**3. Perte de stabilité thermostatique:** par exemple une température corporelle sous-normale, avec des fluctuations diurnes, des épisodes de transpirations (nocturnes), des impressions récurrentes de fièvre avec ou sans fièvre de faible intensité, des extrémités froides.

**4. Intolérance aux températures extrêmes.**

*Notes: L'intolérance orthostatique peut être retardée de plusieurs minutes. Les patients qui ont une intolérance orthostatique peuvent présenter des marbrures des extrémités, une pâleur extrême ou des phénomènes de Raynaud. Dans la phase chronique, les demi-lunes des ongles peuvent reculer.*

## Considérations pédiatriques:

*Les symptômes peuvent progresser plus lentement chez les enfants que chez les adolescents ou les adultes. En plus de*

## . Tableau 1 Encéphalomyélite myalgique: critères de consensus international

### • cliniques et recherche. Adulte et pédiatrique .

*l'épuisement neurologique post-exercices, les symptômes les plus évidents ont tendance à être neurologiques: maux de tête, troubles cognitifs et troubles du sommeil.*

**1. Maux de tête:** maux de tête sévères ou chroniques souvent débilissants. La migraine peut être accompagnée par une chute rapide de la température, de l'agitation, des vomissements, diarrhée et une faiblesse généralisée.

**2. Déficiences neurocognitives:** Des difficultés à focaliser le regard, notamment à la lecture sont communes. Les enfants peuvent devenir dyslexique, ce qui ne peut être évident que lorsqu'ils sont fatigués. On peut observer une lenteur du traitement des informations, une difficulté à suivre les instructions auditives ou à prendre des notes. Tous les troubles cognitifs s'aggravent avec l'effort physique ou mental. Les jeunes ne seront pas en mesure de maintenir un programme scolaire complet.

**3. La douleur peut sembler erratique et migrer rapidement.** Une hypermobilité articulaire est fréquente.

*Notes: Les fluctuations et la hiérarchie dans la sévérité des symptômes ont tendance à varier plus rapidement et plus radicalement que chez les adultes.*

#### Classification

##### --- Encéphalomyélite myalgique

--- **Encéphalomyélite myalgique atypique** : elle répond aux critères de l'épuisement neuro-immunitaire post-exercice, mais présente deux symptômes en moins parmi les critères nécessaires. Perturbation du sommeil ou Douleur peuvent être absents dans des cas rares.

**Exclusions:** *Comme dans tous les diagnostics, l'exclusion des diagnostics alternatifs est réalisée par l'histoire du patient, l'examen physique, et les examens de laboratoire / biomarqueurs éventuels. Il est possible d'avoir plus d'une maladie, mais il est important que chacune soit identifiée et traitée. Les troubles psychiatriques primaires, somatoformes et les toxicomanies sont exclus. Sur le plan pédiatrique: « la phobie primaire » de l'école.*

**Entités co-morbides:** . fibromyalgie, syndrome de douleur myofasciale, syndrome de l'articulation temporo-mandibulaire, syndrome du côlon irritable, cystite interstitielle, syndrome de Raynaud, prolapsus de la valve mitrale, migraines, allergies, sensibilités chimiques multiples, thyroïdite d' Hashimoto, syndrome de Sjögren, dépression réactionnelle, *migraine et syndrome du côlon irritable peuvent précéder l'E.M., mais lui deviennent ensuite associés. Fibromyalgie et E.M. peuvent se chevaucher.*

## Les critères sont supportés par la recherche

Les symptômes retrouvés dans nos critères sont soutenus par une étude de plus de 2500 patients qui a déterminé quels symptômes présentaient la plus grande efficacité pour identifier les patients atteints d'E.M. . [ 22 ]. Les investigations sur l'expression des gènes [ 23-27 ] et leur structure confirment les critères à un niveau moléculaire, y compris les anomalies d'augmentation du stress oxydatif [ 4, 28 ], l'altération de signaux immuns et adrénergiques [ 29, 30 ] et l'altération de l'expression des récepteurs d'œstrogènes [ 31 ]. En outre, les preuves à l'appui d'une prédisposition génétique à l'E.M. pointent vers des modifications dans les gènes contrôlant les transporteurs de la sérotonine [ 32, 33 ], le gène récepteur de glucocorticoïdes [ 34 ], ainsi que l'implication de la classe II des HLA. [ 35 ]. Les effets potentiels combinés de ces modifications ont reçu jusqu'ici une attention limitée [ 33, 36 ]. Certaines des premières grandes études montrent un manque d'éléments objectifs comme l'absence d'association avec le génotype HLA [ 37 ]. Une étude effectuée sur des patients jumeaux a suggéré que les facteurs environnementaux peuvent l'emporter sur toute prédisposition génétique dans les populations de patients au sens large. [ 38 ].

Des problèmes sous-jacents à des résultats contradictoires dans les études de recherche ont été identifiés [ 39, 40 ] et montrent le besoin d'études complémentaires basées sur des échantillons plus importants, avec des phénotypes plus clairement définis, et en particulier une étude qui reconnaît l'existence probable de sous-groupes significatifs au sein de la population de patients. Dans une étude basée sur les critères empiriques de Reeves [ 16 ], Jason *et al.* [ 18 ] ont rapporté que 38% des patients diagnostiqués avec un trouble dépressif majeur ont été classés à tort comme ayant l'E.M. et seulement 10% des patients identifiés comme ayant fait un SFC. avaient véritablement une E.M. . En conséquence, l'objectif principal de ce consensus est d'établir une série de critères cliniques plus sélectifs permettant d'identifier les patients présentant un épuisement neuro-immunitaire, associé à un seuil pathologiquement bas de fatigabilité et à une nette aggravation des symptômes dans les suites d'un effort. Cela permettra aux patients d'être diagnostiqués et classifiés pour des études de recherche internationale en fonction de critères acceptables tant pour les médecins que pour les chercheurs dans le monde entier.

