

SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE : QUELLE PLACE POUR L'ENDOCRINOLOGUE ?

par **Michel PUGEAT** ^(1, 2), **Ingrid PLOTON** ⁽¹⁾, **Gérald RAVEROT** ⁽¹⁾,
Agnès BONNETON ⁽²⁾, **Grégoire-Jacques-Noël COZON** ⁽³⁾, **Jean-Louis BRUNET** ⁽⁴⁾
et **Henri DECHAUD** ⁽⁵⁾ (Lyon)

Le syndrome de fatigue chronique est reconnu comme une entité nosologique dont les critères diagnostiques ont fait l'objet d'un consensus. Parmi les hypothèses physiopathologiques, les anomalies endocriniennes, en particulier de l'axe hypothalamo-hypophyséo-surrénalien, ont été évoquées. Quelques études, de qualité inégale, montrent qu'au cours du syndrome de fatigue chronique il existe une baisse de la cortisolémie associée à une augmentation de l'effet de rétrocontrôle des glucocorticoïdes sur la sécrétion d'ACTH du fait d'une augmentation de l'activité des récepteurs. La description d'un phénotype de fatigue chronique chez les patients porteurs de mutations du gène de la transcortine (CBG), ainsi que chez les souris dont ce gène a été invalidé, suggère que le transport du cortisol ou la protéine CBG elle-même pourrait jouer un rôle dans la physiopathologie du syndrome de fatigue chronique. Cette revue a comme simple ambition de susciter l'intérêt de l'endocrinologue pour ce problème de santé publique.

Mots-clé : syndrome de fatigue chronique, fibromyalgie, cortisol, transcortine.

INTRODUCTION

Le syndrome de fatigue chronique (SFC) est une entité nosologique reconnue depuis une vingtaine d'années. Elle fait partie, avec la fibromyalgie, des syndromes somatoformes dont l'existence et les causes sont encore largement discutées dans la littérature médicale (1). Les conférences de consensus ont le mérite d'avoir tenté de rassembler un certain nombre de symptômes cliniques significatifs en vue de mieux définir le syndrome de fatigue chronique et d'en faciliter l'approche épidémiologique, étiologique et physiopathogénique. Après avoir défini le cadre nosologique de la fatigue chronique, nous discuterons les principales hypothèses étiopathogéniques, en particulier les anomalies endocriniennes.

LE SYNDROME DE FATIGUE CHRONIQUE

Le SFC a été décrit sous différentes dénominations. Une première définition a été proposée en 1988 (2) puis en 1991 (3). La prévalence du SFC serait comprise entre 0,2 et 0,4 % de la population dans les pays occidentaux (4). Comme pour la fibromyalgie, il existe une prédominance féminine importante, environ 8 à 9 femmes pour 1 homme. Cliniquement, la fatigue chronique dure, de façon typique, depuis plus d'un mois et ne reconnaît aucune explication clinique ou biologique.

Le critère majeur du SFC est l'asthénie intense qui persiste depuis plus de 6 mois sans cause somatique ou psychiatrique. Le début des symptômes est souvent brutal dans le SFC pur alors que dans la fibromyalgie le début est souvent progressif. Ce début brutal, parfois à l'occasion d'une infection virale, a fait parler de SFC post-infectieux. Aucune circonstance décrite n'a fait la preuve d'un lien de cause à effet avec une vaccination récente, une intervention chirurgicale, un accouchement, ou un traumatisme physique ou psychique.

Le diagnostic de SFC doit exclure un syndrome dépressif et un état d'addiction à l'alcool et aux substances psychotropes. Cependant, la plupart des patients ont des symptômes modérés de dépression avec un score peu élevé au questionnaire abrégé de dépression de Beck (1). En revanche, ils souffrent d'une anxiété importante qui peut être mise en évidence par une échelle visuelle d'anxiété ou par un questionnaire anxiété-dépression. Ils décrivent habituellement une bonne motivation mais un rapide épuisement lors de l'effort physique.

Les critères mineurs du SFC sont :

- 1) les troubles neuro-cognitifs à type de troubles de la concentration, de la mémoire visuelle ou de l'irritabilité ;
- 2) une fragilité devant les infections, en particulier pharyngites récidivantes ;
- 3) des myalgies ;
- 4) des arthralgies migratrices ;
- 5) des céphalées ;
- 6) un sommeil non réparateur et une récupération lente supérieure à 24 heures après un exercice physique modéré. L'association à la fibromyalgie n'est pas rare mais les deux syndromes peuvent être indépendants.

