



Caractérisation de la fatigue et de la fatigabilité chez les patients atteints de sclérose en plaques : spécificités et adaptations à la rééducation

Sophie Hameau

► To cite this version:

Sophie Hameau. Caractérisation de la fatigue et de la fatigabilité chez les patients atteints de sclérose en plaques : spécificités et adaptations à la rééducation. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLV057 . tel-01712217

HAL Id: tel-01712217

<https://theses.hal.science/tel-01712217>

Submitted on 19 Feb 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Caractérisation de la fatigue et de la fatigabilité chez les patients atteints de sclérose en plaques : Spécificités et adaptations à la rééducation

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'Université Versailles Saint-Quentin en Yvelines

École doctorale n°566 Sciences du sport, de la motricité et du
mouvement humain (SSMMH)
Spécialité de doctorat: Sciences du sport et du mouvement humain

Thèse présentée et soutenue à l'hôpital R.Poincaré, Garches, le 19 Octobre 2017, par

Melle Sophie HAMEAU

Composition du Jury :

François GENET

PU-PH, Médecine Physique et Réadaptation CHU R. Poincaré, Garches.

Thierry LEJEUNE

PU-PH, Cliniques universitaires Saint Luc, Bruxelles.

Emilie SIMONEAU

PU, Université de Valenciennes et du Hainaut-Cambrésis, Valenciennes.

Philippe THOUMIE

PU-PH, Médecine physique et réadaptation, CHU Rothschild, Paris.

Jacques VAILLANT

Masseur-kinésithérapeute, PhD, HDR, Directeur IFMK, Grenoble.

Djamel BEN SMAÏL

PU-PH, Médecine Physique et Réadaptation CHU R. Poincaré, Garches.

Raphaël ZORY

PU, Université Nice Sophia Antipolis LAMHESS, Nice.

Hélène PRIGENT

PU-PH, Service d'explorations fonctionnelles CHU R. Poincaré, Garches.

Président

Rapporteur

Rapporteur

Examineur

Examineur

Directeur

Co-Directeur

Invité

Caractérisation de la fatigue et de la fatigabilité chez les patients atteints de sclérose en plaques : Spécificités et adaptations à la rééducation

Mots clés : Sclérose en plaques, ergomètre isocinétique, contraction concentrique, fatigue, rééducation, performances locomotrices.

Résumé : Les patients atteints de sclérose en plaques (SEP) présentent une majoration de la fatigue perçue et de la fatigabilité. Mais à l'heure actuelle, la fatigabilité chez les patients atteints de SEP a été peu étudiée ; son rôle comme facteur limitant des capacités fonctionnelles, ses spécificités par rapport aux sujets sains ainsi que sa réponse à des programmes de rééducation restent des questions en suspens. De plus, la fatigabilité a été principalement étudiée lors de contractions isométriques maintenues qui sont peu représentatives des activités de la vie quotidienne des patients, au cours desquelles une part importante des contractions des extenseurs du genou est réalisée en dynamique, en particulier, durant la locomotion. L'objectif de ce travail était de caractériser la fatigue et la fatigabilité des patients atteints de SEP au cours de contractions maximales volontaires isocinétiques concentriques, d'explorer les liens avec les performances locomotrices ainsi que leurs adaptations à un programme de rééducation combiné. Pour répondre à cet objectif, une évaluation isocinétique associée à une analyse électromyographique a été menée lors d'une tâche fatigante de 50 contractions concentriques.

L'originalité de ce travail repose sur l'analyse de la fatigabilité lors d'une tâche concentrique mettant ainsi en évidence le phénomène de tâche dépendance des mécanismes impliqués dans la fatigabilité puisque les résultats vont à l'encontre des précédentes études réalisées au cours de contractions isométriques, chez les patients atteints de SEP. En effet, nous avons mis en évidence une moindre fatigabilité des patients atteints de SEP par rapport aux sujets sains. La baisse de la performance est expliquée dans les deux populations par une baisse de l'efficacité neuromusculaire sans modification des coactivations. Les résultats ont également souligné l'absence de lien entre la fatigue, la fatigabilité et les performances locomotrices. Par ailleurs, la fatigue est significativement diminuée suite à un programme de rééducation combiné alors que la fatigabilité est augmentée, résultat d'un gain de force à l'état de base sans modification de la force en situation de fatigue. Ce travail est une étape qui met en évidence la nécessité de standardiser les évaluations de la fatigabilité et d'élaborer des protocoles de rééducation visant à diminuer la fatigabilité chez les patients atteints de SEP.

Characterization of fatigue and fatigability in patients with multiple sclerosis: specificities and adaptations to rehabilitation

Keywords: Multiple sclerosis, isokinetic ergometer, concentric contraction, fatigue, rehabilitation, locomotor performance.

Abstract : Patients with multiple sclerosis manifest a higher level of perceived fatigue and fatigability. But so far, fatigability in patients with multiple sclerosis has been little studied, its role as a limiting factor of functional abilities, its specificities in comparison with healthy people and also its adaptations to rehabilitation remain unresolved issues. Furthermore, fatigability has been mainly studied during sustained isometric contractions that are unrepresentative of patients' daily life activities during which a large part of the knee extensor muscles contractions are performed during dynamic contractions, particularly during locomotion.

The aim of this study was to characterize fatigue and fatigability of patients with multiple sclerosis during maximal isokinetic concentric voluntary contractions: to explore the relationship with locomotor performance and their adaptations to a rehabilitation combined program. To that aim, an isokinetic assessment associated with an electromyographic analysis was carried out during a fatiguing task of 50 concentric contractions.

The originality of this research is based on the analysis of fatigability during concentric contractions that highlights the task dependency of the mechanisms involved in fatigability since the results refute previous studies performed with sustained contractions. Indeed, we showed a lower fatigability in patients with multiple sclerosis compared to healthy subjects. The decrease in performance was explained in the two populations by a decrease of neuromuscular efficiency without change in coactivations. The results highlighted a lack of relationship between fatigue, fatigability and locomotor performance. Furthermore, after a combined rehabilitation program, fatigue was significantly reduced while fatigability was increased, resulting both from a gain of strength in baseline state and a lack of change of strength in fatigued state. This research is a step that highlights the need to standardize fatigability assessments and develop rehabilitation program to reduce fatigability in patients with multiple sclerosis.



REMERCIEMENTS

Me voici arrivée à cette étape au combien difficile des remerciements.

Je tiens tout d'abord à remercier tous les membres du jury d'avoir consenti à me consacrer une partie de leur temps malgré des emplois du temps très chargés. Je remercie, particulièrement les professeurs Thierry Lejeune et Emilie Simoneau qui m'ont fait l'honneur d'accepter de lire, de commenter et de rapporter ce travail ainsi que les professeurs Philippe Thoumie, François Genêt, Hélène Prigent et M. Jacques Vaillant qui me font l'honneur d'évaluer ce travail.

Je souhaite ensuite remercier chaleureusement mes deux directeurs de thèse :

Merci Djamel de m'avoir offert cette opportunité en or de coordonner le PHRC RehabMuScle ce qui m'a permis de réaliser en parallèle ce travail de thèse. Je me rends chaque jour un peu plus compte de cette chance que tu m'as donnée. En effet, malgré le fait que la recherche soit un des axes majeurs de l'APHP sans un élan aussi important que le tien en particulier envers les rééducateurs, rien ne serait possible. Par ailleurs, je te remercie pour ton regard éclairé. Tu as su apporter des commentaires et des remarques constructives de l'élaboration à la finalisation de ce travail.

Merci Raph d'avoir accepté de m'encadrer comme étudiante de Master 2 puis de thèse malgré le fait que je sois kinésithérapeute ;). Je crois que je ne trouverai pas les mots justes pour te remercier, tu as su m'accompagner, me guider sur cette voie tellement intéressante et riche mais également semée d'embûches. Je te remercie pour ta très grande patience, tes conseils avisés et ton soutien de chaque instant au cours de ces 5 années et ce malgré la distance.

Nicolas, merci beaucoup pour le temps que tu m'as consacré pour les relectures des articles, les nombreuses réponses aux reviewers même quand je te les envoyais à la dernière minute. Tu arrives à soulever avec une rapidité impressionnante les forces mais aussi les manques et les faiblesses de nos écrits.

Un grand merci à toute l'équipe du labo : aux copains déjà docteurs de l'équipe du bureau junior, je suis probablement la dernière de la petite équipe que j'ai intégrée à mes débuts (Tong ça va se jouer entre nous deux ;) : Céline merci pour nos discussions autour de l'avenir du kinésithérapeute et de la recherche et pour les pauses chocolat ;), Samuel pour nos échanges sur l'avancée de nos travaux respectifs, Claire, tes anecdotes improbables et tes VDM nous ont terriblement manqué depuis que tu as quitté le labo, Tong pour tes sauvetages de manip' grâce à tes soudures en urgence, Johanna pour tes relectures d'articles avec correction de l'anglais et pour ta vision optimiste de mes progrès en anglais même si je vois toujours autant de corrections de ta part sur mes articles ;) mais aussi Julien pour avoir chauffé l'iso, bonne route l'ergonome ! et Henri pour tes milliards d'idées mais aussi à ceux qui ont intégré le labo après, Maxime pour tes sauvetages sur Mendeley (par contre je crois que j'ai gagné ma bouteille de champ'), Alicia pour avoir connu la

même galère autour des tâches administratives des protocoles !!, Elodie pour nos discussions au moment où je pensais que je n'arriverai pas à conjuguer reprise de mon poste de kiné à temps plein et thèse, Anthony, pour ton soutien logistique et pour m'avoir fait prendre conscience avec tes 3 sauvegardes/jours qu'une sauvegarde par mois c'est un peu léger ;), Corentin pour avoir réajusté la couleur de mes deux écrans ;) et pour nos discussions bébé. Mais aussi à Gilbert, Didier et Jean ainsi qu'à toutes les personnes qui ont vécu l'aventure RehabMuScle avec moi : Line, Hélène pour nos supers tests d'effort et à tous les étudiants : Christophe, Margaux, Wadoud, Léo, Raphaëlle.

A tous un grand merci, pour avoir passé avec moi, les hauts (cap de la moitié des inclusions du PHRC, première publication) et les bas (les arrachages de cheveux autour des certains tests stats, le suspense autour de la fermeture de l'étude, les difficultés d'inclusions, la reprise du boulot).

Cette équipe m'a permis de décompresser entre deux manip' ou lors de journée de traitements de données autour d'un petit café et de carré de chocolat bien sûr !!! Merci à tous pour la richesse de nos échanges. C'était un plaisir de faire partie de cette équipe, vous me manquez tous déjà, la diversité et la motivation de cette équipe est une réelle richesse. Vous m'avez fait passer de belles années et je ne suis pas certaine de pouvoir revivre ça !!! Alors mille mercis.

Merci à mes copains et copines de Garches ou qui y ont transité, à ceux de l'école de Kiné, aux copines d'enseignements, aux copines du tennis, vrai bouffée d'oxygène dans une semaine bien chargée et pour m'avoir aidé à décompresser dans la dernière ligne droite avec les matchs par équipe et à tous les copains qui prennent des nouvelles de l'avancée de cette thèse ...

Merci à mes collègues qui ont accepté que je sois détachée du service malgré les difficultés d'organisation.

Un grand merci à tous les patients qui ont accepté de participer aux évaluations réalisées dans le cadre de cette thèse, à leur gentillesse et leur disponibilité.

Merci à ma famille pour leur soutien.

Et bien sûr à toi, Thomas pour m'avoir supportée pendant ces années de changements et de doutes ; toi qui rêvais de partir en province et qui a accepté de différer quelques peu notre départ pour que je puisse m'enrichir professionnellement.

Et à notre petite merveille qui nous inonde de bonheur au quotidien ...

Je crois être la dernière de notre petite équipe à signer ainsi ...

Be strong !

CONTRIBUTION PERSONNELLE

PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DE CETTE THESE

[1] Hameau S, Zory R, Latrille C, Roche N, Bensmail D. Relationship between neuromuscular and perceived fatigue and locomotor performance in patients with multiple sclerosis. Eur J Phys Rehabil Med. 2016.

[2] Hameau S, Bensmail D, Roche N, Zory R. Fatigability in patients with multiple sclerosis during maximal concentric contractions. Arch Phys Med Rehabil. 2017;98:1339-1347.

[3] Hameau S, Bensmail D, Roche N, Zory R. Adaptations of fatigue and fatigability after a short intensive, combined rehabilitation program in patients with multiple sclerosis. J Rehabil Med. 2017;49.

AUTRES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

[1] Boudarham J, **Hameau S**, Zory R, Hardy A, Bensmail D, Roche N. Coactivation of lower limb muscles during gait in patients with multiple sclerosis. PLoS One. 2016; 11(6): 1-13.

[2] **Hameau S**, Bensmail D, Robertson J, Boudarham J, Roche N, Zory R. Isokinetic assessment of the effects of botulinum toxin injection on spasticity and voluntary strength in patients with spastic hemiparesis. Eur J Phys Rehabil Med. 2014; 50(5):515-23.

[3] Boudarham J, Roche N, Teixeira M, **Hameau S**, Robertson J, Bensmail D, Zory R. Relationship between neuromuscular fatigue and spasticity in chronic stroke patients: a pilot study. J Electromyogr Kinesiol. 2014 Apr; 24(2): 292-9.

[4] Boudarham J, **Hameau S**, Pradon D, Bensmail D, Roche N, Zory R. Changes in electromyographic activity after botulinum toxin injection of the rectus femoris in patients with hemiparesis walking with a stiff-knee gait. *J Electromyogr Kinesiol.* 2013 ; 23(5) :1036-1043.