### **Épuisement "neuro-immunitaire" post-exercice (ENPE)**

"Malaise"... soit un vague sentiment de malaise ou de fatigue [ 41 ] - est un mot imprécis et inadéquat pour ces pathologies à bas seuil de fatigabilité et pour décrire les symptômes post-exercices. La douleur et la fatigue sont des signaux cruciaux d'alarme physiologique qui préviennent les patients qu'ils ont à modifier ce qu'ils font, afin de protéger leur corps et de prévenir des dommages plus importants . L' épuisement "neuroimmun" fait partie de la réponse du corps afin de se protéger globalement et est associé à un dysfonctionnement de la régulation des systèmes nerveux, immunitaire et endocrinien et du métabolisme cellulaire ainsi que du transport des ions [ 42-46 ]. Le cycle normal d'activité et de repos, qui implique l'exécution d'une activité, la sensation de fatigue et la réaction de se reposer afin de rétablir l'énergie, devient dysfonctionnel.

De nombreux articles documentent des réponses biologiques anormales à l'effort, comme la perte de l'effet revigorant de l'exercice [ 20 ], un seuil de douleur diminué [ 47-49 ], une diminution de l'oxygène du sang cérébral et du débit volumique [ 50-53 ], une diminution de la fréquence cardiaque maximale [ 54 ], un apport d'oxygène aux muscles déficient [ 55 ], des taux élevés de métabolites de l'oxyde nitrique [56 ] et une aggravation des autres symptômes [ 57 ]. Les patients atteignent le seuil anaérobie et l'effort maximal à un niveau beaucoup plus faible de consommation d'oxygène [ 58 ]. Les effets d'épuisement prolongé après activité sont retrouvés comme une hyperactivité des afférences sensorielles du cerveau, [59 ] ce qui est interprété par le patient comme douleur et fatigue [ 29 ], l'activité des cytokines est surélevée [ 60 ], le retard dans la survenue des symptômes [61 ] et une période de récupération d'au moins 48 h sont observés[ 57 ]. Quand un test d'exercice a été donné sur deux jours consécutifs, certains patients ont connu une baisse allant jusqu'à 50% de leur capacité à produire de l'énergie lors de ce second test [ 62 ]. Tant l'exercice sous-maximal que l'exercice physiologique auto-régulé et limité aboutissent à un malaise. [ 48 ].

### **Des troubles neurologiques**

Certains virus et bactéries peuvent infecter les cellules des systèmes immunitaire et nerveux et provoquer une inflammation chronique. Des anomalies pathologiques structurelles et fonctionnelles [ 3 ] dans le cerveau et la moelle épinière suggèrent une dérégulation du système de contrôle du système nerveux central et de son réseau

de communications [ 62 ], cette dérégulation joue un rôle crucial dans la déficience cognitive et les symptômes neurologiques [ 20 ]. L'inflammation des ganglions de la racine dorsale de la moëlle épinière, sentinelles de l'information sensorielle périphérique voyageant vers le cerveau, a été observée dans les autopsies de moelles épinières ( Chaudhuri A. , Royal Society of Medicine, Meeting 2009). Des protéomes identifiés dans le liquide céphalo-rachidien permettent de distinguer les patients ayant été traités pour la maladie de Lyme, des témoins sains [ 63 ]. Les études de Neuro-imagerie montrent des lésions irréversibles punctiformes [ 64 ], une réduction approximative de 10% en volume de la matière grise [ 65, 66 ], une hypoperfusion [ 50, 67-71 ] et un hypo-métabolisme du tronc cérébral [ 1 ]. Des niveaux élevés de lactate dans les ventricules latéraux sont compatibles avec une diminution du débit sanguin cortical, un dysfonctionnement mitochondrial et un stress oxydatif [ 72 ]. La recherche suggère que la dérégulation du SNC.(Système Nerveux Central) et du système nerveux autonome modifie le traitement de la douleur et des afférences sensorielles [ 29, 47, 73, 74 ]. La perception par les patients que des tâches mentales simples exigent un effort substantiel est appuyé par des études de scanner du cerveau qui indiquent une activité anormalement importante dans d'avantage de régions cérébrales lors du traitement des informations auditives et cognitives spatiales [ 75-77 ]. Une faible capacité d'attention et de mémoire de travail sont d'importants symptômes invalidants [ 20, 75, 78 ].

### **Déficience immunitaire**

La plupart des patients ont comme point de départ de cette affection une atteinte infectieuse aiguë comprenant des symptômes grippaux et/ou respiratoires. Une large gamme d'agents infectieux a été signalée dans les sous-ensembles de patients, y compris le Rétro-Virus Xénotropique de la leucémie murine (XMRV) [ 79 ] et d'autres virus en cause dans la leucémie murine (MLV) [ 80 ], des entérovirus [ 81-83 ], le virus Epstein-Barr [ 84 ], l'Herpès virus humain 6 et 7 (HHV6, 7) [ 85-87 ], les Chlamydias [ 88 ], le cytomégalovirus [ 89 ], le parvovirus B19 [ 90 ] et Coxiella burnetti [ 84 ]. Une infection chronique d'entérovirus gastrique et des niveaux anormaux de bactéries produisant de l'acide D-lactique dans le tractus gastro-intestinal ont été observés [ 82, 91 ]. L'infection initiale est probablement responsable des lésions d'une partie du SNC. et du système immunitaire provoquant une dérégulation profonde de ces systèmes avec des réponses anormales aux infections [ 4 ]. Les publications décrivent une diminution naturelle des fonctions et du rôle d'alerte des "cellules tueuses" naturelles, des profils anormaux des facteurs de croissance, une diminution des neutrophiles et des pics physiologiques de Th1, avec une évolution vers un profil Th2 [ 4-8, 92, 93 ]. Une activation immunitaire chronique [ 27 ], avec augmentation des cytokines inflammatoires, des allèles pro-inflammatoires [ 4-8, 94-96 ], des chemokines et des lymphocytes T et une dysrégulation de la ribonucléase L antivirale (RNase L) [ 62, 97-100 ] Tout ceci pouvant jouer un rôle dans l'apparition de symptômes grippaux, qui apparaissent de façon aberrante en réponse à l'effort [ 5, 92 ].