Quatre de ces signes mineurs, au minimum, doivent être présents, depuis au moins 6 mois et être associés à la fatigue (4, 5).

L'examen clinique doit éliminer toute cause organique de fatigue. Il doit être normal ou ne détecter que des anomalies mineures. L'examen ORL retrouve souvent des signes de pharyngite et des douleurs à la pression des sinus maxillaire et frontaux ainsi que des articulations temporo-maxillaires. L'examen des organes lymphoïdes peut noter la présence inexplicée de petites adénopathies sensibles le plus souvent cervicales non suspectes à l'échographie. L'examen digestif retrouvera un état saburral fréquent avec une sensibilité à la palpation des fosses iliaques droite et gauche, sans défense. Les patients ont souvent consulté un gastro-entérologue dont les investigations ont éliminé toute pathologie organique avec quelquefois un diagnostic final de syndrome du côlon irritable. L'examen ostéo-musculaire ne montre pas d'anomalie importante en dehors de douleurs à la pression des masses musculaires et des insertions tendineuses. L'examen cardiovasculaire recherchera une hypotension orthostatique, source de fatigue. L'examen neurologique doit être normal mais il est souvent noté une hyper-réflexivité ostéotendineuse sans signe d'atteinte pyramidale et la présence du signe de Chovsteck souvent associé à des antécédents de spasmophilie mais sans autres signes d'hypocalcémie ou d'hypomagnésémie, à confirmer par des dosages.

Les examens biologiques permettent d'éliminer les principales causes de fatigue chronique. Il est recommandé d'effectuer les examens suivants : une numération formule sanguine, une vitesse de sédimentation, un dosage sérique de la protéine réac-

tive C, des ALAT (*ALanine AminoTransférase*), PAL (*Phosphatase ALcaline*), des protéines totales, de l'albumine, une électrophorèse des protéines sériques, une glycémie, une calcémie avec phosphorémie, un ionogramme sérique, une urémie et une créatininémie, un dosage de la TSH (*Thyroid Stimulating Hormone*) et une analyse d'urine (sang, protéines, glucose). Les résultats de ces examens sont en général dans les limites des valeurs normales et permettent d'éliminer une pathologie inflammatoire ou autre.

HYPOTHÈSES ÉTIO-PATHOGÉNIQUES

De nombreuses hypothèses ont été proposées dans la littérature. Aucune ne permet à elle seule d'expliquer la symptomatologie de tous les patients. Les anomalies décrites peuvent être la cause de la fatigue soit la conséquence d'une anomalie concomitante.

1. HYPOTHÈSE INFECTIEUSE

L'apparition d'allure épidémique du syndrome de fatigue chronique comme dans la région du lac Tahoe (Californie) en 1984 a fait évoquer l'hypothèse infectieuse (6). Plusieurs virus ont été incriminés principalement le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le cytomégalo virus (CMV). Ainsi la prévalence d'une infection par le virus d'Epstein-Barr chez les sujets atteints de SFC est légèrement supérieure à celle de la population contrôle (7). Une relation de cause à effet n'a pas pu être confirmée. En effet, les premiers essais randomisés de traitement antiviral n'ont pas montré d'efficacité plus importante que le placebo (8). L'explication de l'absence de bénéfice du traitement antiviral pourrait être liée au fait que, le plus souvent, l'infection par EBV guérit spontanément et qu'un traitement antiviral n'apporte rien sauf si l'infection est chroniquement active. L'infection virale initiale ne servirait que de déclencheur à une réaction immunologique qui persisterait après la guérison de l'infection virale.

2. HYPOTHÈSE IMMUNOLOGIQUE

Les anomalies du système immunitaire ont été évaluées dans une méta-analyse de 239 articles (9). Les seules anomalies régulièrement retrouvées sont une positivité faible ou modérée des anticorps antinucléaires chez 15 % des patients, une diminution des cellules « *Natural Killer* » (NK) et une baisse de l'activité fonctionnelle de ces cellules. Une activation des lymphocytes T et des cellules NK est retrouvée avec le marquage CD2/CD26 par plusieurs auteurs (9-11). L'étude de l'expression des gènes par « *micro-arrays* » montre des modifications d'expression de certains gènes, en particulier une surexpression des gènes codant la protéine CD2 et la protéin-kinase C-like, protéines impliquées dans l'activation lymphocytaire, ainsi qu'une sous-expression du gène codant le récepteur de l'interleukine-10, impliqué dans la régulation de l'activation (12). Dans une population de patients vus en consultation, la présence isolée d'anticorps antinucléaires d'aspect homogène ou granuleux est détectable dans un tiers des cas (13). Le phénotypage lymphocytaire montre une diminution du nombre de cellules NK également dans un tiers des cas. Le fait le plus remarquable est la présence d'une activation spontanée, supérieure à 1 %, détectée par le marqueur CD69 à la surface des lymphocytes T après 24 heures de culture dans plus d'un tiers des cas. Après culture avec un antigène de *Staphylococcus aureus* ou de *Candida albicans*, une activation spécifique est détectée dans la moitié des cas (13). Cette réactivité anormale *in vitro* est corrélée avec une réactivité importante aux tests cutanés réalisés avec les mêmes antigènes ainsi qu'avec une excrétion urinaire accrue de néoptérine après ces tests (14).