AUTRES PUBLICATIONS

[1] Bouchot-Marchal B, **Hameau S**, Halfen S, Latcher C, Roman F, Ucieda C, et al. Lésions médullaires acquises de l'adulte : rééducation des paraplégies complètes. *EMC - Kinésithérapie –Médecine physique -Réadaptation* 2015;11(2) :1-25 [Article 26-460-A-15].

[2] Bouchot-Marchal B, **Hameau S**, Halfen S, Latcher C, Roman F, Ucieda C, et al. Lésions médullaires acquises de l'adulte : rééducation des paraplégies incomplètes. *EMC - Kinésithérapie –Médecine physique -Réadaptation* 2015;11(2) :1-12 [Article 26-460-A-20].

[3] **Hameau S**, Zory R, Bensmail D. Essai contrôlé randomisé multicentrique comparant l'efficacité de deux techniques de rééducation dans une population de patients atteints de sclérose en plaques. In : Pradat-Diehl P, Salvator Witvoet V, Griffon A. *XVII^{èmes} Journée de Menucourt* : Actualités sur la prise en charge des pathologies neurologiques à potentiel évolutif. A propos de la SEP et de la maladie de Parkinson, 2014. Sauramps Medical ed. Paris.

COMMUNICATONS ORALES

Hameau S, Bensmail D, Roche N, Zory R. Fatigue neuromusculaire chez des patients atteints de sclérose en plaques – *XVII^{èmes} Rencontres Isocinétiques*, Paris (France), Novembre 2015.

Hameau S, Zory R, Bensmail D. Présentation du PHRC : Essai contrôlé randomisé multicentrique comparant l'efficacité de deux techniques de rééducation dans une population de patients atteints de sclérose en plaques. *XVII^{èmes} Journée de Menucourt : Actualités sur la prise en charge des pathologies neurologiques à potentiel évolutif. A propos de la SEP et de la maladie de Parkinson*, Septembre 2014.

Hameau S, Pradon D, Roche N, Bensmail D, Zory R. Effet d'une injection de toxine botulique du rectus femoris chez des sujets hémiplésiques ayant une flexion de genou réduite : effet analytique et sur l'organisation générale de la marche. *27^{ème} congrès de la Société Française de Médecine Physique et de Réadaptation*, Toulouse (France), Octobre 2012.

Boudarham J, Teixeira M, **Hameau S**, Roche N, Bensmail D, Zory R. Effets de la fatigue musculaire sur la force volontaire et la spasticité des extenseurs de genou chez des patients hémiplésiques. *XIV^{èmes} journée isocinétisme*, Paris (France), Novembre 2012.

Zory R, **Hameau S**, Roche N, Pradon D, Bensmail D. Utilisation de l'ergomètre isocinétique pour l'évaluation des effets de l'injection de toxine botulique sur la spasticité. *Journée de l'isocinétisme*, Paris, novembre 2011.

LISTE DES ABREVIATIONS

AVQ : Activités de la vie quotidienne
BF: Biceps femoris
Ca²⁺ : Ion calcium
CMV : Contractions maximales volontaires
EDSS: Expanded disability status scale
EMG : Electromyographie
FNM : Fuseau neuromusculaire
FSMC: Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions
ICC : Coefficient de corrélation intra-classe
IRM : Imagerie à résonance magnétique
FSS: Fatigue severity scale
K⁺ : Ion potassium
MFIS: Modified fatigue impact scale
MRC: Medical research council
Na⁺: Ion sodium
NME : Efficacité neuromusculaire (Neuromuscular efficiency)
PEM : Potentiel évoqué moteur
PCr : Phosphocréatine
Pi : Phosphate inorganique
PMA : Puissance maximale aérobie
POMS : Profile of mood state
QDV : Qualité de vie
RF : Rectus femoris
RMS: Root mean square
RM: Résistance maximale
SEP: Sclérose en plaques
SF-36: Short form health survey
SNC: Système nerveux central
ST: Semi-tendinosus
TMS: Stimulation magnétique transcrânienne
TUG: Timed up and go test
UM: Unité motrice
VL : Vastus lateralis
VO2 pic : Consommation maximale d'oxygène par minute

LISTE DES TABLES

Tableau 1 : Origine des mécanismes de fatigue prédominant en fonction des caractéristiques de la tâche.	54
Tableau 2 : Caractéristiques des patients et des sujets sains inclus dans les trois études.	80

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Démyélinisation et trouble de la conduction de l'influx nerveux.	20
Figure 2 : Cercle vicieux du déconditionnement à l'effort.	30
Figure 3 : La SEP selon la classification internationale du fonctionnement.	36
Figure 4: Origine et lien entre la fatigue primaire et secondaire.	41
Figure 5 : Sites de fatigue d'après Bigland-Ritchie (Bigland-Ritchie, 1981) : Sites de Fatigue Centrale : (1) de l'activation de l'aire primaire du cortex moteur (2) du cheminement de la commande du système nerveux central (SNC) vers les motoneurones (voies pyramidales) (3) de l'activation des UM et des muscles. Sites de Fatigue périphérique (4) de la propagation neuromusculaire (incluant la JNM) ; (5) du couplage excitation-contraction ; (6) de la disponibilité des substrats métaboliques ; (7) du milieu intracellulaire ; (8) de l'appareil contractile ; (9) du flux sanguin.	45
Figure 6 : Stimulation électrique surimposée sur un muscle au repos, puis lors de la CMV et au repos immédiatement après la CMV (Rice et al., 1992).	47
Figure 7 : Test de marche des 6 minutes.	81
Figure 8 : Test des 10 mètres.	81
Figure 9 : Timed up and go test.	82
Figure 10 : Test de montée et de descente de 10 marches.	82
Figure 11 : Installation d'un patient sur le dynamomètre isocinétique.	85
Figure 12 : Protocole isocinétique des trois études.	86
Figure 13 : Fatigabilité lors de 50 contractions maximales isocinétiques.	89

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	14
CHAPITRE I. CONTEXTE	18
I. LA SCLEROSE EN PLAQUES	19
I. 1. Généralités	19
I. 2. Signes cliniques : atteintes des fonctions organiques et des structures anatomiques.....	22
I. 2. 1. Troubles moteurs.....	22
I. 2. 1. 1. Déficit de force	22
I. 2. 1. 2. Spasticité.....	27
I. 2. 1. 3. Coactivations.....	28
I. 2. 1. 4. Trouble de la coordination	28
I. 2. 2. Capacités cardio-respiratoires et déconditionnement à l'effort.....	29
I. 2. 3. Troubles associés.....	31
I. 3. Limitations d'activités : troubles de la marche.....	34
I. 4. Restriction de la participation sociale et altération de la qualité de vie	35
II. FATIGUE ET FATIGABILITE	38
II. 1. Définitions et généralités.....	38
II. 2. Fatigue perçue	39
II. 2. 1. Etiologie.....	40
II. 2. 2. Méthodes d'évaluation.....	41
II. 3. Fatigabilité musculaire.....	42
II. 3. 1. Fatigabilité centrale	43
II. 3. 1. 1. Définitions et sites d'adaptations.....	43
II. 3. 1. 2. Méthodes d'évaluation	45
II. 3. 2. Fatigabilité périphérique	48
II. 3. 2. 1. Définitions et sites d'adaptations.....	48
II. 3. 2. 2. Méthodes d'évaluation	49
II. 3. 3. Tâche dépendance	50
II. 3. 3. 1. Intensité de la tâche	51
II. 3. 3. 2. Type de contractions.....	51
II. 3. 3. 3. Modalité de la contraction	52
II. 3. 4. Différences individuelles	52
II. 3. 4. 1. Niveau de force initial	52
II. 3. 4. 2. Typologie des fibres.....	52
II. 3. 4. 3. Sexe	53
II. 3. 4. 4. Pathologie	53
II. 4. Fatigabilité et sclérose en plaques	55
II. 4. 1. Généralités sur la fatigabilité des patients atteints de SEP	55
II. 4. 2. Spécificités de la fatigabilité des patients atteints de SEP	56
II. 4. 2. 1. Fatigabilité centrale.....	56
II. 4. 2. 2. Fatigabilité périphérique.....	58
II. 4. 3. Lien entre fatigue perçue et fatigabilité musculaire	60
III. LA REEDUCATION DANS LA SEP	62
III. 1. Bénéfices des programmes sur l'ensemble des symptômes	62

III. 1. 1.	Kinésithérapie.....	63
III. 1. 2.	Réentraînement à l'effort	63
III. 1. 2. 1.	Capacité cardio-respiratoire.....	64
III. 1. 2. 2.	Les autres capacités motrices.....	65
III. 1. 3.	Renforcement musculaire.....	66
III. 1. 3. 1.	Force musculaire.....	66
III. 1. 3. 2.	Les autres capacités motrices.....	67
III. 1. 4.	Entraînement combiné.....	68
III. 2.	Bénéfices sur la fatigue et la fatigabilité	69
III. 2. 1.	Fatigue perçue	70
III. 2. 1. 1.	Réentraînement à l'effort	70
III. 2. 1. 2.	Renforcement musculaire	71
III. 2. 1. 3.	Entraînement combiné.....	71
III. 2. 2.	Fatigabilité musculaire.....	72
PROBLEMATIQUE ET HYPOTHESES.....		74
CHAPITRE II. METHODOLOGIE GENERALE.....		78
I.	LES SUJETS.....	79
II.	LES TESTS CLINIQUES	80
II. 1.	Performances locomotrices.....	80
II. 2.	Fatigue perçue	82
II. 3.	Evaluation clinique des troubles moteurs : force/spasticité	83
III.	EVALUATION ISOCINETIQUE.....	84
III. 1.	Principes.....	84
III. 2.	Installation du patient	85
III. 3.	Protocole.....	86
III. 4.	Paramètres.....	87
III. 4. 1.	Force maximale	87
III. 4. 2.	Fatigabilité.....	87
III. 4. 2. 1.	La pente.....	88
III. 4. 2. 2.	Le pourcentage de diminution du couple de force.....	88
IV.	EVALUATION ELECTROMYOGRAPHIQUE.....	89
IV. 1.	Installation.....	89
IV. 2.	Paramètres EMG.....	90
V.	PROGRAMME DE REEDUCATION	92
V. 1.	Séance de kinésithérapie ciblée sur le travail de l'équilibre et de la marche.....	92
V. 2.	Réentraînement à l'effort	93
V. 3.	Renforcement musculaire	93
CHAPITRE III. PARTIE EXPERIMENTALE		95
I.	ETUDE 1 : INFLUENCE DE LA FATIGUE PERÇUE ET DE LA FATIGABILITE MUSCULAIRE SUR LES PERFORMANCES LOCOMOTRICES DES PATIENTS ATTEINTS DE SEP.....	96
I. 1.	Présentation	96

I. 2. L'étude	97
I. 3. Synthèse.....	106
II. ETUDE 2 : FATIGABILITE LORS DE CONTRACTIONS MAXIMALES CONCENTRIQUES CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SEP.	107
II. 1. Présentation	107
II. 2. L'étude	108
II. 3. Synthèse.....	118
III. ETUDE 3 : ADAPTATIONS DE LA FATIGUE ET DE LA FATIGABILITE SUITE A UN PROGRAMME DE REEDUCATION COMBINE COURT ET INTENSIF CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS SEP	119
III. 1. Présentation	119
III. 2. L'étude	120
III. 3. Synthèse.....	129
CHAPITRE IV. DISCUSSION.....	130
I. INTRODUCTION	131
II. FATIGUE ET FATIGABILITE	133
III. FATIGABILITE MUSCULAIRE, FATIGUE ET PERFORMANCES LOCOMOTRICES	136
IV. MECANISMES DE FATIGABILITE ET SEP.....	138
V. FACTEURS DETERMINANT DE LA FATIGABILITE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SEP	140
V. 1. Influence du protocole de fatigue : type de contraction	140
V. 2. Influence du sujet : niveau de force initial.....	145
VI. FATIGABILITE ET SEUIL CRITIQUE.....	147
VII. COACTIVATIONS.....	149
VIII. INTERETS CLINIQUES.....	152
IX. LIMITES.....	153
CHAPITRE V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	156
I. CONCLUSION.....	157
II. PERSPECTIVES.....	158
II. 1. Apport d'une étude électrophysiologique dans la mise en évidence des processus mis en jeu dans la fatigabilité.....	159
II. 2. Développement d'un programme optimal de rééducation dans l'optique d'une diminution de la fatigabilité	161
II. 3. Elaboration d'une évaluation clinique de la fatigabilité.....	162
REFERENCES	164
ANNEXES	191

INTRODUCTION GENERALE

La sclérose en plaques (SEP) est une pathologie neurologique évolutive affectant la substance blanche du système nerveux central, caractérisée par une démyélinisation, une inflammation et une dégénérescence axonale. C'est la pathologie neurologique d'origine non traumatique, la plus fréquente chez le jeune adulte (Sadovnick and Ebers, 1993). En France, elle touche 100 000 personnes (European Multiple Sclerosis Platform (EMSP), 2008). En raison de la dissémination des lésions, le tableau clinique des patients atteints de SEP est très hétérogène avec une polysymptomatologie caractérisée par diverses associations de syndromes: pyramidal, cérébelleux, vestibulaire ainsi qu'une atteinte du tronc cérébral.