### **Production d'énergie / troubles du transport ionique cellulaires:**

La symptomatologie clinique est cohérente avec une déficience sévère de l'énergie et suggère une dysrégulation ou mauvaise régulation du métabolisme énergétique cellulaire des mitochondries et du transport des ions avec atteinte des canalicules de transport[ 9-11, 100, 101 ]. Une rétroaction (feedback) biochimique positive, appelée «NO/ONOO- cycle» peut jouer un rôle dans le maintien de la nature chronique de l'EM., tandis que la présence

d'un stress oxydatif [ 102-104 ], l'élévation des cytokines inflammatoires [ 94-96 ] et le dysfonctionnement mitochondrial [ 105 -108 ] peuvent favoriser une circulation sanguine réduite et une vasculopathie [ 106, 107 ]. Les résultats de «petit coeur» avec chambre ventriculaire gauche réduite et mauvaise performance cardiaque dans des groupes de patients [109, 110] sont en accord avec les rapports antérieurs de dysfonction cardiaque et ventriculaire gauche [ 13, 111, 112 ], qui prédisposent à l'intolérance orthostatique [ 14, 113 ]. Une pression artérielle basse avec une variation diurne exagérée peut être due à une régulation anormale de la pression artérielle [ 114 ]. Une sécrétion altérée, avec réduction, de la production de cortisol pendant et après l'exercice peut être observée. L'intolérance orthostatique est associée à une insuffisance fonctionnelle et à la sévérité des symptômes [ 115 ]. Des anomalies vasculaires mesurables suggèrent que le cerveau ne reçoit pas suffisamment de sang circulant en position verticale [ 12, 113 ], ce qui est intensifié en restant debout sur-place, comme cela arrive dans une ligne pour payer à la caisse d'une épicerie. Une réduction significative de la variabilité du rythme cardiaque pendant le sommeil est associée à une faible qualité du sommeil et suggère un état d'hypervigilance permanente du système nerveux (Ortho-)sympathique [ 116 ].

## Application des critères

Les critères diagnostiques ont deux fonctions nécessaires, mais divergentes - le premier est le diagnostic des individus dans un contexte clinique et le second est l'identification d'ensembles de patients pour les études de recherche.

### L'identification clinique

#### Considérations générales

- 1

*Déterminer si les groupes de symptômes sont congruents avec ceux attendus d'un dysfonctionnement d'un système causal sous-jacent.*

- 2

*Les symptômes interagissent dynamiquement au sein d'un même groupe défini parce qu'ils partagent les mêmes causes profondes. Les observations des patients dans ce contexte sont essentielles pour la détermination de l'expression de l'interaction de groupes de symptômes et la gravité de leur impact.*

- 3

*La gravité des symptômes doit se traduire par une réduction de 50%, ou plus, du niveau d'activité du patient par rapport à son activité avant sa maladie pour un diagnostic d'EM. Stades: léger à modéré: environ 50% de réduction de l'activité, modéré: patient la plupart du temps confiné à la maison, sévère: patient la plupart du temps au lit et très grave: "cloué au lit" et dépendant de l'aide externe pour les fonctions physiologiques.*

- 4

*La hiérarchie des symptômes et leur sévérité devrait être établie périodiquement afin d'aider à orienter et surveiller le traitement.*

- 5

*Critères des sous-groupes:* l'épuisement "neuro-immunitaire" après exercice (physique ou cérébral) est la caractéristique principale. Il peut être utile de distinguer les sous-groupes en fonction de critères selon un schéma établi en fonction des symptômes prépondérants pour distinguer des groupes de type : neurologiques, immunitaires, faiblesse du métabolisme énergétique/transport ionique ... (ces symptômes sont cependant couramment présents et se recouvrent dans différents sous-groupes).

- 6

*Séparer les symptômes primaires des symptômes secondaires et aggravants.* Distinguer les complexes de symptômes primaires engendrés par la maladie elle-même des effets secondaires dus à la maladie, tels que l'anxiété au sujet de problèmes financiers éventuels. Déterminer les effets et le fardeau des facteurs aggravants tels que le stress excessif dû à un environnement à "rythmes accélérés, ou l'exposition à des toxines.

- 7

*Déterminer le fardeau total de la maladie en évaluant la sévérité des symptômes, leur interaction et impact globale.* Considérer tous les aspects de la vie du patient - physiques, occupations, activités éducatives, sociales et personnelles de la vie quotidienne. Les patients qui sélectionnent leurs activités peuvent être en mesure de faire une activité relativement importante en éliminant ou en réduisant fortement les autres activités de leur vie.

- 8

*L'échelle Internationale des Symptômes:* elle ne doit pas être déterminée lors de l'entrevue clinique initiale, car cela pourrait perturber la pondération et la signification des résultats obtenus chez un patient individuel. Mais utilisée de façon périodique, elle peut aider à positionner le patient au sein d'un groupe, et orienter le programme de traitement et surveiller son efficacité.

### **Considérations pédiatriques:**

- 1

Si possible, interviewer un jeune avec ses deux parents, car chaque membre de la famille peut se rappeler de symptômes différents ou d'événements survenus en relation avec la maladie qui peuvent aider à déterminer le tout début de la maladie et lorsqu'elle a commencé à interférer avec les fonctions de la vie quotidienne.

- 2

Les enfants ne peuvent pas évaluer précisément leurs niveaux d'activité avant et après l'établissement de la maladie actuelle. Il faut évaluer l'impact en comparant les loisirs, activités éducatives, sociales et sportives auxquelles l'enfant participait avant la maladie avec le niveau d'activité qu'il a actuellement.

- 3

Les enfants peuvent sembler irritables quand on leur demande de faire quelque chose alors qu'ils se sentent épuisés. D'autre part, ils sont souvent en mesure de s'adapter à la fatigue par le repos, ce qui peut être mal interprété comme étant de la paresse.

- 4

*Phobie scolaire:* Les jeunes patients passent la plupart de leurs activités hors des heures d'école à se reposer, tandis que les enfants ayant la phobie scolaire vont socialiser et s'adonner à des activités. Cependant, il est

possible que la phobie scolaire devienne un symptôme secondaire du fait d'actes d'intimidation à l'école ou de difficultés scolaires secondaire à l'E.M..

- 5

*Evolution naturelle:* Les enfants peuvent être très sévèrement affligés, mais ceux dont les symptômes sont d'intensité légère à modérée sont généralement plus susceptibles d'évoluer vers une rémission que les adultes. Le pronostic ne peut guère être prédit avec certitude.