Cette excrétion accrue de néoptérine est le signe indirect d'une sécrétion d'interféron- γ par des lymphocytes du patient. L'hypothèse actuelle serait qu'à l'occasion d'une stimulation immunitaire telle qu'une infection virale ou une vaccination, les patients développent une réactivité anormale à des antigènes microbiens ubiquitaires comme *Candida albicans* ou *Staphylococcus aureus*. La présence de ces microorganismes au niveau des muqueuses nasales ou digestives activerait les lymphocytes qui synthétiseraient alors de l'interféron- γ responsable des symptômes pseudo-grippaux décrits dans cette pathologie (14).

Chez les patients fibromyalgiques, la synthèse accrue de monoxyde d'azote par la NO-synthase inductible, sous la dépendance de l'interféron- γ , agirait sur les récepteurs au glutamate de type NMDA dans le cadre du cycle oxyde nitrique/peroxynitrite (15).

3. HYPOTHÈSE MÉTABOLIQUE

L'hypothèse métabolique a été évoquée devant l'amélioration de certains sujets par injection i.v. de magnésium (15) puis infirmée par d'autres études (16). Il faut rappeler ici que la fatigue fait partie des symptômes évocateurs d'une hémochromatose ou d'une hyperparathyroïdie, la fatigue disparaissant après traitement approprié de ces affections.

4. HYPOTHÈSE ENDOCRINIENNE

Dysfonction thyroïdienne. La fréquence de la pathologie thyroïdienne auto-immune, quelquefois associée au développement d'un tableau de fatigue chronique, conduit l'endocrinologue à s'interroger sur la cause de la persistance d'une fatigue chronique. L'amélioration de l'état clinique répond souvent à la simple adaptation du traitement substitutif en vue de normaliser les taux circulants d'hormones thyroïdiennes, thyroxine (T_4) et triiodothyronine (T_3). Cependant, au cours de la thyroïdite lymphocytaire chronique de Hashimoto il a été décrit chez certains patients un état de fatigue persistant malgré une bonne substitution. Dans ces cas l'association d'une dose minimale de T_3 au traitement par la T_4 , sous la forme de Cynomel[®], peut améliorer la fatigue (17). Une étude prospective a montré l'effet bénéfique de petites doses de T_3 (10 μ g) sur la préservation des fonctions cognitives mais une étude randomisée n'a pas clairement confirmé cet avantage (18). Ainsi, l'administration de T_3 n'a pas fait l'objet d'une recommandation ; elle se heurte au risque d'effets secondaires cardiologiques (palpitation, troubles du rythme cardiaque) ou osseux (ostéoporose).

Au cours de la maladie de Basedow, les formes musculaires peuvent s'apparenter aux fibromyalgies et évoluer indépendamment du statut thyroïdien. Le passage en hypothyroïdie après administration d'I131 ou après chirurgie est une cause de fatigue qui peut devenir chronique. Il a été recommandé de maintenir dans ce cas le niveau plasmatique de T_4 et de T_3 dans les limites normales plutôt supérieures qu'inférieures (17, 18).

Dysfonction surrénalienne. Les anomalies de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ont été rapportées par plusieurs études mais leur significativité reste controversée. Dans la plupart des études publiées le nombre de patients est limité et, si l'étude est suffisamment large, l'homogénéité du groupe étudié est discutable du fait de la forte co-morbidité du syndrome de fatigue chronique avec le syndrome dépressif. La revue générale de Cleare (19) couvre l'essentiel des études disponibles.

La baisse de la cortisolémie du matin du matin a été rapportée au cours du syndrome de fatigue chronique dans plusieurs études. Lorsque la mesure du cortisol a été réalisée au cours d'un cycle nyctéméral éventuellement couplée à un dosage du cortisol libre urinaire (CLU) de 24 h, il n'a pas été montré de façon évidente de déficit de la sécrétion

de glucocorticoïdes. Les rares études qui ont mesuré le cortisol salivaire au cours d'un cycle n'ont trouvé aucune anomalie significative (20). Cependant, plusieurs études, souvent de la même équipe, ont rapporté une diminution du cortisol libre plasmatique mais sans modification de l'excrétion urinaire du cortisol ni de ses métabolites au cours de la fatigue chronique (19, 21).