Bien qu'il existe une grande diversité de symptômes dans la SEP, la fatigue est une plainte commune à la majorité des patients (Freal et al., 1984; Krupp et al., 1988; Lerdal et al., 2003). La fatigue a été définie par le Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines comme « un manque subjectif d'énergie physique et/ou mentale qui est perçu par l'individu ou l'aidant comme interférant avec les activités usuelles et désirables » (Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice guidelines, 1998). Elle altère les capacités fonctionnelles et la qualité de vie des patients. Par ailleurs, les patients rapportent une grande fatigabilité se manifestant, en particulier à la marche par une diminution progressive des performances aboutissant à un arrêt de la marche. La fatigabilité est quant à elle définie comme une « diminution de la capacité du muscle à produire de la force ou de la puissance induite par l'exercice, que la tâche puisse être maintenue ou non » (Gandevia, 2001). Selon les données de la littérature, la fatigue et la fatigabilité sont fortement majorées chez les patients atteints de SEP (Bakshi, 2003; Sheean et al., 1997; Skurvydas et al., 2011) mais quelles sont les spécificités de la fatigue et de la fatigabilité chez les patients atteints de SEP par rapport aux sujets sains ? De plus, quelles en sont les répercussions dans les activités de la vie quotidienne et en particulier sur les capacités fonctionnelles des patients ?

A l'heure actuelle, des programmes de rééducation sont proposés aux patients atteints de SEP dans l'optique d'améliorer leurs capacités fonctionnelles. Ces dernières années, des programmes de rééducation combinés (réentraînement à l'effort et renforcement musculaire) ont été proposés pour les patients atteints de SEP (Wens et al., 2015). L'avantage des programmes combinés réside dans l'amélioration attendue à la fois des capacités cardio-respiratoires et de la force musculaire des patients (Dalgas

et al., 2008). Ces programmes de rééducation engendrent une diminution de la fatigue (Dalgas et al., 2010a; Heine et al., 2015) mais les effets sur la fatigabilité sont encore largement méconnus (Surakka et al., 2004a). En effet, la fatigabilité est-elle sensible à l'entraînement, aux programmes proposés aux patients atteints de SEP et plus spécifiquement aux programmes combinés ?

L'objectif de ce travail est de caractériser la fatigue et la fatigabilité musculaire des patients atteints de SEP lors de contractions maximales volontaires isocinétiques concentriques et d'explorer les liens avec les performances locomotrices ainsi que leurs adaptations à un programme de rééducation combiné.

La première partie de ce travail pose le contexte théorique avec en premier lieu les déficiences et les limitations d'activités liées à la SEP, ensuite la fatigue et la fatigabilité chez les sujets sains puis chez les patients atteints de SEP sont détaillées et pour finir les effets des programmes de rééducation de façon générale et plus spécifiquement sur la fatigue et la fatigabilité sont exposés. Enfin, la problématique de recherche et les objectifs de ce travail sont présentés.

La seconde partie de ce travail expose la méthodologie utilisée dans les différentes études avec une analyse isocinétique associée à une analyse électromyographique lors d'une tâche fatigante de 50 contractions concentriques des muscles extenseurs du genou.

La troisième partie s'articule autour de trois études. La première a pour objectif principal d'investiguer le lien entre fatigue, fatigabilité musculaire et performances locomotrices. La seconde étude a pour but de caractériser la fatigabilité musculaire ainsi que ses spécificités chez les patients atteints de SEP lors d'une tâche fatigante de 50 contractions maximales isocinétiques concentriques des extenseurs du genou. L'objectif de la troisième étude est d'explorer les adaptations de la fatigue et de la fatigabilité musculaire suite à un programme de rééducation court, intensif et combiné (séances de kinésithérapie ciblées sur l'équilibre et la marche, réentraînement à l'effort et renforcement musculaire).

La quatrième partie de ce travail met en relation les résultats obtenus avec ceux de la littérature sur les liens entre fatigue et fatigabilité mais également avec les performances locomotrices et développe ensuite une réflexion autour des thématiques telles que la tâche dépendance des mécanismes de fatigabilité, la présence d'un seuil

critique et les coactivations lors d'une tâche fatigante. Dans la dernière partie, une conclusion de ce travail est présentée avec ses perspectives aussi bien dans le domaine de la clinique que dans le domaine scientifique.

CHAPITRE I. CONTEXTE

I. LA SCLEROSE EN PLAQUES

I. 1. Généralités

La sclérose en plaques (SEP) est la cause la plus fréquente de handicap neurologique, d'origine non traumatique chez le jeune adulte (Sadovnick and Ebers, 1993). La prévalence de cette pathologie est de 1 à 2,5 millions de personnes dans le monde et de 350 à 450 000 aux Etats-Unis (Frohman, 2003; Pugliatti et al., 2002). L'Europe, où un demi-million de personnes sont atteintes de SEP, a la plus haute prévalence de SEP dans le monde (83 pour 100 000) (Pugliatti et al., 2006). En France, elle touche 100 000 personnes (European Multiple Sclerosis Platform (EMSP), 2008).

La SEP est une pathologie chronique dégénérative du système nerveux central (SNC) qui se caractérise par une démyélinisation, une inflammation et une dégénérescence axonale. Les lésions sont localisées dans la substance blanche périventriculaire de l'encéphale (cerveau, cervelet, tronc cérébral), de la moelle épinière et du nerf optique. Actuellement, la pathogénie n'est pas encore élucidée. Elle implique une réponse immunitaire dirigée contre un ou plusieurs antigènes de la myéline qui détruit également les oligodendrocytes. La démyélinisation entraîne un trouble de la propagation des potentiels d'action au niveau de la zone démyélinisée de l'axone conduisant à un ralentissement ou à un blocage de l'influx nerveux, diminuant ainsi la vitesse de conduction le long des axones touchés (Fig 1) (Smith and McDonald, 1999). L'inflammation contribue également à ce processus, puisque certaines cytokines inflammatoires (Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) et l'interféron gamma (IFN- γ)) sembleraient participer au blocage de la conduction nerveuse. Après une période d'inflammation et de démyélinisation, des processus de restauration interviennent. En effet, des réparations par remyélinisation sont fréquentes dans la SEP et permettent une restauration de la conduction de l'influx nerveux (Prineas et al., 1993). Cependant, la démyélinisation est également responsable de lésions axonales qui peuvent conduire à la mort axonale et sont alors source de déficit irrévocables (Smith and McDonald, 1999). Une atrophie cérébrale a également été rapportée dans la SEP (Bermel and Bakshi, 2006).

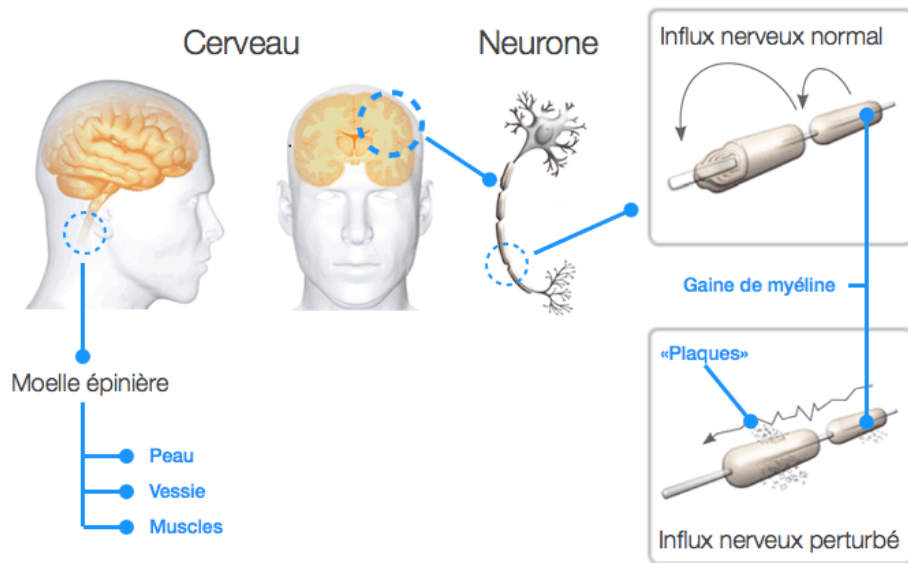


FIGURE 1 : DEMYELINISATION ET TROUBLE DE LA CONDUCTION DE L'INFLUX NERVEUX
([HTTP://AFSEP.FR/LA-SCLEROSE-EN-PLAQUES/](http://afsep.fr/la-sclerose-en-plaques/)).

La SEP est une pathologie chronique dégénérative du SNC d'étiologie encore inconnue. Il semblerait qu'une combinaison de différents facteurs puisse concourir au déclenchement de cette pathologie : des facteurs génétiques, infectieux, environnementaux et auto-immuns (Bach, 2017). L'implication du système immunitaire est actuellement démontré à différents niveaux : i) au niveau histologique avec une infiltration des lésions par des cellules mononuclées, les lymphocytes, ii) au niveau biologique avec une modification de l'immunité à médiation cellulaire (lymphocyte T) et à médiation humorale (γ globuline auto-anticorps), iii) au niveau génétique et iv) au niveau des thérapeutiques utilisées puisque les interférons β ont un effet bénéfique. Les facteurs environnementaux ont également un impact notable puisque la répartition géographique est marquée par un gradient de distribution Nord-Sud (forte prévalence 120/100 000 : Nord et Ouest de l'Europe, Nord des EU, Canada et Sud de l'Australie; faible prévalence 5/100 000 : Asie, Amérique du sud, Afrique sub-saharienne) (Kurtzke, 1991). L'incidence augmente avec l'éloignement de l'équateur. De plus, il existe des éléments en faveur du rôle pathogène du virus d'Epstein Barr et de la vitamine D dans la SEP (Simon et al., 2012). Des prédispositions génétiques ont également été mises en évidence au vu de la présence de formes familiales et de l'incidence dans certains groupes ethniques (Noseworthy et al., 2000). Deux gènes ont notamment été associés à la vulnérabilité de développer cette pathologie. Les différents facteurs génétiques, infectieux, environnementaux et auto-immuns influencent ainsi la fréquence, la répartition, la

sévérité et l'évolution de la maladie, mettant en évidence le caractère multifactoriel de la SEP. Le début de cette pathologie se situe fréquemment entre 20 et 40 ans (Kurtzke et al., 1992; Vukusic, 2001). Il existe une prédisposition liée au sexe puisque la SEP touche préférentiellement les femmes qui sont en moyenne deux fois plus touchées que les hommes (Grytten et al., 2006). En Suède, une étude a rapporté un sexe ratio (femme/homme) de 2,35:1 (Ahlgren et al., 2011).

Trois formes principales ont été décrites par Lublin et al., (1996). La forme la plus fréquente (80% des cas) est la forme rémittente récurrente évoluant par poussée-rémission (Lublin and Reingold, 1996; Vukusic, 2001). Après 10 à 15 ans d'évolution de la forme rémittente, 50-70% des patients évoluent vers une forme secondairement progressive caractérisée par une progression des signes cliniques. Enfin, la forme progressive primaire, définie par une progression continue des signes cliniques dès le début de la pathologie, sans poussées, est rapportée dans environ 10-20% des cas avec un âge moyen de début vers 40 ans et sans prédilection de sexe (Vukusic S, 2001). Une quatrième forme peu fréquente est la forme progressive avec poussées surajoutées.

En raison de la dissémination des lésions, le tableau clinique des patients atteints de SEP est très hétérogène et complexe avec une polysymptomatologie en raison de diverses associations de déficiences et syndromes: pyramidal, cérébelleux, vestibulaire et une atteinte possible du tronc cérébral. L'examen neurologique permettant de suivre l'évolution de certaines déficiences est l'Expanded Disability Status Scale (EDSS). Cette échelle ordinale, multidimensionnelle est divisé en huit paramètres fonctionnels ; quatre majeurs (fonction pyramidale, cérébelleuse, sensitive et du tronc cérébral) et quatre mineurs (sphincters, vision, mental et autres). Cette évaluation des différents paramètres fonctionnels, cotés sur une échelle de 0 à 6 ou 7, permet d'obtenir un score global de 0 à 10, d'un examen neurologique normal au décès (20 niveaux) (Kurtzke, 1983) (Annexe 1).

Les traitements proposés aux patients atteints de SEP sont répartis en trois groupes, les traitements de fond, le traitement de la poussée et les traitements symptomatiques. Les traitements de fond actuels de la SEP ralentissent l'évolution de la maladie en diminuant la fréquence des poussées. Le traitement des poussées par une corticothérapie à hautes doses, a pour but de diminuer l'intensité des signes neurologiques et de réduire la durée de la poussée. Enfin, des traitements symptomatiques sont prescrits au long cours et ont quant à eux, pour objectif d'agir sur

les différents symptômes (spasticité, fatigue, douleur...) et de réduire la gêne fonctionnelle associée. Ces traitements sont associés à une prise en charge rééducative multidisciplinaire (kinésithérapie, ergothérapie, activité physique adaptée, orthophonie, psychothérapie).

I. 2. Signes cliniques : atteintes des fonctions organiques et des structures anatomiques

I. 2. 1. Troubles moteurs

Le syndrome pyramidal défini comme l'atteinte de la voie cortico-spinale qui véhicule la commande motrice volontaire, est présent chez la quasi-totalité des patients atteints de SEP. En effet, dès le début de la pathologie, un syndrome pyramidal est décrit chez 80% des patients (Vasconcelos et al., 2006). Les troubles de la fonction motrice sont multiples avec principalement la présence d'une faiblesse musculaire, de spasticité et de troubles de la coordination. Les troubles de la motricité de type involontaire tels que la spasticité interfèrent avec la motricité volontaire et affectent ainsi la production de force musculaire (Ponichtera-Mulcare, 1993).