### **Recherche appliquée:**

Un diagnostic clinique doit être confirmé avant que le patient puisse être considéré comme pouvant fournir des informations susceptibles de faire avancer les connaissances sur la maladie. Les données obtenues chez des patients permettent des observations contrôlées et significatives et de suggérer des hypothèses à tester pour les confirmer ou les infirmer.

### **Considérations générales**

- 1

*Les patients doivent répondre à l'ensemble complet des critères* pour être inclus dans les études épidémiologiques. Si des sous-groupes spécifiques ou atypiques d'E.M. sont inclus dans une étude de recherche, cela devrait être clairement indiqué.

- 2

*Spécificité:* Parce que la présence de symptômes critiques est obligatoire, elle assure une sélection appropriée des patients. Des directives opérationnelles précises améliorent la clarté et la spécificité. Un classement de la hiérarchie des symptômes les plus gênants peut être utile dans certaines études.

- 3

*Fiabilité:* Les symptômes ne doivent pas être considérés comme une "checklist" nominale ou liste rigide. Le consensus international se concentre sur des ensembles de symptômes dans ses critères, ce qui augmente la fiabilité. "L'échelle Internationale des Symptômes" assure la cohérence dans la façon dont les questions sont posées et augmente encore la fiabilité des données recueillies dans différents environnements. Les patients devraient remplir "l'échelle internationale des symptômes" avant d'être admis dans une étude de recherche.

### **Considérations en option:**

Classifier les patients en sous-groupes afin de permettre leur comparaison dans le diagnostic d' E.M. peut être utiles dans certaines études.

- 1

*Apparition:* infectieuse aiguë ou progressive.

- 2

*Apparition de l'aggravation* peut constituer une bonne prédiction de sévérité dans la phase chronique.

- 3

*La gravité des symptômes:* légère, modérée, sévère, très sévère.

- 4

*Sous-groupes des critères valables: neurologique, immunitaire, métabolisme cellulaire de l'énergie / transport. (Voir la clinique de la sévérité des symptômes et les sous-groupes des critères valables.)*

## Conclusions

Les critères du consensus international fournissent un cadre pour le diagnostic de l'E.M. qui est compatible avec les modèles de dysfonctionnement physiopathologique émergeant des conclusions des recherches publiées et de l'expérience clinique. Les groupes de symptômes interagissent de façon dynamique, car ils ont un lien de causalité. Cela a été officiellement étudié par certains chercheurs qui ont utilisé des techniques de variations statistiques bien établies, tels que le dénominateur commun ou les analyses des composantes principales pour identifier l'élaboration des symptômes [ [117, 118](#) ]. D'autres ont étendu l'utilisation de telles méthodes pour classer les profils d'expression génique [ [28](#) ] et pour définir les groupes de patients [ [119](#) ]. Conformément à cette approche, le groupe d'experts développe l' ICSS, ou "International Consensus Symptom Scale" qui s'appuiera sur les interactions sous-jacentes aux symptômes. Toutefois, une première étape nécessaire pour établir un score quantitatif pour tout instrument de diagnostic est la spécification des facteurs mesurables qui sont les plus pertinents à cette maladie. L'établissement de tels critères est l'objectif principal de ce travail, et nous croyons que les critères du consensus international contribueront à clarifier la signature unique de l'E.M..

Il est important de noter que l'accent actuel doit avant tout concerner l'évaluation clinique, avec la sélection de sujets de recherche à définir plus tard. Pour cette raison, le groupe d'experts est en train de développer des directives pour les médecins, directives qui comprendront un protocole de diagnostic basé sur les critères du consensus international et des directives de traitement qui reflètent les connaissances actuelles. Les individus remplissant les critères du consensus international ont l'encéphalomyélite myalgique et devraient être retirés des critères empiriques de Reeves et des critères du "National Institute for Clinical Excellence" (NICE) du syndrome de fatigue chronique. Ces directives sont conçues spécifiquement pour être utilisées par le médecin de soins généralistes dans l'espoir d'améliorer le diagnostic rapide et un traitement approprié par les prestataires de première ligne. Cela peut entraîner le développement d'une forme supplémentaire "en version abrégée" qui s'appuierait sur les relations reliant les symptômes afin d'établir un protocole de dépistage plus aisé. Pour la première fois, des applications cliniques, pédiatriques et de la recherche sont fournies, ce qui fera progresser la compréhension de l'encéphalomyélite myalgique et permettra d'améliorer la cohérence des diagnostics au niveau international. Les critères obligatoires essentiels permettront de collecter des données comparables dans divers environnements et pourront faciliter le développement cohérent des biomarqueurs et un éclairage supplémentaire sur le mécanisme et l'étiologie de l'encéphalomyélite myalgique.

## Financement de ce consensus:

Ce document de consensus est libre de parrainage. Tous les auteurs ont contribué par leur temps et leur expertise sur une base volontaire et aucun n'a reçu de paiement ou d'honoraires.

## Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont examinés la possibilité de conflits d'intérêts potentiels, et tous les membres déclarent qu'ils n'ont pas d'intérêts conflictuels.

## Remerciements

Le groupe aimerait remercier chaleureusement la participation et le soutien des patients et de leurs familles dans la présente recherche: ils ont été les contribuables essentiels à la rédaction de ces lignes directrices.

## Les Auteurs ayant contribué:

Corédacteurs - conception, rédaction et révisions: BM Carruthers, MI van de Sande. Suggestions initiales et travaux critiques: KL De Meirleir, NG Klimas, G Broderick, T Mitchell, D Staines, ACP Powles, N Speight, R Vallings, L Bateman, B-Baumgarten Austrheim, DS Bell, N-Carlo-Stella, J Chia, Un Darragh, D Jo, D Lewis, AR Lumière, S-Marshall Gradisbik, je Mena, JA Mikovits, K Miwa, M Murovska, ML Pall, S Stevens.

## Approbation finale du consensus:

Il y avait 100% d'approbation parmi les auteurs sur le consensus final. BM Carruthers, MI van de Sande, KL De Meirleir, NG Klimas, G Broderick, T Mitchell, D Staines, ACP Powles, N Speight, R Vallings, L Bateman, B-Baumgarten Austrheim, DS Bell, N-Carlo-Stella, J Chia, Darragh A, D Jo, D Lewis, AR Lumière, S-Marshall Gradisbik, je Mena, JA Mikovits, K Miwa, M Murovska, ML Pall, S Stevens.