Diminution de réponse de l'ACTH au CRF. Ce test a été largement utilisé dans l'exploration de la fatigue chronique avec des doses variables de CRF (1 µg/kg ou 100 µg) d'origine ovine ou humaine. Les résultats comparés à ceux obtenus dans une population de référence normale montrent soit une réponse normale de l'ACTH soit une réponse diminuée (22-24).

Test à l'arginine vasopressine (AVP). L'AVP agit de façon synergique avec le CRF. La diminution de la réponse de l'ACTH après perfusion d'AVP a été rapportée au cours du syndrome de fatigue chronique ainsi que le retour à la normale de la réponse de l'ACTH sous CRF (25) lors de la co-administration d'AVP (26). Ces résultats suggèrent d'une façon indirecte que la réserve de CRF hypothalamique au cours du syndrome de fatigue chronique est diminuée (25).

Forte réponse du cortisol sous ACTH. Une étude dose-réponse des effets de l'ACTH (Synacthène® à 0,003 ; 0,01 ; 0,1 et 1,0 µg/kg) sur la réponse du cortisol, mesurée à 18 h, a montré une réponse plus élevée aux doses les plus faibles mais une réponse atténuée aux doses les plus élevées. Ces résultats montrent une hyper-réactivité surrénalienne à de petites doses d'ACTH mais une baisse de sa capacité maximale de réponse (22). D'autres études ont retrouvé une corrélation inverse entre la cortisolémie basale et la réponse à l'ACTH (17).

Test d'hypoglycémie à l'insuline. Trois études ont montré que la réponse de l'ACTH et du cortisol au cours du test d'hypoglycémie insulinique n'était pas altérée au cours du syndrome de fatigue chronique, mais l'étude la plus récente rapporte une réponse moindre de l'ACTH pour une réponse normale du cortisol suggérant une hyper-réactivité de la surrénale (27).

Test de freinage par la dexaméthasone. L'hypothèse d'une augmentation de l'effet de rétrocontrôle des glucocorticoïdes sur la fonction corticotrope a été explorée par plusieurs études. Les résultats les plus convaincants ont été rapportés sur la baisse du cortisol salivaire après administration de 0,5 mg de dexaméthasone (28). Cependant, comme l'a souligné Cleare (17) dans sa revue générale, la plus grande sensibilité à l'effet de rétrocontrôle de la dexaméthasone a également été retrouvée dans la plupart des situations de stress dont la fatigue chronique est une cause. Cette augmentation de l'activité de la dexaméthasone a été retrouvée *in vitro* sur les cellules mononucléées mais sans modification de l'affinité ni de la concentration de récepteurs aux glucocorticoïdes (29).

DHEA et DHEA-S. La sécrétion de DHEA et de son ester sulfate, la DHEA-S, est spécifique de la zone réticulée de la glande surrénale humaine. Au cours de la dépression les taux circulants de DHEA/DHEA-S sont inversement corrélés au score de sévérité de la dépression (30). L'ensemble des données de la littérature est inconsistent en ce qui concerne la fatigue chronique. L'étude de Scot et al. (31) a rapporté la diminution de la réponse de la DHEA sous Synacthène® au cours du syndrome de fatigue chronique, mais cette étude préliminaire n'a pas été confirmée.

Traitement substitutif. D'une façon générale les traitements par petites doses d'hydrocortisone (5 à 10 mg/j) ont montré une modeste amélioration des symptômes de fatigue

chronique dans moins de 30 % des cas avec un rapide épuisement de cet effet bénéfique dans le temps (32, 33). Une étude pilote a étudié chez 23 femmes, dont les valeurs de DHEA/DHEA-S étaient basses, les bénéfices de l'administration de DHEA à des doses journalières ≥ 50 mg/jour, doses habituellement nécessaires pour remonter la DHEA et la DHEA-S à des concentrations normales. Cette étude ouverte a montré une faible efficacité thérapeutique sur les scores de fatigue chronique (34).

Déficit en GH. Le déficit en hormone de croissance (GH) s'accompagne d'une asthénie avec tendance à la fatigue chronique associée à des douleurs musculaires (35, 36). Deux groupes ont étudié en détail la sécrétion basale et stimulée de GH et mesuré l'IGF-1 sans montrer d'anomalies significatives entre deux groupes sélectionnés de patients avec ou sans fatigue chronique (37, 38). Cependant, une étude contrôlée a entrepris de montrer l'effet bénéfique de l'administration de GH sur les symptômes musculaires de la fatigue chronique et la fibromyalgie. Cette étude est en cours.