I. 2. 1. 1. Déficit de force

Au cours des activités de la vie quotidienne (AVQ), les sujets sains utilisent un faible pourcentage de leurs capacités maximales. La force développée est adaptée à la performance ou à l'activité réalisée. Une diminution faible des capacités maximales n'a que peu d'impact sur la réalisation des AVQ. En revanche, dès qu'une faiblesse musculaire est présente, les activités sont alors exécutées à un pourcentage plus important de la force maximale et deviennent donc plus coûteuses en énergie. Lors d'une activité, une partie de l'énergie est développée par les structures contractiles et une partie est stockée sous forme d'énergie élastique dans les structures élastiques. Lors des activités de la vie courante, un processus de stockage et de restitution de l'énergie est mis en œuvre sous la dépendance du SNC par un processus complexe de contraction-relâchement des muscles (Lacour, 2011). Ce processus est par ailleurs dépendant du niveau d'activité du patient. Une modification de cette régulation entraîne ainsi une

augmentation du cout énergétique pour une activité donnée (Lacour, 2011) qui est ainsi source de fatigue et de diminution des performances (Lacour, 2011).

Le gold standard de l'évaluation de la force musculaire est l'évaluation sur ergomètre isocinétique (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, 2001). Cet outil permet de mesurer le moment de force produit par un groupe musculaire au cours d'un mouvement à vitesse constante. La résistance, appliquée au segment mobilisé, s'auto-adapte en tous points du mouvement de façon à être égale à la force musculaire développée par le sujet, dès lors que la vitesse présélectionnée est atteinte. Les paramètres fournis par les ergomètres isocinétiques sont nombreux avec notamment le moment de force développé par le sujet au cours du mouvement, la valeur maximale correspondant au pic de couple. Cette évaluation de la force musculaire est effectuée au cours des différents types de contractions musculaires : en concentrique (le moment de force développé par le muscle est supérieur à celui développé par le dynamomètre, caractérisé par un raccourcissement du muscle), en isométrique (le moment développé par le muscle est égal à celui développé par le dynamomètre, caractérisé par une absence de modification de longueur du muscle) et en excentrique (le moment développé par le muscle est inférieur à celui développé par le dynamomètre caractérisé par un éloignement des insertions du muscle).

En fonction des études et du niveau d'atteinte neurologique, la force musculaire des patients atteints de SEP est inférieure de 20 à 74% par rapport à celle des sujets sains (Ng et al., 2004; Ponichtera et al., 1992; Rice et al., 1992; Sharma et al., 1995; Thoumie et al., 2005). L'atteinte motrice prédomine sur les muscles fléchisseurs aux membres inférieurs. Par exemple, dans une étude réalisée sur 100 patients atteints de SEP, le pic de couple des fléchisseurs et extenseurs du genou est diminué par rapport aux sujets sains. En effet, la force des muscles extenseurs du genou des patients atteints de SEP est 49% plus faible du côté le plus déficitaire et 41% plus faible du côté le moins déficitaire par rapport aux sujets sains. La force des fléchisseurs du genou est plus faible que celle des sujets sains de 74% et 57% respectivement pour le côté le plus et le moins déficitaire (Thoumie et al., 2005). L'atteinte motrice dans la SEP prédomine aux membres inférieurs par rapport aux membres supérieurs (Ponichtera et al., 1992; Schwid et al., 1999). De plus, la faiblesse des membres inférieurs a un retentissement fonctionnel majeur avec un impact direct sur les capacités de marche et sur la réalisation des AVQ. Le niveau de force développée par les patients est en lien avec le score EDSS (Broekmans et al., 2013).

En effet, les patients atteints de forme légère ($EDSS \leq 4$) ont une force des muscles extenseurs du genou supérieure aux patients atteints de forme modérée ($4 < EDSS \leq 6.5$) quel que soit le type de contraction (isométrique ou concentrique) et le côté évalué (plus ou moins déficitaire) (Broekmans et al., 2013).

Chez les patients atteints de SEP, la force produite est inversement proportionnelle à la vitesse de contraction lors de contractions concentriques (Ponichtera et al., 1992). Cette caractéristique est également présente chez les sujets sains mais elle est majorée chez les sujets atteints de SEP (Armstrong et al., 1983). Par exemple, la moitié des patients atteints de SEP sont incapables de produire un couple de force en extension à $275^\circ/\text{sec}$ (Armstrong et al., 1983). De même, certains patients atteints d'une parésie spastique sont dans l'incapacité de produire un couple de force mesurable des muscles extenseurs du genou à la vitesse de $180^\circ/\text{s}$ (Knutsson and Mårtensson, 1980).

Le différentiel de force entre les patients atteints de SEP et les sujets sains est variable en fonction du type de contraction. Lors de contractions isométriques, des baisses de force similaires à celles retrouvées lors de contractions concentriques ont été rapportées, de 36% pour les extenseurs et 21% pour les fléchisseurs du genou par rapport aux sujets sains (Chen et al., 1987). En revanche, lors de contractions excentriques, la faiblesse musculaire est moins marquée par rapport aux autres modes de contractions (Ponichtera et al., 1992). Par ailleurs, lors de contractions électriquement induites, une altération de la vitesse de contraction a été mise en évidence par l'augmentation du temps de contraction, temps entre le début de la réponse et le pic de force (Kent-Braun et al., 1994; Rice et al., 1992). De même, les patients atteints de SEP ont un allongement du temps de relaxation, intervalle entre le dernier stimulus et l'instant où la force chute à 50% de la force maximale développée (Kent-Braun et al., 1994; Rice et al., 1992). L'augmentation à la fois du temps de contraction et du temps de relaxation suggère une altération du couplage excitation-contraction au sein du muscle (Kent-Braun et al., 1994; Rice et al., 1992).

Les mécanismes sous-tendants le déficit de force des patients atteints de SEP seraient à la fois d'origine musculaire et d'origine nerveuse. Les mécanismes nerveux responsables de cette baisse des performances motrices seraient une diminution de la vitesse de conduction centrale avec une altération de la commande volontaire descendante (VanderKamp et al., 1991), un recrutement incomplet du pool de

motoneurones (Ng et al., 1997; Rice et al., 1992) ainsi qu'une diminution de la fréquence de décharge des unités motrices (UM) (Ng et al., 1997; Rice et al., 1992).

Ce dernier mécanisme été mis en évidence par la technique de secousse électriquement surimposée (twitch interpolation) sur les muscles du membre inférieur lors de contractions maximales volontaires (Merton, 1954). Le niveau d'activation volontaire est donc mesuré par le différentiel entre la force développée lors d'une contraction maximale volontaire avec secousse électriquement surimposée et celle développée lors d'une contraction maximale volontaire. Le niveau d'activation est compris entre 47 et 93% chez les patients atteints de SEP alors qu'il atteint 94-100% chez les sujets sains (De Haan et al., 2000; Ng et al., 2004; Rice et al., 1992; Sharma et al., 1995). En particulier, De Haan et al., (2000) ont mis en évidence une activation volontaire de 75% des muscles extenseurs du genou chez les patients atteints de SEP alors qu'elle est de 94% chez les sujets sains (De Haan et al., 2000). Les patients atteints de SEP sont donc incapables d'activer volontairement toutes leurs UMs en même temps pour permettre une contraction musculaire maximale.

De plus, la conduction centrale est ralentie chez les patients atteints de SEP par rapport aux sujets sains. En effet, Vanderkamp et al., (1991) ont montré une augmentation du temps de conduction corticale suite à l'analyse des potentiels évoqués moteurs de l'adducteur du pouce lors de stimulations corticales et spinales (C7) (VanderKamp et al., 1991). Le temps de conduction centrale est un temps qui comprend l'excitation des neurones corticomoteurs, la conduction par le faisceau corticospinal ou corticobulbaire ainsi que l'excitation du noyau moteur du muscle cible (Udupa and Chen, 2013). Les mécanismes physiopathologiques explicatifs de l'augmentation du temps conduction centrale sont la démyélinisation des fibres du faisceau corticospinal qui entraîne un ralentissement de la vitesse de conduction et des blocs de conduction mais aussi par une dispersion temporelle des volées descendantes multiples retardant l'instant où le motoneurone alpha de la corne antérieure décharge (VanderKamp et al., 1991).

D'autre part, les patients atteints de SEP ont une diminution de la fréquence de décharge des motoneurones (Rice et al., 1992). La relation linéaire entre la fréquence de décharge des motoneurones et l'intensité de la contraction est maintenue mais la fréquence de décharge est significativement plus faible en comparaison des sujets sains (8 à 16Hz chez les patients atteints de SEP et 24Hz chez les sujets sains) (Rice et al.,

1992). Cette diminution de la fréquence de décharge des motoneurones entraîne des perturbations du recrutement temporel et donc une activation musculaire incomplète. En effet, cette équipe suppose que la fréquence de décharge est le facteur limitant la production de force et que si celle-ci pouvait être augmentée, les patients auraient la possibilité de générer une force normale car la fréquence maximale de décharge des motoneurones enregistrée chez les patients est la même que celle des sujets sains lors de contractions sous maximales (même pourcentage de force maximale théorique) (Rice et al., 1992). Une mesure indirecte en est faite par le ratio de la force évoquée par une secousse électriquement surimposée sur la force tétnique c'est à dire obtenue suite à une stimulation de 50Hz (fréquence générant une force supérieure à 90% de la force maximale (Rice et al., 1992)). Ce ratio est augmenté chez les patients atteints de SEP par rapport aux sujets sains (Rice et al., 1992) suggérant une plus faible fréquence de décharge dans la SEP (Kent-Braun et al., 1994).

La diminution chronique de l'excitation du muscle induit des modifications du muscle en lui-même et particulièrement de la typologie des fibres musculaires qui vont également subir des modifications liées à la diminution des activités et à la sous-utilisation au quotidien. Suite à une lésion du faisceau pyramidal, une atrophie sélective des fibres musculaires rapides apparaît (Edström, 1970) et joue un rôle dans la lenteur de mise en tension des muscles chez les patients atteints de SEP (Chen et al., 1987). Des biopsies des muscles tibial antérieur et vaste latéral révèlent une diminution du pourcentage de fibres à contractions lentes de type I et une augmentation de celui des fibres IIa (Kent-Braun et al., 1997; Wens et al., 2014). La question d'une modifications de la typologie des fibres musculaires des patients atteints de SEP reste à l'heure actuelle en suspens car une étude rapporte une répartition similaire entre les sujets sains et atteints de SEP (Carroll et al., 2005). Par ailleurs, des changements secondaires du muscle liés à la sous-utilisation musculaire dans les suites d'une atteinte du SNC, montrent une diminution de la taille des fibres musculaires (Edström, 1970). Chez les patients atteints de SEP, une diminution de 26% de la surface de section de l'ensemble des fibres est rapportée (Kent-Braun et al., 1997). En effet, la moyenne de la surface de section totale des fibres est diminuée ainsi que celle des fibres I, II et IIa, (Wens et al., 2014). De plus, les capacités oxydatives du muscle sont diminuées avec une augmentation du temps de resynthèse de la phosphocréatine suite à des contractions intermittentes du muscle tibial antérieur (Kent-Braun et al., 1994). Ceci pourrait être

expliqué par le déconditionnement et la sous-utilisation musculaire secondaire (Kent-Braun et al., 1994).

I. 2. 1. 2. Spasticité

La spasticité a été initialement définie par Lance (1980) comme « un désordre moteur caractérisé par une augmentation vitesse dépendante du réflexe tonique d'étirement, associée à une exagération des réflexes ostéotendineux, résultant d'une hyperexcitabilité du réflexe d'étirement, dans le cadre d'un syndrome pyramidal » (Lance, 1980). Plus récemment, le consortium européen SPASM (Burridge et al., 2005) a défini la spasticité comme un trouble du contrôle sensorimoteur en lien avec une atteinte de la voie pyramidale, qui se caractérise par des activations involontaires des muscles de façon permanente ou intermittente. Les mécanismes physiopathologiques de la spasticité sont : une augmentation de l'excitabilité du motoneurone alpha, une diminution de l'activité des interneurons inhibiteurs au niveau spinal (interneurones de l'inhibition présynaptique Ia, de l'inhibition récurrente et de l'inhibition réciproque Ia) associée à une modification du contrôle supra spinal et à une diminution du seuil d'activation du fuseau neuromusculaire (FNM) (Pandyan et al., 2005).

La spasticité est présente chez 84% des patients atteints de SEP et elle affecte la réalisation des AVQ chez 34% des patients (Rizzo et al., 2004). L'influence exacte de la spasticité sur la gêne fonctionnelle et les troubles moteurs demeure difficile à évaluer puisque l'importance de la spasticité varie en fonction des tâches réalisées mais également en fonction de la position du sujet (Yelnik et al., 1999). Cependant, la spasticité perturbe la motricité volontaire par la présence de résistance aux mouvements durant les activités de la vie quotidienne. En effet, le patient doit « lutter contre cette résistance » pour réaliser un mouvement ce qui implique une augmentation de la force et de l'effort développé pour un même mouvement. La spasticité pourrait ainsi être à l'origine de l'apparition d'une fatigue prématurée. Elle induit également des douleurs, des sensations de raideur, l'apparition de troubles orthopédiques par maintien dans des attitudes préférentielles et par rétractions des tissus mous, mais également des troubles de la marche. La spasticité a ainsi d'importantes conséquences fonctionnelles avec principalement une perturbation du schéma de marche qui peut ainsi être caractérisée par une marche avec genou raide (Stiff-knee-gait), par un équin, mais également par des

difficultés d'installation et de positionnement au fauteuil roulant ou au lit. En revanche, dans certains cas, elle peut être une aide pour la réalisation de certaines activités, par exemple en facilitant la marche ou les transferts en contribuant à la réaction d'appui au sol des membres inférieurs.