## Coordinateur du Consensus

M van de Sande.

## References

- 1 Tirelli U, Chierichetti F, Tavio M et al. Brain positron emission tomography (PET) in chronic fatigue syndrome: preliminary data. *AmJMed*1998;105:54S-8S.
- 2 Cook DB, Lange G, DeLuca J, Natelson BH. Relationship of brain MRI abnormalities and physical functional status in chronic fatiguesyndrome. *Int JNeurosci*2001;107:1-6.
- 3 ChenR,LiangFX,MoriyaJet al.Chronic fatigue syndrome and the centralnervous system.*JIntMedRes*2008;36:867-74.
- 4 Broderick G, Fuite J, Kreitz A, Vernon SD, Klimas N, Fletcher MA. A formal analysis of cytokine networks in chronic fatigue syndrome. *BrainBehav Immun*2010;24:1209-17.
- 5 Lorusso L, Mikhaylova SW, Capelli E, Ferrari D, Ngonga GK, RicevutiG.Immunologicalaspects of chronic fatigue syndrome. *AutoimmunRev*2009; 8:287-91.
- 6 FletcherMA,ZengXR,MaherKet al. Biomarkers inchronic fatigue syndrome: evaluationof naturalkiller cell function anddipeptidylpeptidase IV.*PLoSONE*2010; 5:e10817.

- 7 Mihaylova I, DeRuyter M, Rummens JL, Basmans E, Maes M. Decreased expression of CD69 in chronic fatigue syndrome in relation to inflammatory markers: evidence for a severe disorder in the early activation of T lymphocytes and natural killer cells. *NeuroEndocrinol Lett* 2007; 28:477–83.
- 8 Klimas NG, Salvato FR, Morgan R, Fletcher MA. Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol* 1990; 28:1403–10.
- 9 Myhill S, Booth NE, McLaren-Howard J. Chronic fatigue syndrome and mitochondrial dysfunction. *Int J Clin Exp Med* 2009; 2:1–16.
- 10 Pieczenik SR, Neustadt J. Mitochondrial dysfunction and molecular pathways of disease. *Exp Mol Pathol* 2007; 83: 84–92.
- 11 Behan WM, More IA, Behan PO. Mitochondrial abnormalities in the postviral fatigue syndrome. *Acta Neuropathol* 1991; 83: 61–5.
- 12 Streeten DH, Thomas D, Bell DS. The roles of orthostatic hypotension, orthostatic tachycardia and subnormal erythrocyte volume in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2000; 320:1–8.
- 13 Peckerman A, LaManca JJ, Dahl KA, Chemtigitanti R, Qureishi B, Natelson BH. Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in Chronic Fatigue Syndrome. *Am J Med Sci* 2003; 326:55–60.
- 14 Hollingsworth KG, Jones DE, Taylor R, Blamire AM, Newton JL. Impaired cardiovascular response to standing in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest* 2010; 40:608–15.
- 15 Sharpe MC, Archard LC, Banatvala JE et al. A report – chronic fatigue syndrome: guidelines for research. *J R Soc Med* 1991; 84:118–21.
- 16 Reeves WC, Wagner D, Nisenbaum R et al. Chronic fatigue syndrome – a clinically empirical approach to its definition and study. *BMC Med* 2005; 3:19.
- 17 Fukuda K, Straus SE, Hickie I et al. Chronic Fatigue Syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med* 1994; 121:953–9.
- 18 Jason LA, Najar N, Porter N, Reh C. Evaluating the Centers for Disease Control's empirical chronic fatigue syndrome case definition. *J Disabil Pol Studies* 2009; 20: 91–100. doi:10.1177/1044207308325995. Accessed on 10 February 2011 at <http://dps.sagepub.com/content/20/2.toc>.
- 19 Jason LA, Choi M. Dimensions and assessment of fatigue. In: Watanabe Y, Evengard B, Natelson BH, Jason LA, Kuratsune H, eds. *Fatigue Science Human Health*. Tokyo: Springer, 2008; 1–16.
- 20 Carruthers BM, Jain AK, De Meirleir KL et al. Myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2003; 11: 7–16. Accessed on 20 March 2011 at <http://www.mefmaction.com/images/stories/Medical/ME-CFSCConsensus-Documents.pdf>.
- 21 Jason LA, Torres-Harding SR, Jurgens A, Helgeson J. Comparing the Fukuda et al. Criteria and the Canadian case definition for chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr*. 2004; 12: 37–52. Accessed on 10 February 2011 at <http://www.cfids-cab.org/cfs-inform/CFS.case.def/jason.etal04.pdf>.
- 22 De Becker P, McGregor N, De Meirleir K. A definition-based analysis of symptoms in a large cohort of patients with chronic fatigue syndrome. *J Intern Med* 2001; 250:234–40.
- 23 Rowe KS, Rowe KJ. Symptom patterns of children and adolescents with chronic fatigue syndrome. In: Singh NN, Ollendick TH, Singh AN, eds. *Intern Perspective Child Adolescence Mental Health*. Oxford: Elsevier Science Ltd, 2002; 2.
- 24 Kaushik N, Fear D, Richards SC et al. Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2005; 58:826–32.
- 25 Kerr JR, Burke B, Petty R et al. Seven genomic subtypes of chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis: a detailed analysis of gene network and clinical phenotypes. *J Clin Pathol* 2008; 61:730–9.
- 26 Kerr JR, Petty R, Burke B et al. Gene expression subtypes in patients with chronic fatigue syndrome / myalgic encephalomyelitis. *J Infect Dis* 2008; 197:1171–84.
- 27 Aspler AL, Bolshin C, Vernon SD, Broderick G. Evidence of inflammatory immune signalling in chronic fatigue syndrome: a pilot study of gene expression in peripheral blood. *Behav Brain Funct* 2008; 4:44. doi:10.1186/1744-9081-4-44.
- 28 Broderick G, Craddock RC, Whistler T, Taylor R, Klimas N, Unger ER. Identifying illness parameters in fatiguing syndromes using classical projection methods. *Pharmacogenomics* 2006; 7:407–19.
- 29 Light AR, White AT, Hughen RW, Light KC. Moderate exercise increases expression for sensory, adrenergic, and immune genes in chronic fatigue syndrome patients but not in normal subjects. *J Pain* 2009; 10:1099–112.