5. HYPOTHÈSE GÉNÉTIQUE

Bien que quelques formes familiales de syndrome de fatigue chronique aient été rapportées aucune hypothèse génétique n'a été étayée par l'identification d'un gène candidat.

La première mutation du gène de la « *corticosteroid-binding globulin* » (CBG) ou transcortine a été rapportée par Van Baelen et al. (39) chez un patient en choc septique. Cette mutation, située dans l'exon 2 (433T→A; CBG-Louvain), est associée à une baisse d'affinité de liaison pour le cortisol. Le phénotype des patients porteurs de cette mutation n'a pas été décrit.

Notre équipe a rapporté une nouvelle mutation du gène de la CBG chez une femme de 43 ans dont le bilan d'asthénie avait montré un cortisol plasmatique effondré mais un cortisol salivaire et urinaire normal. La concentration sanguine de CBG était abaissée de 50 % avec une perte d'affinité de liaison pour le cortisol. Une mutation 1254G→A (Asp367Asn) sur le résidu 367 de l'exon 5, proche du site de liaison du cortisol (Trp371), a été trouvée sur le gène de la CBG (40).

Cette mutation, dite Lyon, a été retrouvée dans une grande famille d'origine calabraise émigrée en Australie ainsi qu'une autre mutation, 121G→A, dans l'exon 2, responsable de l'apparition d'un codon stop, associée à un déficit complet en CBG (mutation nulle). L'étude minutieuse du phénotype de ces patients par Torpy et al. (41) a décrit un tableau clinique d'hypotension artérielle avec fatigue chronique chez les sujets homozygotes pour la mutation nulle, ou hétérozygotes composites pour la CBG Lyon et la mutation nulle. Ce travail suggère une possible influence du déficit en CBG sur le phénotype de fatigue chronique.

En revanche l'étude prospective d'une grande population de patients avec syndrome de fatigue chronique a trouvé une tendance significative à la baisse de la CBG, mais aucune des trois mutations décrites du gène de la CBG n'a été identifiée chez ces patients. L'hypothèse actuelle est que la diminution de la CBG au cours du syndrome de fatigue chronique pourrait traduire un état latent d'inflammation. L'effet répressur de l'IL-6 sur l'expression du gène de la CBG sur les cellules d'une lignée d'hépatome humain (HepG2) (42, 43) et l'effondrement rapide de la CBG après perfusion d'IL-6 (44) sont en faveur du rôle de cette cytokine (45). Néanmoins, le lien avec la sémiologie de fatigue chronique reste à élucider.

PERSPECTIVES ET CONCLUSIONS

La grande hétérogénéité des patients classés comme atteints de syndrome de fatigue chronique rend difficile la vérification des hypothèses physio-pathologiques. Une étude récente du transcriptome leucocytaire n'a pas permis d'identifier de gènes candidats mais montre l'intérêt que suscite la compréhension de cette pathologie fréquente (46).

La piste de la CBG n'est sans doute qu'un des aspects d'un puzzle étiopathogénique à l'interface de l'inflammation, de la réponse immunitaire et de la neuro-psycho-endocrinologie. L'invalidation du gène codant pour la CBG chez la souris s'accompagne d'un tableau clinique de réduction d'activité pouvant mimer une situation de fatigue mais aussi d'un tableau métabolique qui traduit une baisse d'activité des glucocorticoïdes notamment au niveau du foie avec une plus grande sensibilité aux conséquences du sepsis (47). Chez l'homme les liens entre la CBG et les fonctions corticotrope et surrénalienne doivent être précisés.

La fatigue chronique est maintenant reconnue comme un problème de santé publique. La place de l'endocrinologue dans la prise en charge et l'exploration de cette pathologie nous paraît souhaitable sinon justifiée (48). C'est en tout cas l'ambition de cette rapide revue que de susciter l'intérêt des endocrinologues pour le syndrome de fatigue chronique.

- (1) Fédération d'Endocrinologie, Groupement hospitalier Est, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex
- (2) UMR 863, IFR62, INSERM et Université Claude-Bernard Lyon 1 8, avenue Rockefeller, 69373 Lyon cedex
- (3) Laboratoire d'Immunologie, Groupe hospitalier Lyon Sud, 165, chemin du Petit-Revoynet, 69495 Pierre-Bénite cedex
- (4) Services des Maladies Infectieuses, Groupement hospitalier Nord, 93, grande-rue de la Croix-Rousse, Lyon Cedex 05
- (5) Laboratoire d'Immuno-Analyse, Groupement hospitalier Est, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex.