I. 2. 1. 3. Coactivations

Les coactivations sont un phénomène physiologique assurant une stabilisation des articulations en évitant des mouvements de glissement des surfaces articulaires et permettant une meilleure répartition de la pression au niveau des surfaces articulaires (Psek and Cafarelli, 1993). Ces contractions des muscles antagonistes, s'opposant au mouvement sont fortement augmentées chez les patients atteints de SEP et sont liées à une perte de contrôle de l'inhibition réciproque la des muscles agonistes et antagonistes (Sheean, 2002). L'inhibition réciproque a pour but de contrôler la décharge des motoneurones en induisant le relâchement du muscle antagoniste lors de l'activation du muscle agoniste. Lors de la contraction volontaire d'un muscle, les afférences provenant des fibres Ia de ce muscle vont activer les motoneurones α de ce muscle, mais également un interneurone inhibiteur qui se projette sur le pool de motoneurones du muscle antagoniste et ainsi provoquer un relâchement du muscle antagoniste (Katz et al., 1991). Suite à une lésion des faisceaux pyramidaux descendants, l'inhibition réciproque est fréquemment diminuée voir absente lors de mouvement volontaire (Yanagisawa et al., 1976) facilitant ainsi la présence de coactivations. La présence de coactivations peut ainsi augmenter la stabilité de l'articulation mais est principalement source de dégradation de la performance musculaire via la résistance au mouvement qu'elle induit (Psek and Cafarelli, 1993).

I. 2. 1. 4. Trouble de la coordination

Lors d'une atteinte des voies cérébelleuses, des troubles de la coordination musculaire sont présents, parfois associés à la présence de tremblements. Il s'agit de tremblements d'action intervenant à l'occasion de la production d'un mouvement volontaire. Les troubles de la coordination sont multiples avec la présence d'une hypermétrie (mouvement dépassant son but), d'une asynergie (trouble de la

coordination agoniste-antagoniste) et d'une adiadococinésie (difficulté à alterner des contractions agonistes-antagonistes).

I. 2. 2. Capacités cardio-respiratoires et déconditionnement à l'effort

Les capacités cardio-respiratoires des patients atteints de SEP sont altérées (Ponichtera-Mulcare, 1993). La réalisation d'un test d'effort maximal a mis en évidence la baisse de la consommation maximale en oxygène par minute ($V_{O_2 \text{ pic}}$) chez les patients atteints de SEP par rapport aux sujets sains (respectivement 27,7 ml/min.kg vs 34,5 ml/min.kg) et de la puissance maximale aérobie (PMA) (126 vs 187W), les deux groupes étant appariés en âge, taille et poids (Ponichtera-Mulcare, 1993).

Cette diminution des capacités cardio-respiratoires a différentes explications. En premier lieu, l'atteinte neurologique est responsable d'une baisse des capacités cardio-respiratoires en raison de l'altération de la commande motrice centrale qui induit une faiblesse et une fatigue responsable d'un arrêt prématuré du test d'effort mais aussi en raison de l'altération du système nerveux autonome (Motl and Goldman, 2011). La dysfonction du système nerveux autonome semble être présente au niveau cardiaque, sur la réponse à l'effort de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle (Ponichtera-Mulcare, 1993). Un lien a été démontré entre handicap neurologique et limitations des capacités cardio-respiratoires (Motl and Goldman, 2011; Ponichtera-Mulcare et al., 1997).

En second lieu, la diminution des capacités cardio-respiratoires est causée par l'inactivité physique. Physiologiquement, l'impact de l'inactivité physique s'explique par la diminution du débit cardiaque maximal et de la différence artério-veineuse en oxygène maximale par diminution du volume d'éjection systolique, de la densité des mitochondries et des enzymes oxydantes musculaires. Les patients adoptent un mode de vie sédentaire en raison des différents symptômes et de la diminution de leurs capacités fonctionnelles mais également en raison de la croyance qui est encore véhiculée de nos jours sur le lien entre activité physique et poussées. Les patients recevaient comme consigne de ne pas faire d'effort pour ne pas provoquer d'aggravation des signes cliniques (phénomène d'Uhthoff)(Motl and Gosney, 2008; Sutherland and Andersen, 2001). En effet, ces consignes reposaient sur l'élévation de la température corporelle induite par

l'activité physique (Bakshi, 2003) car il existe un lien entre l'importance de la démyélinisation et la température bloquant de la conduction nerveuse (White et al., 2000). Depuis les années 2000, de nombreuses études ont montré l'absence d'effets délétères de l'activité physique et les bienfaits de différents programmes de rééducation tels que le renforcement musculaire et le réentrainement à l'effort (Dalgas et al., 2008; Dodd et al., 2011; White et al., 2004). La diminution des activités réalisées au quotidien en raison des différents troubles (fatigue, douleur, spasticité, faiblesse) fait entrer le patient dans un cercle vicieux de déconditionnement (Freeman et al, 2001). Cette diminution des activités entraîne un déconditionnement à l'effort secondaire lié à la sous-utilisation au quotidien du système cardio-respiratoire qui va également entraîner une majoration des troubles (faiblesse musculaire, diminution des capacités aérobies, fatigue....) (Fig 2). Le déconditionnement à l'effort augmente par ailleurs, le risque de pathologies secondaires tels que le diabète, l'obésité et les pathologies cardiaques (Marrie and Harwell, 2013).

Par conséquent, l'inactivité physique est très répandue chez les patients atteints de SEP et est un facteur déterminant de la baisse des capacités cardiorespiratoires. Un lien fort a été mis en évidence entre l'activité physique évaluée à la fois par accéléromètre et par une échelle d'activité (Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire) et les capacités cardio-respiratoires ($V_{O2\text{ pic}}$) (Motl and Goldman, 2011).

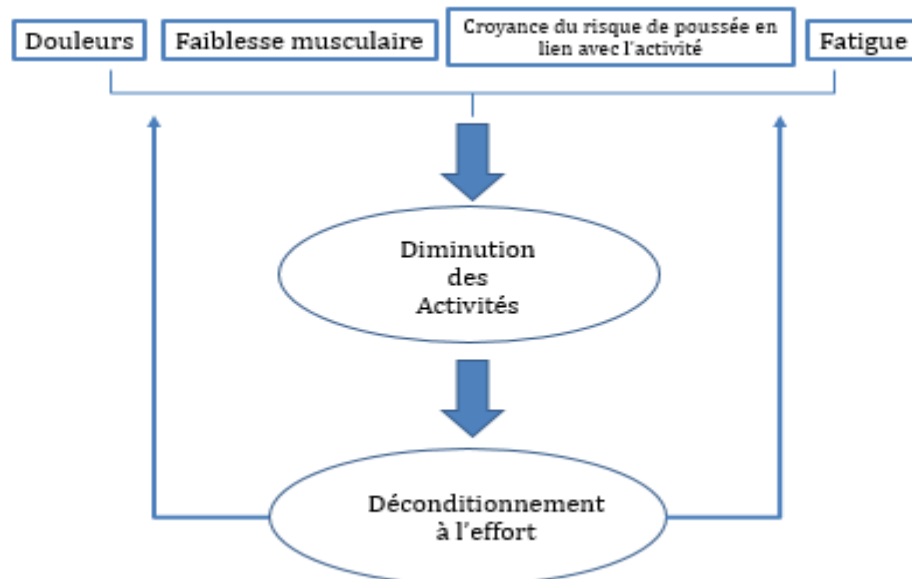


FIGURE 2 : CERCLE VICIEUX DU DECONDITIONNEMENT A L'EFFORT.

I. 2. 3. Troubles associés.

De nombreux autres troubles sont présents dans le tableau clinique des patients atteints de SEP et vont être rapidement décrits dans ce chapitre.

Les troubles sensoriels sont multiples. Les douleurs sont fréquemment rapportées chez les patients atteints de SEP (73 %) (Forbes et al., 2006) avec une prédominance des douleurs neuropathiques (55%) et particulièrement localisées aux membres inférieurs (Grau-López et al., 2011). De plus, l'intensité et la fréquence des douleurs sont particulièrement élevées puisque 55% des patients évaluent leur douleur entre 8 et 10 sur une échelle visuelle analogique. Les douleurs sont associées au degré d'incapacité (score EDSS) et à la présence de lésions au niveau médullaire (Grau-López et al., 2011). Par ailleurs, les troubles visuels sont fréquemment le signe précurseur de la maladie, se déclarant par une névrite optique rétrobulbaire (baisse de l'acuité visuelle et douleurs orbitaires). Les troubles sont variés avec une diplopie (vision double), un scotome (une lacune immobile dans le champ visuel) et un nystagmus (mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire).

Les paresthésies sont des sensations désagréables mais non douloureuses, fréquemment décrites comme des fourmillements. En effet, en l'absence de tout stimulus, les axones démyélinisés ont la caractéristique de générer des trains d'impulsions parasites survenant au niveau de la zone démyélinisée qui vont se propager dans les deux sens et sont interprétés par le cerveau comme un fourmillement en provenance de la zone innervée par cet axone (Smith and McDonald, 1999). De plus, l'atteinte de la sensibilité superficielle et de la sensibilité profonde font partie des symptômes présents dans la SEP. Ces troubles ont des répercussions majeures sur la marche et sur toutes les activités motrices puisque les feedback sur la position du corps dans l'espace sont diminués au cours du mouvement.

L'ensemble des symptômes présents dans la SEP sont sujets à des variations d'intensité en fonction de la température corporelle. Ce phénomène a été défini comme le phénomène d'Uhthoff en 1980. Une diminution de la température corporelle est associée à une diminution de signes visuels alors qu'une augmentation de la température corporelle (bains chauds) est associée à une faiblesse généralisée (Smith and McDonald, 1999). En effet, la chaleur favoriserait le blocage de la conduction nerveuse et le phénomène inverse apparaîtrait avec le froid (Comi et al., 2001).

Dans le cas d'une atteinte du système vestibulaire, la présence de vertiges associée à des sensations de déséquilibre et un nystagmus sont rapportés. D'autre part, dans le cas d'une atteinte du tronc cérébral, une dysarthrie et des troubles de la déglutition peuvent également être présents.

Les troubles orthopédiques sont des atteintes secondaires liées à la diminution de la mobilité en partie liée à la présence de spasticité et de faiblesses musculaires qui vont induire des rétractions musculaires et des raideurs articulaires. En effet, l'attitude préférentielle en course interne du muscle conduit progressivement à une diminution du nombre de sarcomères et à une atrophie musculaire ainsi qu'une diminution de l'extensibilité de la jonction myotendineuse entraînant l'installation progressive de rétractions. Des modifications structurelles du muscle sont également présentes dans les groupes musculaires hypertoniques provoquant ainsi un raccourcissement du muscle (Dietz and Sinkjaer, 2007). De plus, la parésie de certains groupes musculaires occasionne des difficultés à mobiliser au quotidien les articulations jusque dans les amplitudes maximales et risque d'entraîner des limitations progressives d'amplitude.

Les troubles de l'équilibre sont fréquemment rapportés chez les patients atteints de SEP avec une diminution du temps de maintien dans une posture contraignante et une possibilité de résister à de moins grands challenges posturaux. Le maintien postural nécessite l'intégration d'informations multisensorielles, à la fois vestibulaires, visuelles, somato-sensorielles, ainsi qu'une sortie motrice appropriée. Dans la SEP, ces différentes entrées sensorielles sont souvent déficientes qu'elles soient visuelles, vestibulaires ou proprioceptives. De plus, la sortie motrice est également perturbée par une faiblesse musculaire, mais également par la présence de spasticité ou d'un syndrome cérébelleux qui sont des facteurs de déstabilisations et perturbent le contrôle postural des patients atteints de SEP (Rougier et al., 2007). Une augmentation de l'activité posturale en maintien bipodal a été mise en évidence par une augmentation des oscillations du centre de pression sur plateforme de posturographie (Van Emmerik et al., 2010). De plus, le maintien de l'équilibre est sous la dépendance des informations visuelles avec une majoration de l'asymétrie de répartition des charges les yeux fermés (Van Emmerik et al., 2010). Les troubles du contrôle postural des patients atteints SEP sont également majorés par la réalisation simultanée d'une tâche cognitive. (Kalron et al., 2011; Negahban et al., 2011). Ces troubles posturaux ont pour conséquence d'augmenter le risque de chute (Cattaneo et al., 2002; Finlayson et al., 2006; Nilsagård et al., 2009). Dans

une étude menée chez 1089 patients atteints de SEP, 52 % des sujets ont rapporté une chute dans les 6 mois précédents (Finlayson et al., 2006). Par ailleurs, la fatigue interfère avec les capacités posturales des patients, le score sur l'échelle Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) étant un facteur prédictif du risque de chute (Finlayson et al., 2006).

Les troubles vésico-sphinctériens ont différentes manifestations cliniques: des urgences mictionnelles, une incontinence urinaire (Forbes et al., 2006) et/ou fécale (Zorzon et al., 2001) ou une rétention urinaire. Par ailleurs, plus de la moitié des patients rapportent des troubles génito-sexuels (Zorzon et al., 2001).