- 30 Light AR, Bateman L, JoD et al. Gene expression alterations at baseline and following moderate exercise in patients with Chronic Fatigue Syndrome, and Fibromyalgia Syndrome. *J Intern Med* 2011; ???: ???, May 26. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02405.x. [Epubaheadofprint].
- 31 Graˆns H, NilssonM, Dahlman-Wright K, Evengaˆrd B. Reduced levels of oestrogen receptor beta mRNA in Swedish patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2007;60:195–8.
- 32 Narita M, NishigamiN, NaritaNet al. Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:264–6.
- 33 Falkenberg VR, GurbaxaniBM, Unger ER, RajeevanMS. Functional genomics of serotonin receptor 2A (HTR2A): interaction of polymorphism, methylation, expression and disease association. *Neuromolecular Med* 2011;13:66–76.
- 34 Rajeevan MS, Smith AK, Dimulescu I et al. Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes associated with chronic fatigue syndrome. *Genes Brain Behav* 2007; 6:167–76.
- 35 Carlo-Stella N, Bozzini S, De Silvestri A et al. Molecular study of receptor for advanced glycation endproduct gene promoter and identification of specific HLA haplotypes possibly involved in chronic fatigue syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2009; 22:745–54.
- 36 Goertzel BN, Pennachin C, de Souza Coelho L, Gurbaxani B, Maloney EM, Jones JF. Combinations of single nucleotide polymorphisms in neuroendocrine effector and receptor genes predict chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics* 2006; 7: 475–83.
- 37 Underhill JA, Mahalingam M, Peakman M, Wessely S. Lack of association between HLA genotype and chronic fatigue syndrome. *Eur J Immunogenet* 2001;28:425–8.
- 38 Sullivan PF, Evengaˆrd B, Jacks A, Pedersen NL. Twin analyses of chronic fatigue in a Swedish national sample. *Psychol Med* 2005;35:1327–36.
- 39 Landmark-HøyvikH, ReinertsenKV, LogeJH et al. The genetics and epigenetics of fatigue. *PMR* 2010; 2:456–65.
- 40 Maher K, Klimas NG, Fletcher MA. Immunology. In: Jason LA, Fennell PA, Taylor RR, eds. *Handbook of Chronic Fatigues*. Hoboken, New Jersey & Canada: John Wiley & Sons, 2003; 124–51.
- 41 W.B. Saunders Company. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 29th edn. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000: 1049.
- 42 Jason LA, Helgeson J, Torres-Harding SR, Carrico AW, Taylor RR. Variability in diagnostic criteria for chronic fatigue syndrome may result in substantial differences in patterns of symptoms and disability. *Eval Health Prof* 2003;26: 3–22.
- 43 Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL et al. A factor analysis of chronic fatigue symptoms in a community-based sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2002;37:183–9.
- 44 Dowsett EG, Ramsay AM, McCartney RA, Bell EJ. Myalgic encephalomyelitis – a persistent enteroviral infection? *Postgrad Med J* 1990;66:526–30.
- 45 Lloyd AR, Hickie I, Boughton CF, Spencer O, Wakefield D. Prevalence of chronic fatigue syndrome in an Australian population. *Med J Aust* 1990;153:522–8.
- 46 Nijs J, MeeusM, McGregor NR et al. Chronic fatigue syndrome: exercise performance related to immune dysfunction. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37:1647–54.
- 47 MeeusM, Roussel NA, Truijten S, Nijs J. Reduced pressure pain thresholds in response to exercise in chronic fatigue syndrome but not in chronic low back pain: an experimental study. *J Rehabil Med* 2010; 42:884–90.
- 48 Van Oosterwijk J, Nijs J, Meeus M et al. Pain inhibition and postexertional malaise in myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome; an experimental study. *J Intern Med* 2010; 268:265–78.
- 49 Whiteside A, Hansen S, Chaudhuri A. Exercise lowers pain threshold in chronic fatigue syndrome. *Pain* 2004;109:497–9.
- 50 Yoshiuchi K, Farkas I, Natelson BH. Patients with chronic fatigue syndrome have reduced absolute cortical blood flow. *Clin Physiol Funct Imaging* 2006;26:83–6.
- 51 Goldstein JA. *Chronic Fatigue Syndrome: The Limbic Hypothesis*. Binghamton, New York: Haworth Medical Press, 1993: 19, 116.
- 52 Streeten DH. Role of impaired lower-limb venous innervation in the pathogenesis of the chronic fatigue syndrome. *Am J Med Sci* 2001;321:163–7.
- 53 Neary PJ, Roberts AD, Leavins N, Harrison MF, Croll JC, Sexsmith JR. Prefrontal cortex oxygenation during incremental exercise in chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol Funct Imaging* 2008; 28:364–72.
- 54 VanNess JM, Snell CR, Dempsey WL, Strayer DR, Stevens SR. Subclassifying chronic fatigue syndrome using exercise testing. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:908–13.
- 55 De Becker P, Roeykens J, Reynders M, McGregor N, DeMeirleir