Adresse pour la correspondance : Professeur Michel Pugeat – **E-mail** : michel.pugeat@chu-lyon.fr

THE CHRONIC FATIGUE SYNDROME :
WHERE DOES THE ENDOCRINOLOGIST STAND ?

by **Michel PUGEAT, Ingrid PLOTON, Gérald RAVEROT, Agnès BONNETON, Grégoire-Jacques-Noël COZON, Jean-Louis BRUNET and Henri DECHAUD** (Lyon, France)

ABSTRACT

Chronic fatigue syndrome (CFS) is a common and disabling problem. CFS diagnosis has been facilitated by the introduction of consensus criteria. Although most pathophysiological components of the syndrome remain unclear, there has been recent interest in the endocrinology of CFS. Many studies of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in CFS

■ suggested that a relative hypocortisolism is associated to enhanced negative feedback on
 ■ ACTH secretion with increased glucocorticoid receptor sensitivity which contributes to
 ■ impaired response of the HPA axis to CFS in stress condition. The finding that CBG defi-
 ■ ciency was associated to hypotension and fatigue, and the observation that the phenotype of
 ■ a CBG null murine model included fatigue and immune defects, strongly suggested that
 ■ impaired cortisol transport or a CBG protein defect might impact the physiopathology of
 ■ CFS. The aim of this review will be to increase the curiosity of endocrinologists for this
 ■ intriguing public health condition.