Les troubles cognitifs affectent en moyenne 35% des patients avec la présence de troubles attentionnels, de troubles des capacités de traitement de l'information, de la vitesse de traitement, de l'apprentissage de nouvelles tâches mais aussi des troubles mnésiques (Borghi et al., 2013). Les incapacités physiques sont associées à la présence de troubles cognitifs (Borghi et al., 2013). Les patients présentant une forme progressive ont pour la plupart un profil cognitif plus sévère que les patients atteints d'une forme rémittente mais d'autres facteurs interviennent tels que l'âge et le niveau d'éducation. La présence de troubles cognitifs est probablement en lien avec la nature et le degré d'intégrité de la substance blanche, du volume de la substance grise et des lésions neurologiques (Borghi et al., 2013).

Les troubles thymiques sont fréquents dans la SEP avec une euphorie et la présence d'anxiété et de dépression. En effet, 75% des patients sont sujets à une dépression (Forbes et al., 2006). Elle est fortement liée à la réponse psychologique face à une maladie chronique mais également au processus de la maladie. Par ailleurs, la dépression est associée au niveau de fatigue (Flachenecker et al., 2002). Les patients atteints de SEP ont plus de troubles du sommeil que les sujets sains (Bamer et al., 2008) ce qui peut augmenter l'impact de la pathologie dans le cadre de pathologies chroniques, et est souvent associé à une plus faible santé mentale et une plus faible productivité au travail (Manocchia et al., 2001). Les troubles du sommeil sont la conséquence d'autres troubles tels que la dépression, les troubles vésico-sphinctérien, le syndrome des jambes sans repos, des spasmes, entraînant de nombreux réveils nocturnes, majorant ainsi la fatigue des patients.

I. 3. Limitations d'activités : troubles de la marche

La marche est décrite comme la plus importante des fonctions par les patients atteints de SEP (Heesen et al., 2008). De plus, les troubles de la marche sont de façon commune décrits par les patients et les neurologues comme ayant le plus grand impact négatif sur la qualité de vie (Heesen et al., 2008). Or, dans une étude réalisée par la National Multiple Sclerosis Society, 64% des patients atteints de SEP déclarent avoir des troubles de la marche (Harris Interactive, 2008). En moyenne, à quinze ans d'évolution de la maladie, 50% des patients ont recours à une aide technique (Confavreux et al., 2003; Tremlett et al., 2006; Weinshenker et al., 1989) et seulement 66% des patients sont marchants à 25 ans d'évolution (Frankel, 1990). Les troubles de la marche affectent la capacité des patients à réaliser les activités de la vie quotidienne mais également la participation sociale avec des difficultés au quotidien pour les déplacements (par exemple aller de la place de parking au magasin, des difficultés pour marcher avec des amis) mais entraînent aussi des difficultés dans le travail et les activités de loisirs et sont en partie responsable d'une altération de la qualité de vie (Cohen, 2010).

La SEP est, comme nous l'avons vu précédemment, responsable d'atteintes très variées qui concourent à l'apparition de troubles de la marche (Noseworthy et al., 2000) (Fig 3). En effet, la présence de différents syndromes (cérébelleux, vestibulaire et pyramidal) et les différents signes cliniques présents, les déficiences motrices, la spasticité, les coactivations, les troubles de la sensibilité, les troubles de l'équilibre mais également les troubles cognitifs et la fatigue vont avoir un impact sur la qualité et la quantité de marche possible.

Par ailleurs, la marche des patients atteints de SEP est caractérisée par des coactivations ainsi que par de fortes contractions agonistes-antagonistes causées par la présence de spasticité ou par l'ataxie qui ainsi augmentent le coût énergétique de la marche (Benedetti et al., 1999). Le schéma de marche est également altéré avec de nombreux patterns de marche rapportés en fonction des troubles présents : un équin de la cheville résultant de la faiblesse des releveurs de la cheville et d'une spasticité et/ou rétraction du triceps sural ; une marche à genou raide (stiff knee gait) en raison de la spasticité du quadriceps, d'un déficit de force des fléchisseurs de hanche et un défaut de propulsion en fin de phase d'appui ; un fauchage (passage du membre inférieur par

élévation de l'hémibassin) par déficit de force des fléchisseurs de hanche ; un trouble du contrôle du genou en raison, de troubles de la sensibilité profonde, d'un déficit de force des ischio-jambiers, d'une spasticité et/ou rétraction du triceps sural. Le pattern de marche est également altéré en cas de syndrome cérébelleux avec une augmentation du polygone de sustentation (écartement des appuis au sol) et la présence d'embardees. En présence de troubles de la sensibilité profonde, le pattern de marche est caractérisé par une marche talonnante avec une attaque brusque du pied au sol et la présence d'un trouble du contrôle du genou.

Les études réalisées sur les caractéristiques de la marche des patients atteints de SEP ont montré un pattern de marche avec une stratégie qui favorise l'équilibre et la stabilité au détriment de la vitesse, phénomène qui est également rapporté chez les personnes âgées (Lord et al., 1996; Oberg et al., 1993). Cette stratégie est caractérisée par une vitesse de marche plus lente (Gutierrez et al., 2005) que ce soit à vitesse de confort ou à vitesse maximale (Thoumie et al., 2005). Les sujets compensent la réduction des capacités physiques en adoptant une stratégie de marche prudente (Benedetti et al., 1999; Gutierrez et al., 2005). Cette stratégie de marche prudente est caractérisée par une modification de certains paramètres spatio-temporels tels qu'une diminution du temps de phase oscillante et une augmentation du temps de la phase de double appui par rapport aux valeurs normales (Gutierrez et al., 2005). De plus, une diminution de la longueur du pas et de l'enjambée a été rapportée par rapport aux sujets sains. L'endurance à la marche est également fortement altérée avec une diminution de la performance lors de tests longs de marche; plus l'atteinte est importante, plus la distance parcourue aux tests de 2 et de 6 minutes est faible (Gijbels et al., 2010). De plus les capacités de transition posturale (passage assis-debout, demi-tour), évaluées par le Timed up and go test (TUG) sont également atteintes (Gijbels et al., 2010). Les performances locomotrices sont corrélées à la force des extenseurs et des fléchisseurs du genou (Broekmans et al., 2013; Thoumie et al., 2005).

I. 4. Restriction de la participation sociale et altération de la qualité de vie

La SEP est un problème de santé publique majeur car cette pathologie touche des sujets jeunes qui sont souvent contraints d'arrêter leur activité professionnelle. En effet,

dans une étude menée sur 929 patients, 52% des patients ont arrêté de travailler à cause de leur pathologie (Forbes et al., 2006). La fatigue est considérée comme un élément clé de la capacité à travailler avec la présence de difficultés cognitives. Le maintien d'un emploi est associé à une plus grande qualité de vie (Flensner et al., 2013). Les caractéristiques de cette pathologie contribuent ainsi à l'altération de la qualité de vie, principalement dans les domaines de l'activité physique, de la santé générale, de l'énergie et de la santé mentale de l'échelle de qualité de vie Short Form-36 (SF-36) (Benito-León et al., 2003). En particulier, la fatigue est négativement corrélée à la santé perçue (Flensner et al., 2008). En effet, la survenue de cette pathologie pendant les années les plus productives de la vie (entre 20 et 40 ans), l'évolution de la pathologie de façon incertaine et imprévisible, la présence de déficiences diffuses dans l'ensemble du système nerveux central mais également l'absence à l'heure actuelle de traitement efficace de cette pathologie, sont des éléments qui concourent à altérer la qualité de vie des patients atteints de SEP (Benito-León et al., 2003). De plus, les limitations d'activités induisent progressivement un isolement, une diminution des relations sociales et de la participation des patients dans la société et contribuent majoritairement à l'altération de la QDV (Fig 3).

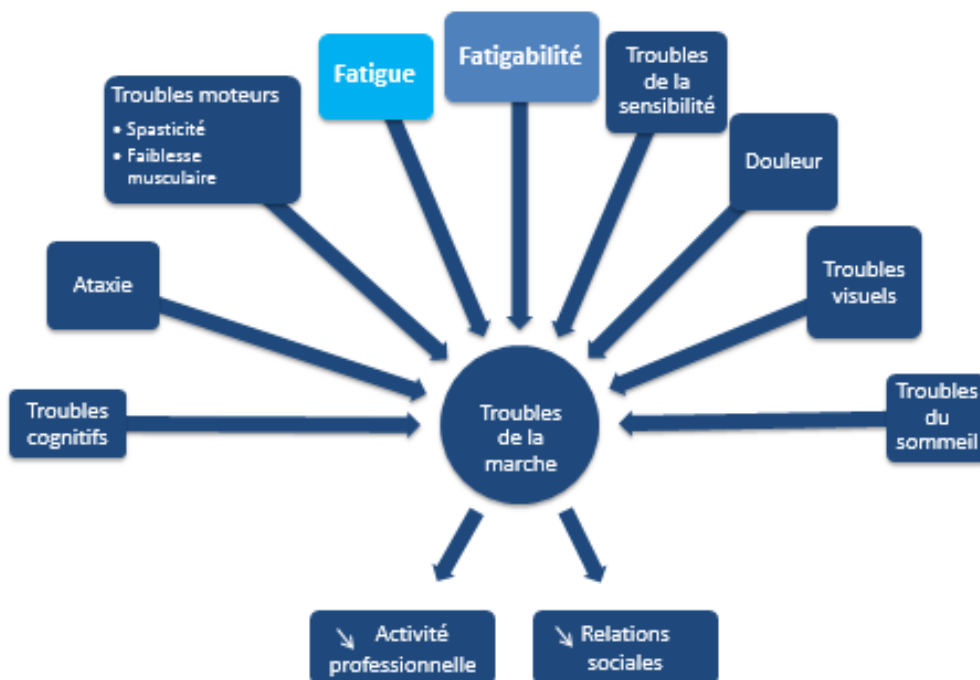


FIGURE 3 : LA SEP SELON LA CLASSIFICATION INTERNATIONALE DU FONCTIONNEMENT.

La SEP est à l'origine d'altérations motrices (déficit de force, coactivations, spasticité), d'altérations sensorielles (troubles visuels, troubles de la sensibilité), de troubles cognitifs, et vésico-sphinctériens qui diffèrent en fonction de la topographie lésionnelle. Ces atteintes ont des répercussions sur l'équilibre et la marche des patients et conduisent ainsi à une diminution des activités de la vie quotidienne (Freeman, 2001) mais également à une diminution de la participation du patient dans la société et une altération de la qualité de vie (Benito-León et al., 2003). Les troubles présents sont associés au degré d'incapacité (score EDSS). En effet, une majoration des déficiences (faiblesse, diminution des capacités cardio-respiratoires, douleur) est présente avec l'évolution de la pathologie (Broekmans et al., 2013; Grau-López et al., 2011; Motl and Goldman, 2011; Ponichtera-Mulcare et al., 1997).

La fatigue est un symptôme très fréquent et très invalidant dans la SEP. La seconde partie est consacrée à la fatigue puis à la fatigabilité chez les sujets sains et chez les patients atteints de SEP.

II. FATIGUE ET FATIGABILITE

II. 1. Définitions et généralités

La fatigue est un phénomène multidimensionnel qui a un grand nombre de définitions en fonction des champs scientifiques. C'est pourquoi elle nécessite d'être précisément définie. Cette revue de littérature se focalise sur la fatigue musculaire aiguë qui sera nommée fatigabilité musculaire et la fatigue générale chronique ou fatigue perçue qui sera nommée fatigue. Cette nomenclature a été définie par Kluger et al., (2013) afin d'harmoniser les termes utilisés dans les publications scientifiques (Kluger et al., 2013).

La fatigue a été définie comme une sensation accablante de lassitude, un manque d'énergie, une sensation d'épuisement (Krupp and Pollina, 1996). L'UK Multiple Sclerosis Society a donné comme définition une sensation accablante de lassitude sans raison apparente. Krupp (2003) a ensuite ajouté la notion d'intensité la décrivant comme une sensation accablante de lassitude qui est hors de proportion avec la lassitude normale (Krupp, 2003). En 1998, le Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines, ont publié la définition suivante de la fatigue qui est actuellement retenue par la communauté scientifique: « un manque subjectif d'énergie physique et/ou mentale qui est perçu par l'individu ou l'aidant comme interférant avec les activités usuelles et désirables » (Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice guidelines., 1998).

La première définition de la fatigabilité musculaire a été donnée par Edwards en 1981, comme étant l'incapacité à maintenir le niveau de force requis ou attendu (Edwards, 1981). La fatigabilité est un phénomène transitoire causé par l'activité physique. Cette dimension a été ajoutée par Bigland-Ritchie et al.,(1983) qui ont défini la fatigue comme une diminution de la capacité du système neuromusculaire à générer de la force lors d'une activité maintenue (Bigland-Ritchie et al., 1983b). Puis Enoka et Stuart, (1992) ont défini la fatigue comme une diminution aiguë de la performance qui inclut à la fois une augmentation de la sensation d'effort pour exercer la force désirée et une éventuelle incapacité à produire cette force (Enoka and Stuart, 1992). La définition la plus utilisée actuellement est celle de Gandevia (2001), qui définit la fatigabilité comme une « diminution de la capacité du muscle à produire de la force ou de la

puissance induite par l'exercice, que la tâche puisse être maintenue ou non » (Gandevia, 2001).

La SEP est une pathologie du SNC pour laquelle la physiopathologie de la fatigue et de la fatigabilité n'est que partiellement comprise et de nombreuses hypothèses restent encore à explorer. Les patients atteints de SEP ressentent à la fois une fatigue générale, permanente, chronique mais également une fatigabilité à l'effort d'apparition brutale, aiguë à la suite d'une tâche précise (Iriarte et al., 2000) qui vont être détaillées dans les paragraphes suivants.