- K. Exercise capacity in chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med* 2000;170:3270–7.
- 56 Sua´rez A, Guillamo´ E, Roig T et al. Nitric oxide metabolite production during exercise in chronic fatigue syndrome: a case-control study. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19: 1073–7.
- 57 VanNess JM, Stevens SR, Bateman L, Stiles TL, Snell CR. Postexertional malaise in women with chronic fatigue syndrome. *JWomensHealth(Larchmt)* 2010;19:239–44.
- 58 Vermeulen RCW, Kurk RM, Visser FC, Sluiter W, Scholte HR. Patients with chronic fatigue syndrome performed worse than controls in a controlled repeated exercise study despite a normal oxidative phosphorylation capacity. *J TranslMed* 2010; 8: 93.doi:10.1186/1479-5876-8-93.
- 59 DemitrackMA, Crofford LJ. Evidence for and pathophysiologic implication of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Ann NY AcadSci* 1998;840:684–97.
- 60 White AT, Light AR, Hughen RW et al. Severity of symptom flare after moderate exercise is linked to cytokine activity in chronic fatigue syndrome. *Psychophysiol* 2010;47:615–24.
- 61 Yoshiuchi K, Cook DB, Ohashi K et al. Areal-time assessment of the effect of exercise in chronic fatigue syndrome. *Physiol Behav* 2007;92:963–8.
- 62 Snell CF, VanNess JM, Stayer DF, Stevens SR. Exercise capacity and immune function in male and female patients with chronic fatigue syndrome (CFS). *In Vivo* 2005;19:387–90.
- 63 Schutzer SE, Angel TE, Liu T et al. Distinct cerebrospinal fluid proteomes differentiate post-treatment Lyme disease from chronic fatigue syndrome. *PLoS ONE* 2011; 6:e17287.
- 64 Lange G, Wang S, DeLuca J, Natelson BH. Neuroimaging in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998;105:50S–3S.
- 65 de Lange FP, Kalkman JS, Bleijenberg G, Hagoort P, van der Meer JW, Toni I. Gray matter volume reduction in the chronic fatigue syndrome. *Neuroimage* 2005;26:777–81.
- 66 Okada T, Tanaka M, Kuratsune H, Watanabe Y, Sadato N. Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neuro* 2004; 4:14.
- 67 Costa DC, Tannock C, Brostoff J. Brainstem perfusion is impaired in chronic fatigue syndrome. *QJM* 1995;88:767–73.
- 68 Mena I, Villanueva-Meyer J. Study of cerebral perfusion by NeuroSPECT in patients with chronic fatigue syndrome. In: Hyde BM, Goldstein J, Levine P, eds. *The Clinical and Scientific Basis of Myalgic Encephalomyelitis, Chronic Fatigue Syndrome*. Ottawa, Ontario & Ogdensburg, New York State: The Nightingale Research Foundation, 1992;432–8.
- 69 Goldberg MJ, Mena I, Darcourt J. NeuroSPECT findings in children with chronic fatigue syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr.* 1997; 3: 61–6. Accessed on 22 March 2011 at <http://publ.ac.uk/archive/journals/jcfs/v03n0197.htm#5neurospect>.
- 70 Ichise M, Salit I, Abbey S et al. Assessment of regional cerebral perfusion by Tc-HMPAO SPECT in Chronic Fatigue Syndrome. *Nucl Med Commun* 1995;13:767–72.
- 71 Biswal B, Kunwar P, Natelson BH. Cerebral blood flow is reduced in chronic fatigue syndrome as assessed by arterial spin labeling. *J Neurol Sci* 2001;301:9–11.
- 72 Mathew SJ, Mao X, Keegan KA et al. Ventricular cerebrospinal fluid lactate is increased in chronic fatigue syndrome compared with generalized anxiety disorder: an in vivo 3.0 T (q)H MRS imaging study. *NMR Biomed* 2009;22:251–8.
- 73 Mees M, Nijs J, Huybrechts S, Truijen S. Evidence for generalized hyperalgesia in chronic fatigue syndrome: case control study. *Clin Rheumatol* 2010;29:393–8.
- 74 Siemionow V, Fang Y, Calabrese L, Sahgal V, Yue GH. Altered central nervous system signal during motor performance in chronic fatigue syndrome. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2372–81.
- 75 Lange G, Steffner J, Cook DB et al. Objective evidence of cognitive complaints in chronic fatigue syndrome: a BOLD fMRI study of verbal working memory. *Neuroimage* 2005; 26: 513–4.
- 76 Flor-Henry P, Lind JC, Koles ZJ. EEG source analysis of chronic fatigue syndrome. *Psychiatry Res* 2010;181:155–65.
- 77 Cook DB, O’Connor PJ, Lange G, Steffner J. Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among fatigue syndrome patients and controls. *Neuroimage* 2007;36:108–22.
- 78 Michiels V, Cluydts R, Fischler B. Attention and verbal learning in patients with chronic fatigue syndrome. *J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4:456–66.
- 79 Lombardi VC, Ruscetti FW, Das Gupta J et al. Detection of an infectious retrovirus, XMRV, in blood cells of patients with chronic fatigue syndrome. *Science* 2009;326:585–9.
- 80 Lo SC, Pripuzova N, Li B et al. Detection of MLV-related virus gene sequences in blood of patients with chronic fatigue syndrome and healthy blood donors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;

107:15874–9.

81 Chia J, Chia A, Voeller M, Lee T, Chang R. Acute enterovirus infection followed by myalgia encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome and viral persistence. *J Clin Pathol* 2010; 63: 163–8.

82 Chia J, Chia A. Chronic fatigue syndrome is associated with chronic enterovirus infection of the stomach. *J Clin Pathol* 2008;61:43–8.

83 Chia JK. The role of enterovirus in chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2005;58:1126–32.

84 Zang L, Gough J, Christmas Det al. Microbial infections in eight genomic subtypes of chronic fatigue syndrome myalgic encephalomyelitis. *J Clin Pathol* 2010;63:156–64.

85 Ablashi DV, Eastman HB, Owen CB. Frequent HHV-6 antibody and HHV-6 reactivation in multiple sclerosis (MS) and chronic fatigue syndrome (CFS) patients. *J Clin Virol* 2000;16:179–91.

86 Chapenko S, Krumina A, Koziereva S et al. Activation of human herpesviruses 6 and 7 in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Virol* 2006;37(Suppl 1):S47–51.

87 Nicolson GL, Gan R, Haiser J. Multiple co-infections (Mycoplasma, Chlamydia, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms. *APMIS* 2003;111:557–66.

88 Chia JK, Chia LY. Chronic Chlamydia pneumonia infection: a treatable cause of chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 1999;29:452–3.

89 Beqaj SH, Lerner AM, Fitzgerald JD. Immunoassay with cytomegalovirus early antigens from gene products P52 and CM 2 (UL44 and UL 57) detects active infection in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2008;61:623–6.

90 Kerr JR, Cunniffe VS, Kelleher P, Bernstein RM, Bruce IN. Successful intravenous immunoglobulin therapy in 3 cases of parvovirus B19-associated chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 2003;36: e100–6.