Key words : chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, cortisol, CBG.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Wessely S., C. Nimnuan, M. Sharpe :** Functional somatic syndromes : one or many ? *Lancet* 1999, **354** : 936-939. – 2. **Holmes G.P., J.E. Kaplan, N.M. Gantz, A.L. Komaroff, L.B. Schonberger, S.E. Straus, J.F. Jones, R.E. Dubois, C. Cunningham-Rundles, S. Pahwa :** Chronic fatigue syndrome : a working case definition, *Ann Intern Med* 1988, **108** : 387-389. – 3. **Sharpe M., L. Archard, J. Banatvala, L.K. Borysiewicz, A.W. Clare, A. David, R.H. Edwards, K.E. Hawton, H.P. Lambert, R.J. Lane, E. Mc-Donald, J. Mowbray, D. Pearson, T. Peto, V. Preedy, A. Smith, D. Smith, D. Taylor, D. Tyrrell, S. Wessely, P. White :** Chronic fatigue syndrome : guidelines for research. *J R Soc Med* 1991, **84** : 118-121. – 4. **Fukuda K., S.E. Straus, I. Hickie, M.C. Sharpe, J.G. Dobbins, A. Komaroff :** The chronic fatigue syndrome : a comprehensive approach to its definition and study. International chronic fatigue syndrome study group. *Ann Intern Med* 1994, **121** : 953-959. – 5. **Reeves W.C., A. Lloyd, S.D. Vernon, N. Klimas, L.A. Jason, G. Bleijenberg :** Identification of ambiguities in the 1994 chronic fatigue syndrome research case definition and recommendations for resolution. *BMC Health Serv Res* 2003, **3** : 25. – 6. **Revillard J.P., G. Cozon :** Le syndrome de fatigue chronique postinfectieuse. *Immunol Med* 1989, **6** : 92-100. – 7. **Hellinger W.C., T.F. Smith, R.E. Van Scoy, P.G. Spitzer, P. Forgacs, R.S. Edson :** Chronic fatigue syndrome and the diagnostic utility of antibody to Epstein-Barr virus early antigen, *JAMA* 1988, **19** : 971-973. – 8. **Straus S.E., J.K. Dale, M. Tobi, T. Lawley, O. Preble, R.M. Blaese, C. Hallahan, W. Henle :** Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome. Lack of efficacy in a placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1988, **319** : 1692-1698. – 9. **Natelson B.H., M.H. Haghghi, N.M. Ponzio :** Evidence for the presence of immune dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002, **9** : 747-752. – 10. **Landay A.L., C. Jessop, E.T. Lennette, J.A. Levy :** Chronic fatigue syndrome : clinical condition associated with immune activation. *Lancet* 1991, **338** : 707-712. – 11. **Maher K.J., N.G. Klimas, M.A. Fletcher :** Chronic fatigue syndrome is associated with diminished intracellular perforin. *Clin Exp Immunol* 2005, **142** : 505-511. – 12. **Kaushik N., D. Fear, S.C. Richards, C.R. McDermott, E.F. Nuwaysir, P. Kellam, T.J. Harrison, R.J. Wilkinson, D.A. Tyrrell, S.T. Holgate, J.R. Kerr :** Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 2005, **58** : 826-832. – 13. **Cozon G.J., J.L. Brunet, D. Peyramond :** Detection of specific T lymphocytes in systemic abnormal delayed type hypersensitivity to *Candida albicans*. *Inflamm Res* 2000, **49** : S39-S40. – 14. **Brunet J.L., F. Fatoohi, A.P. Liaudet, G.J. Cozon :** Role of pathological delayed-type hypersensitivity in chronic fatigue syndrome : importance of the evaluation of lymphocyte activation by flow cytometry and the measurement of urinary neopterin. *Allerg Immunol (Paris)* 2002, **34** : 38-44. – 15. **Cox I.M., M.J. Campbell, D. Dowson :** Red blood cell magnesium and chronic fatigue syndrome. *Lancet* 1991, **337** : 757-760. – 16. **Hinds G., N.P. Bell, D. McMaster, D.R. McCluskey :** Normal red cell magnesium concentrations and magnesium loading tests in patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Clin Biochem* 1994, **31** : 459-461. – 17. **Lindstedt G., R. Eggertsen, G. Sundbeck, S. Edén, E. Nyström :** Thyroid dysfunction and chronic fatigue. *Lancet (letter)* 2001, **358** : 151. – 18. **Escobar-Morreale H.F., J.I. Botella-Carretero, F. Escobar del Rey, G. Morreale de Escobar :** Review : Treatment of hypothyroidism with combinations of levothyroxine plus liothyronine. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, **90** : 4946-4954. – 19. **Cleare A.J. :** The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome. *Endocr Rev* 2003, **24** : 236-252. – 20. **Kirschbaum C., D.H. Hellhammer :** Salivary cortisol in psychoneuroendocrine research : recent developments and applications. *Psychoneuroendocrinology* 1994, **19** : 313-333. – 21. **Jerjes W.K., T.J. Peters, N.F. Taylor, P.J. Wood, S. Wessely, A.J. Cleare :** Diurnal excretion of urinary cortisol, cortisone, and cortisol metabolites in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Res* 2006, **60** : 145-153. – 22. **Demitrack M., J. Dale, S. Straus, L. Laue, S. Listwak, M. Kruesi, G. Chrousos, P. Gold :** Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991, **73** : 1224-1234. – 23. **Scott L.V., S. Medbak, T.G. Dinan :** Blunted adrenocorticotropin and cortisol responses to corticotropin-releasing hormone stimulation in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatr Scand* 1998, **97** : 450-457. – 24. **Cleare A.J., J. Miell, E. Heap, S. Sookdeo, L. Young, G.S. Malhi, V. O'Keane :** Hypothalamo-pituitary-adrenal axis function in chronic fatigue syndrome, and the effects of low-dose hydrocortisone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 3545-3554. – 25. **Altamus**