II. 2. Fatigue perçue

Les patients atteints de SEP éprouvent une fatigue plus importante que les sujets sains (Freal et al., 1984; Stroud and Minahan, 2009). Dans une étude réalisée sur 686 patients, le symptôme le plus fréquemment rapporté est la fatigue puisqu'elle touche 93% des patients (Forbes et al., 2006). En fonction des études, elle est rapportée chez 60 à 87% des patients (Freal et al., 1984; Krupp et al., 1988; Lerdal et al., 2003). La fatigue est décrite comme un des pires symptômes pour 55% à 68% des patients (Fisk et al., 1994a; Flensner et al., 2008) et comme le pire symptôme pour 28% des patients (Krupp et al., 1988). 44% des patients rapportent une fatigue qui se manifeste tous les jours (Flensner et al., 2008). Elle serait plus importante dans les formes progressives qu'elles soient primaires ou secondaires que dans les formes rémittentes (Leocani et al., 2008). Cette fatigue a la particularité de s'aggraver dans la deuxième partie de la journée (Leocani et al., 2008). Par ailleurs, la fatigue ressentie par les patients atteints de SEP est différente de celle ressentie par des sujets sains ou par des personnes atteintes d'autres pathologies (Krupp et al., 2010). Elle est plus fréquente (87%) et plus sévère que chez les sujets sains (Krupp et al., 1988) et présente des caractéristiques spécifiques. En effet, à la différence des sujets sains, elle interfère avec les responsabilités, empêche une activité physique soutenue et est caractérisée par une apparition brutale (Krupp et al., 1988). La fatigue des patients atteints de SEP est également différente de celle ressentie dans d'autres pathologies neurologiques puisqu'elle est sensible à la chaleur. Pour la majorité des patients, la chaleur aggrave certains symptômes et en particulier la fatigue (phénomène d'Uhthoff). Ces effets s'inversent avec le froid (Krupp et al., 1988).

La fatigue a des répercussions importantes sur les activités de la vie quotidienne des personnes atteintes de SEP. De plus, elle a un retentissement sur la participation sociale et altère ainsi la qualité de vie. Chez 37% des patients, les activités sociales sont limitées par la fatigue et 61% des patients rapportent un impact dans leur travail (Iriarte et al., 2000). Elle a été décrite comme le symptôme clé influençant la capacité à travailler (Flensner et al., 2013) et comme un obstacle à l'activité professionnelle.

II. 2. 1. Etiologie

On peut distinguer deux types de fatigue : une fatigue primaire, liée au processus physiopathologique de la maladie mais également une fatigue secondaire qui est la conséquence d'autres symptômes présents dans le SEP (Fig 4). L'étiologie de la fatigue primaire semble multifactorielle puisque de nombreux mécanismes contribuent à son développement. En effet, la fatigue primaire est causée par l'atteinte du SNC ainsi que par la dysfonction immunitaire présente dans cette pathologie. La démyélinisation diffuse des axones et la perte axonale entraîne une altération de la conduction nerveuse par la perte des possibilités de conduction saltatoire de l'influx nerveux. L'atteinte axonale diffuse est directement impliquée dans le mécanisme de la fatigue (Krupp et al., 2010). Mais certains facteurs immunologiques tels que la libération de certaines cytokines inflammatoires comme le Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) qui pourrait être un médiateur de la fatigue, l'interféron gamma (IFN- γ) et l'interleukine 2 (IL-2) ; des facteurs neuroendocrinologiques avec un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, l'atrophie corticale mais aussi l'hyperexcitabilité du cortex cérébral lors de tâches motrices pourraient être impliquées dans les processus concourant à l'apparition de fatigue (Greim et al., 2007; Induruwa et al., 2012). En effet, chez les patients atteints de SEP fatigués, une atrophie plus importante de la substance grise et blanche et une charge lésionnelle plus élevée ont été retrouvées par rapport aux patients non fatigués (Krupp et al., 2010). De plus, la fatigue semblerait être liée à des atteintes du cortex cérébral particulièrement des régions impliquées dans les processus attentionnels et cognitifs mais aussi du thalamus et des noyaux caudés (Krupp et al., 2010).

En outre, de nombreux facteurs contribuent à l'apparition de fatigue secondaire : la dépression (Koch et al., 2009), les troubles du sommeil (Strober, 2015), les troubles

vésico-sphinctériens, la spasticité, les douleurs, l'altération de la fonction motrice (J A Kent-Braun et al., 1994) et le déconditionnement à l'effort (Andreasen et al., 2009). De plus, les effets secondaires de certains traitements (anti-spastique, antidépresseurs, traitements de fond de la SEP) et la perception d'un mauvais état de santé participent également à la survenue de la fatigue secondaire.

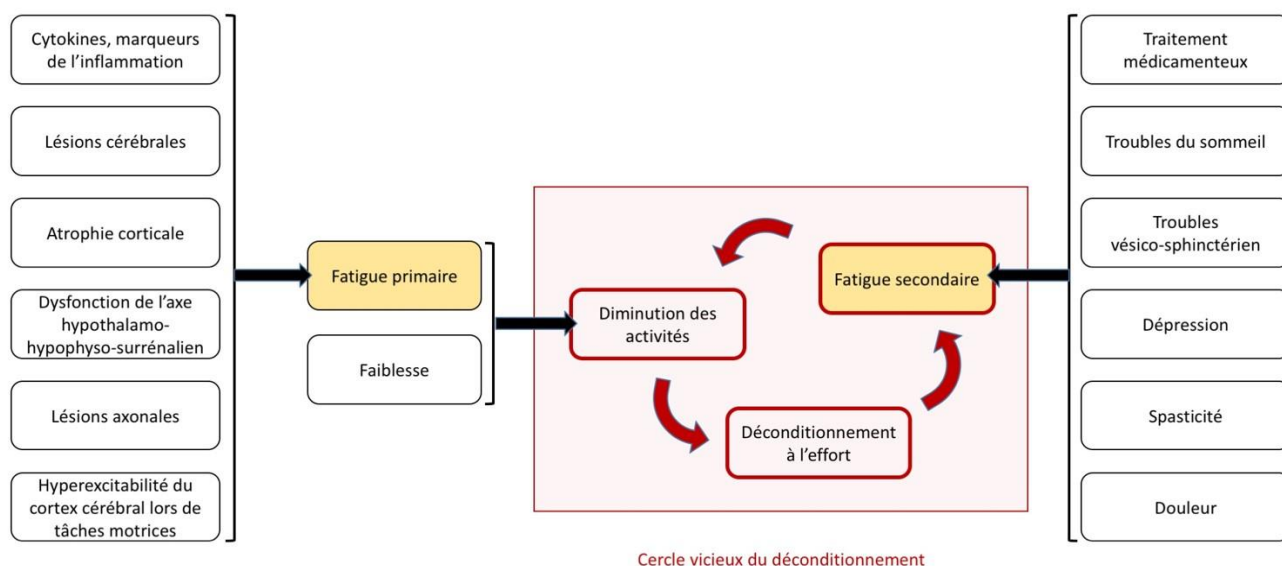


FIGURE 4: ORIGINE ET LIEN ENTRE LA FATIGUE PRIMAIRE ET SECONDAIRE.

II. 2. 2. Méthodes d'évaluation

Il existe de multiples échelles d'évaluation de la fatigue qui sont des auto-questionnaires, de la plus simple, l'échelle visuelle analogique de fatigue à des échelles plus complexes. Dans certains cas, des items spécifiques à la fatigue d'une échelle de qualité de vie sont utilisés mais sont moins précis que les échelles dédiées à la fatigue.

Les trois échelles les plus utilisées sont : la Fatigue Severity Scale (FSS) échelle unidimensionnelle (Krupp et al., 1989), la Fatigue Scale for Motor and Cognitive functions (FSMC) (Penner et al., 2009) et la Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), qui est une forme modifiée de la Fatigue Impact Scale (FIS) (Fisk et al., 1994b). Ces deux dernières échelles sont des échelles multidimensionnelles avec une composante physique, cognitive pour la FSMC et une composante physique, cognitive et psychosociale pour la MFIS. La FSMC est une échelle validée chez les patients atteints de

SEP mais sa sensibilité au changement n'est pas connue. En revanche, la MFIS et la FSS ont de bonnes propriétés psychométriques et une bonne sensibilité au changement chez les patients atteints de SEP (Amtmann et al., 2012) (Annexe 2 et 3). Les scores de ces deux échelles d'évaluation de la fatigue (FSS et MFIS) sont corrélés à la sévérité de l'atteinte neurologique, au score sur l'échelle EDSS (Bergamaschi et al., 2007; Pittion-Vouyovitch et al., 2006).

II. 3. Fatigabilité musculaire

Bien que la fatigabilité musculaire soit un phénomène normal chez les sujets sains, le degré auquel elle affecte un individu au cours d'une tâche donnée permet de déterminer si elle est pathologique ou non. La fatigabilité musculaire est évaluée par la mesure du déclin de la performance musculaire au cours du temps. En effet, de nombreuses études ont montré qu'il était possible de quantifier la fatigabilité musculaire en évaluant la diminution de force maximale développée par les sujets (Vøllestad, 1997), grâce à l'utilisation d'un dynamomètre isocinétique, lors d'exercices statiques (Zory et al., 2005) ou dynamiques (excentriques ou concentriques) (Koller et al., 2006; Lepers et al., 2000). En revanche, actuellement, il n'existe pas de protocole standardisé d'évaluation de la fatigabilité musculaire chez les sujets sains et en particulier dans le cadre d'atteinte du SNC.

La fatigabilité musculaire est un phénomène complexe qui est la conséquence de nombreux mécanismes se situant à différents étages des voies motrices, du cortex moteur jusqu'aux fibres musculaires (Gandevia, 2001). En effet, la baisse de force est le résultat de processus de régulation complexes situés à différents niveaux et impliquant des facteurs neurogènes et musculaires. La fatigabilité est ainsi scindée en deux en fonction de son origine : la fatigue centrale et la fatigue périphérique. La fatigue centrale correspond à une baisse de l'activation volontaire du muscle et la fatigue périphérique est définie comme étant une diminution de la force contractile des fibres et des mécanismes de transmission des potentiels d'action musculaires (Gandevia, 2001).

II. 3. 1. Fatigabilité centrale

II. 3. 1. 1. Définitions et sites d'adaptations

La fatigue centrale est définie comme une diminution du niveau d'activation volontaire du muscle par le système nerveux central et périphérique engendrant ainsi une diminution des capacités de production de force (Gandevia, 2001). Elle implique toutes les étapes situées en amont de la jonction neuromusculaire (de l'activation du cortex moteur, en passant par la commande nerveuse descendante jusqu'à l'excitabilité des motoneurones) (Fig 5). Cette diminution de l'activation volontaire du muscle résulte de deux mécanismes différents : une diminution de l'influx descendant par la voie corticospinale et une inhibition de l'excitabilité des motoneurones par des rétro-contrôles en provenance du muscle. La résultante de ces deux mécanismes va induire des modifications du nombre d'unités motrices recrutées et de la fréquence de décharge de celles-ci. A l'heure actuelle, les études sur la fréquence de décharge des motoneurones ont montré des résultats contradictoires. Pour certains auteurs, la fréquence de décharge des unités motrices diminue avec la fatigue (Bigland-Ritchie et al., 1983a, 1983b) alors que pour d'autres auteurs, elle n'est pas modifiée par la fatigue (Griffin et al., 2000). Un ensemble d'interactions complexes au niveau des motoneurones existent. Des mécanismes inhibiteurs ou facilitateurs, provenant des centres supra-spinaux ou des muscles, peuvent ainsi modifier l'excitabilité spinale (Zehr, 2002). Il s'agit des mécanismes d'inhibition présynaptique, de dépression homosynaptique, d'inhibition réciproque ou encore d'inhibition récurrente.