91 Sheedy JR, Richards EH, Wettenhall REH et al. Increased D-lactic acid intestinal bacteria in patients with Chronic Fatigue Syndrome. *In Vivo* 2009;23:621–8.

92 Brenu EW, Staines DR, Baskurt OK et al. Immune and hemorheological changes in chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 2010; 8: 1.

93 Klimas NG, Koneru AO. Chronic fatigue syndrome: inflammation, immune function, and neuroendocrine interactions. *Curr Rheumatol Rep* 2007; 9:483–7.

94 Fletcher MA, Zeng XR, Barnes Z, Levis S, Klimas NG. Plasma cytokines in women with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 2009; 7:96.

95 Cameron B, Hirschberg DL, Rosenberg-Hassan Y, Ablashi D, Lloyd AR. Serum cytokine levels in postinfective fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* 2010;50:278–9.

96 Carlo-Stella N, Badulli C, De Siverstri A et al. The first study of cytokine genomic polymorphisms in CFS: positive association of TNF-857 and IFN-gamma 874 rare alleles. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:179–82.

97 De Meirleir K, Bisbal C, Campine I et al. A 37 kDa 2-5A binding protein as a potential biochemical marker for chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 2000;108:99–105.

98 Sudolnik RJ, Peterson DL, O'Brien K et al. Biochemical evidence for a novel low molecular weight 2-5A-dependent RNase L in chronic fatigue syndrome. *J Interferon Cytokine Res* 1997; 17:377–85.

99 Nijs J, Fre'mont M. Intracellular immune dysfunction in myalgic encephalomyelitis / chronic fatigue syndrome: state of the art and therapeutic implications. *Expert Opin Ther Targets* 2008; 12:281–9.

100 Nijs J, De Meirleir K, Meeus M, McGregor Nr, Englebienne P. Chronic fatigue syndrome: intracellular immune deregulations as a possible etiology for abnormal exercise response. *Med Hypotheses* 2004;62:759–65.

101 Wong R, Lopaschuk G, Zhu Get al. Skeletal muscle metabolism in the chronic fatigue syndrome. In vivo assessment by <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Chest* 1992; 102: 1716–22.

102 Jammes Y, Steinberg JG, Mambrini O, Bre'geon F, Delliaux S. Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise. *J Intern Med* 2005;257:299–310.

103 Miwa K, Fujita M. Fluctuation of serum vitamin E (alpha-tocopherol) concentrations during exacerbation and remission phases in patients with chronic fatigue syndrome. *Heart Vessels* 2010; 25:319–23.

104 Richards RS, Wang L, Jelinek H. Erythrocyte oxidative damage in chronic fatigue syndrome. *Arch Med Res* 2007; 38: 94–8.

105 Pall ML, Satterlee JD. Elevated nitric oxide / peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder.

- Ann NY Acad Sci 2001;933:323–9.
- 106 Kurup RK, Kurup PA. Hypothalamic digoxin, cerebral chemical dominance and myalgic encephalomyelitis. *Int J Neurosci* 2003; 113:683–701.
- 107 Pall ML. Explaining “Unexplained Illnesses”: Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. Binghamton, NY: Harrington Park (Haworth) Press, 2007.
- 108 Chaudhuri A, Watson WS, Pearn J, Behan PO. The symptoms of chronic fatigue syndrome are related to abnormal ion channel function. *Med Hypotheses* 2000;54:59–63.
- 109 Miwa K, Fujita M. Cardiac function fluctuates during exacerbation and remission in young adults with chronic fatigue syndrome and “small heart”. *J Cardiol* 2009;54:29–35.
- 110 Miwa K, Fujita M. Small heart syndrome in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Cardiol* 2008;31:328–33.
- 111 Peckerman A, LaManca JJ, Qureshi B et al. Baroreceptor reflex and integrative stress responses in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2003;65:889–95.
- 112 Lerner AM, Lawrie C, Dworkin HS. Repetitively negative changing T waves at 24-h electrocardiographic monitors in patients with the chronic fatigue syndrome. Left ventricular dysfunction in a cohort. *Chest* 1993;104:1417–21.
- 113 Rowe PC, Calkins H. Neurally mediated hypotension and chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 1998;105:15S–21S.
- 114 Newton JL, Sheth A, Shin J et al. Lower ambulatory blood pressure in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2009; 71: 361–5.
- 115 Costigan A, Elliott C, McDonald C, Newton JL. Orthostatic symptoms predict functional capacity in chronic fatigue syndrome: implications for management. *QJM* 2010;103:589–95.
- 116 Burton AR, Rahman K, Kadota Y, Lloyd A, Vollmer-Conna U. Reduced heart rate variability predicts poor sleep quality in case-control study of chronic fatigue syndrome. *Exp Brain Res* 2010;204:71–8.
- 117 Nisenbaum R, Reyes M, Mawle AC, Reeves WC. Factor analysis of unexplained severe fatigue and interrelated symptoms: overlap with criteria for chronic fatigue syndrome. *Am J Epidemiol* 1998;148:72–7.
- 118 Priebe S, Fakhoury WK, Henningsen P. Functional incapacity and physical and psychological symptoms: how they interconnect in chronic fatigue syndrome. *Psychopathology* 2008; 41: 339–45.
- 119 Carmel L, Efroni S, White PD, Aslakson E, Vollmer-Conna U, Rajeevan MS. Gene expression profile of empirically delineated classes of unexplained chronic fatigue. *Pharmacogenomics* 2006; 7:375–86.

Correspondence: Dr Bruce Carruthers, 4607 Blenheim St., Vancouver, British Columbia V6L 3A3, Canada.

(fax: +1 604 263 9059; e-mail: bcarruth@telus.net); and  
 Dr. Gordon Broderick, Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, University of Alberta, WMC 2E4.41 WC Mackenzie Health Sciences Bldg, 8440 – 112 Street, Edmonton AB T6G 2R7, Canada.

(fax: +1 780 407 6384; e-mail: gordon.broderick@ualberta.ca). 338

© 2011 The Association for the Publication of the Journal of Internal Medicine *Journal of Internal Medicine* 270; 327–338 337