M., J.K. Dale, D. Michelson, M.A. Demitrack, P.W. Gold, S.E. Straus : Abnormalities in response to vasopressin infusion in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 2001, **26** : 175-188. – **26. Bakheit A.M., P.O. Behan, W.S. Watson, J.J. Morton** : Abnormal arginine-vasopressin secretion and water metabolism in patients with post-viral fatigue syndrome. *Acta Neurol Scand* 1993, **87** : 234-238. – **27. Gaab J., D. Huster, R. Peisen, V. Engert, V. Heitz, T. Schad, T.H. Schurmeyer, U. Ehlert** : Hypothalamic-pituitary-adrenal axis reactivity in chronic fatigue syndrome and health under psychological, physiological and pharmacological stimulation. *Psychosom Med* 2002, **64** : 951-962. – **28. Gaab J., D. Hüster, R. Peisen, V. Engert, T. Schad, T.H. Schürmeyer, U. Ehlert** : The low dose dexamethasone suppression test in chronic fatigue syndrome and health. *Psychosom Med* 2002, **64** : 311-318. – **29. Visser J., E. Lentjes, I. Haspels, W. Graffelman, B. Blauw, R. de Kloet, L. Nagelkerken** : Increased sensitivity to glucocorticoids in peripheral blood mononuclear cells of chronic fatigue syndrome patients, without evidence for altered density or affinity of glucocorticoid receptors. *J Investig Med* 2001, **49** : 195-204. – **30. Baulieu E.-E.** : Dehydroepiandrosterone (DHEA) : a fountain of youth ? *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 3147-3151. – **31. Scott L.V., F. Svec, T. Dinan** : A preliminary study of dehydroepiandrosterone response to low-dose ACTH in chronic fatigue syndrome and in healthy subjects. *Psych Res* 2000, **97** : 21-28. – **32. McKenzie R., A. O'Fallon, J. Dale, M. Demitrack, G. Sharma, M. Deloria, D. Garica-Borreguero, W. Blackwelder, S.E. Straus** : Low-dose hydrocortisone for treatment of chronic fatigue syndrome : a randomized controlled trial. *JAMA* 1998, **280** : 1061-1066. – **33. Cleare A.J., E. Heap, G.S. Malhi, S. Wessely, V. O'Keane, J. Miell** : Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue syndrome : a randomised cross-over trial. *Lancet* 1999, **353** : 455-458. – **34. Himmel P., T. Seligman** : A pilot study employing dehydroepiandrosterone (DHEA) in the treatment of chronic fatigue syndrome. *J Clin Rheumatol* 1999, **5** : 56-59. – **35. Parker A.J.R., S. Wessely, A.J. Cleare** : The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychol Med* 2001, **31** : 1331-1345. – **36. Wallymahmed M.E., P. Foy, I.A. MacFarlane** : The quality of life of adults with growth hormone deficiency : comparison with diabetic patients and control subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999, **51** : 333-338. – **37. Cleare A.J., S.S. Sookdeo, J. Jones, V. O'Keane, J.P. Miell** : Integrity of the growth hormone/insulin-like growth factor system is maintained in patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 1433-1439. – **38. Moorkens G., J. Berwaerts, H. Wynants, R. Abs** : Characterization of pituitary function with emphasis on GH secretion in the chronic fatigue syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000, **53** : 99-106. – **39. Van Baelen H., S.G.A. Power, G.L. Hammond** : Decreased cortisol-binding affinity of CBG. Leuven is associated with an amino acid substitution at residue-93. *Steroids* 1993, **58** : 275-277. – **40. Emptoz-Bonneton A., P. Cousin, K. Seguchi, G.V. Avvakumov, C. Bully, G.L. Hammond, M. Pugeat** : Novel human corticosteroid-binding globulin variant with low cortisol-binding affinity. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, **85** : 361-367. – **41. Torpy D.J., A.W. Bachmann, J.E. Grice, S.P. Fitzgerald, P.J. Phillips, J.A. Whitworth, R.V. Jackson** : Familial corticosteroid-binding globulin deficiency due to a novel null mutation : association with fatigue and relative hypotension. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, **86** : 3692-3700. – **42. Bartalena L., G.L. Hammond, A. Farsetti, I.L. Flink, J. Robbins** : Interleukin-6 inhibits corticosteroid-binding globulin synthesis by human hepatoblastoma-derived (Hep G2) cells. *Endocrinol* 1993, **133** : 291-296. – **43. Emptoz-Bonneton A., J.C. Crave, H. Lejeune, C. Bréban, M. Pugeat** : Corticosteroid-binding globulin synthesis regulation by cytokines and glucocorticoids in human hepatoblastoma derived (HepG2) cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, **82** : 3758-3762. – **44. Tsigos C., I. Kyrous, G.P. Chrousos, D.A. Papanicolaou** : Prolonged suppression of corticosteroid-binding globulin by recombinant human interleukin-6 in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, **83** : 3379-3381. – **45. Nater U.M., L.S. Youngblood, J.F. Jones, E.R. Unger, A.H. Miller, W.C. Reeves, C. Heim** : Alterations in diurnal salivary cortisol rhythm in a population-based sample of cases with chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 2008, **70** : 298-305. – **46. Byrnes A., A. Jacks, K. Dahlman-Wright, B. Evengard, F.A. Wright, N.L. Pedersen, P.F. Sullivan** : Gene expression in peripheral blood leukocytes in monozygotic twins discordant for chronic fatigue : no evidence of a biomarker. *PLoS One* 2009 **4** : e5805. – **47. Petersen H.H., T.K. Andreassen, T. Breiderhoff, J.H. Bråsen, H. Schulz, V. Gross, H.J. Gröne, A. Nykjaer, T.E. Willnow** : Hyporesponsiveness to glucocorticoids in mice genetically deficient for the corticosteroid binding globulin. *Mol Cell Biol* 2006, **26** : 7236-7245. – **48. Greenfield J.R., K. Samaras** : Evaluation of pituitary function in the fatigued patient : a review of 59 cases. *Eur Journal Endocrinol* 2006, **154** : 147-157.