La fatigue centrale est ainsi subdivisée en deux en fonction de la localisation des mécanismes de fatigue : la fatigue supra-spinale et la fatigue spinale. La fatigue supra-spinale est caractérisée par une diminution de l'excitabilité corticale, alors que la fatigue spinale est définie par une altération des processus de régulation de l'excitabilité du motoneurone (ou altération du contrôle réflexe (Edwards, 1981)). Lorsque l'activation volontaire du muscle n'est pas maintenue au maximum, on parle de défaut d'activation centrale. Le défaut d'activation centrale peut être causé par un manque de motivation ou par la fatigue (Enoka and Stuart, 1992). L'activation volontaire est en moyenne entre 80 et 100% lors d'une contraction maximale volontaire. En revanche, l'activation volontaire des muscles fléchisseurs plantaires se situe seulement entre 68 et 99.9%, lors de

contractions maximales volontaires isométriques (Nordlund et al., 2003). En effet, l'activation de certains groupes musculaires est incomplète même en l'absence de tâche fatigante car certains groupes musculaires sont plus difficiles à activer de façon maximale (Belanger and McComas, 1981). La fatigue supra-spinale correspond à la diminution de la commande motrice dont une des causes serait l'accumulation de substances chimiques. En effet, l'augmentation de neurotransmetteurs tels que la sérotonine et la dopamine serait source de fatigue centrale (Davis and Bailey, 1997a). De plus, l'hyperthermie et certaines cytokines pourraient également être impliquées dans les mécanismes de la fatigue. Toutefois, il semble que ces altérations ne surviennent qu'à la suite d'efforts volontaires prolongés (Davis and Bailey, 1997b). Selon la théorie de la «sagesse musculaire», une boucle de régulation assure l'intégration des informations en provenance du muscle actif afin que les centres spinaux et supra-spinaux puissent adapter la commande efférente de ce muscle (Enoka and Stuart, 1992). Ces rétro-contrôles en provenance du muscle par les afférences de type III émanant de récepteurs nociceptifs, sensibles aux changements de statut mécanique et à l'environnement métabolique du muscle et celles du groupe IV émanant de récepteurs nociceptifs sensibles à l'environnement chimique peuvent ainsi moduler l'activation du muscle par une inhibition des centres spinaux et supra spinaux (Martin et al., 2008). En effet, suite à une activité fatigante, ces boucles réflexes entraînent une inhibition de la commande motrice et une inhibition des motoneurones alpha dans un objectif de protection du muscle (Enoka and Stuart, 1992). Par ailleurs, l'inhibition est également liée aux variations de longueur et de tension du muscle, sous le contrôle d'afférences en provenance des fuseaux neuromusculaires (FNM) (afférences type Ia et II) et des organes neurotendineux de Golgi (afférences type Ib) (Houk and Henneman, 1967). Lors d'une contraction isométrique maintenue, la fréquence de décharge des afférences des FNM diminue, avec pour conséquence l'apparition d'une fatigue centrale d'origine spinale (Gandevia, 1998). En revanche, lors d'une contraction concentrique, le raccourcissement du muscle lié à la contraction concentrique entraîne une période de silence des afférences des FNM (Al-Falahe et al., 1990; Burke et al., 1978). Au niveau spinal, Il semblerait que l'inhibition des motoneurones par les cellules de Renshaw soit augmentée au cours d'efforts maximaux et diminuée au cours d'efforts sous maximaux (Boyas and Guével, 2011). L'ensemble de ces boucles constitue donc différents

mécanismes adaptatifs de limitation musculaire qui permettent d'économiser le muscle avant que la fatigue ne se développe et ne conduise à l'arrêt de la tâche.

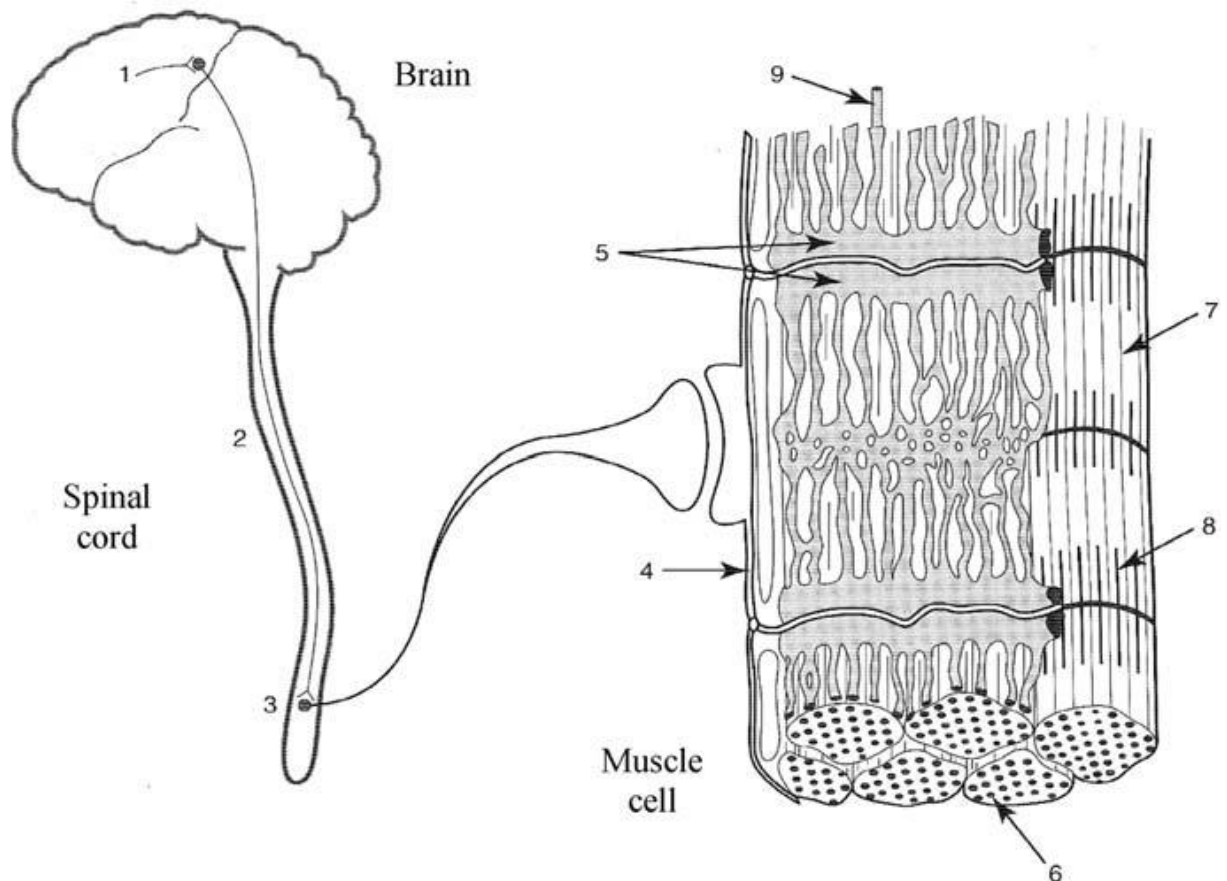


FIGURE 5 : SITES DE FATIGUE D'APRES BIGLAND-RITCHIE (BIGLAND-RITCHIE, 1981) :SITES DE FATIGUE CENTRALE :1) DE L'ACTIVATION DE L'AIRE PRIMAIRE DU CORTEX MOTEUR (2) DU CHEMINEMENT DE LA COMMANDE DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL (SNC) VERS LES MOTONEURONES (VOIES PYRAMIDALES) (3) DE L'ACTIVATION DES UM ET DES MUSCLES. SITES DE FATIGUE PERIPHERIQUE (4) DE LA PROPAGATION NEUROMUSCULAIRE (INCLUANT LA JNM) ;(5) DU COUPLAGE EXCITATION-CONTRACTION ;(6) DE LA DISPONIBILITE DES SUBSTRATS METABOLIQUES ;(7) DU MILIEU INTRACELLULAIRE ;(8) DE L'APPAREIL CONTRACTILE ;(9) DU FLUX SANGUIN.

II. 3. 1. 2. Méthodes d'évaluation

Plusieurs techniques permettent d'explorer la fatigue centrale en renseignant sur le nombre d'UM recrutées et/ou sur la fréquence de décharge de ces UM. En premier lieu, le niveau d'activation volontaire représente la commande motrice descendante vers le muscle sollicité pendant la tâche. Il est évalué par la technique des secousses surimposées électriquement ou twitch interpolation, mise au point par Merton (1954) qui consiste à appliquer au niveau du nerf moteur du muscle sollicité, un ou plusieurs

stimuli électriques supramaximaux surimposés à la CMV (Fig 6) (Merton, 1954). L'objectif est de détecter une éventuelle incapacité à activer de façon maximale le muscle. Si le muscle est activé de façon maximale, la stimulation du nerf moteur n'entraîne pas de gain de la force enregistrée. En revanche, un gain de la force suite à la stimulation surimposée, indique un recrutement incomplet des unités motrices et/ou une fréquence de décharge sous maximale, signant de faibles niveaux d'activation volontaire (Belanger and McComas, 1981; Merton, 1954). Une comparaison du niveau d'activation volontaire avant et après la tâche fatigante permet ainsi d'identifier la présence de fatigue centrale. L'amplitude de la secousse surimposée doit être normalisée par rapport à l'amplitude de la réponse à la même stimulation sur le muscle au repos suite à une CMV (secousse évoquée potentiée) (Fig 6)(Millet et al., 2003; Twomey et al., 2017). Dans une étude réalisée chez des sujets sains, montrant une diminution de la force de 65% chez les hommes et de 40% chez les femmes lors d'une contraction du quadriceps maintenue 2 minutes, une chute de l'activation volontaire de 18% est rapportée quel que soit le sexe, mettant ainsi en évidence une fatigue supraspinale (Skurvydas et al., 2011). Une grande majorité des études a souligné un défaut d'activation centrale lors de tâche fatigante. En revanche, Bigland-Ritchie et al., (1983) ont montré une activation musculaire complète maximale par le SNC lors de contractions maximales volontaires (CMV) de l'adducteur du pouce en évaluant le niveau d'activation par la comparaison de la force maximale volontaire et de la force obtenue lors de stimulation supra-maximale téτανique du nerf ulnaire (Bigland-Ritchie et al., 1983a). En effet, d'autres méthodes sont moins fréquemment utilisées comme le calcul d'un ratio d'activation central défini comme le ratio CMV sur une contraction téτανique surimposée à la CMV (Kent-Braun, 1999) ou en calculant un ratio d'une CMV sur une contraction téτανique à haute fréquence (Kent-Braun, 1999) (Twomey et al., 2017). Une diminution de ce dernier ratio révèle une diminution plus élevée de la force volontaire par rapport à la force électriquement induite et met ainsi en évidence un défaut d'activation centrale (Kent-Braun, 1999). Une étude a ainsi souligné que 20% de la perte de force lors de contractions des fléchisseurs dorsaux de la cheville pouvait être imputée à une fatigue centrale (Kent-Braun, 1999).

Une deuxième méthode d'évaluation de la fatigue centrale, réside dans l'analyse électromyographique (EMG) qui est un indicateur du recrutement des unités motrices (De Luca, 2006). Le signal EMG obtenu pendant la CMV nécessite d'être normalisé par l'amplitude de l'onde M, c'est-à-dire par la réponse EMG suite à une stimulation unique

et maximale du nerf moteur (Duchateau, 1995). Cette démarche permet de tenir compte d'éventuelles modifications qui auraient pu intervenir au niveau du muscle lui-même comme une altération de la transmission neuromusculaire et qui pourrait ainsi modifier le signal EMG. Suite à une tâche fatigante, une diminution du signal EMG met ainsi en évidence une fatigue d'origine centrale.

Une troisième technique est l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) avec par exemple l'analyse des potentiels évoqués moteurs (PEM) qui explore la fatigue centrale par l'intermédiaire de l'excitabilité du cortex moteur. La TMS permet de recruter les neurones du cortex moteur par l'application d'un courant électromagnétique pour lequel la sortie va être analysée au niveau du muscle par l'intermédiaire d'électrodes EMG : nommé potentiel moteur évoqué (PEM). L'amplitude du PEM, l'intensité du seuil de recrutement des neurones et la durée de la conduction nerveuse sont les paramètres analysés qui renseignent sur l'excitabilité du cortex moteur et sur la conductivité nerveuse le long de la voie pyramidale (Gandevia, 2001). La diminution de l'excitabilité cortico-spinale a été démontrée par la diminution de l'amplitude des potentiels évoqués moteurs (PEM) à la fin d'une tâche fatigante (Liepert et al., 2005). L'implication de facteurs centraux dans la perte de force est estimée à plus de 25% pour Gandevia, (2001) suite à un protocole avec des stimulations magnétiques transcrâniennes (Gandevia, 2001). Par ailleurs, la TMS est utilisée dans certaines études pour réaliser une secousse surimposée et ainsi mettre en évidence que l'activation volontaire corticale n'est pas maximale au moment de la stimulation (Twomey et al., 2017).

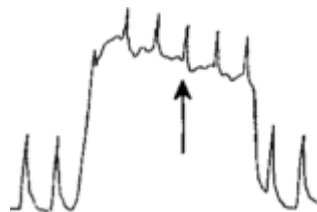


FIGURE 6 : STIMULATION ELECTRIQUE SURIMPOSEE SUR UN MUSCLE AU REPOS, PUIS LORS DE LA CMV ET AU REPOS IMMEDIATEMENT APRES LA CMV (Rice et al., 1992).

II. 3. 2. Fatigabilité périphérique

II. 3. 2. 1. Définitions et sites d'adaptations

La fatigabilité périphérique fait quant à elle référence à une baisse de la force contractile des fibres et des mécanismes de transmission des potentiels d'action musculaires (Gandevia, 2001): de l'altération de la transmission neuromusculaire, de la propagation le long des fibres musculaires, du couplage excitation-contraction, de la disponibilité en substrats ou du flux sanguin ainsi qu'aux modifications possibles du milieu intracellulaire et de l'appareil contractile (Fig 5). La fatigabilité peut donc être localisée au niveau de la jonction neuromusculaire lors de la transmission neuromusculaire (potentiel d'action nerveux en potentiel d'action musculaire) par diminution des neurotransmetteurs, ou de la sensibilité des récepteurs postsynaptiques au neurotransmetteur. La propagation du potentiel d'action musculaire le long de la fibre musculaire dépend de l'activation de canaux à sodium. La propagation est donc sous la dépendance du potentiel de membrane, de la concentration extracellulaire et intracellulaire en ions sodium (Na^+) et en ions potassium (K^+) et de la résistance de membrane. Les potentiels d'actions sont générés par l'entrée dans le milieu intracellulaire de Na^+ et par la sortie dans le milieu extracellulaire de K^+ (Nagaoka et al., 1994). Des contractions répétées ou maintenues entraînent ainsi une sortie de K^+ dans le milieu extracellulaire qui induit une dépolarisation de la membrane, une diminution de l'excitation et une diminution de la force produite. Le mécanisme de couplage excitation contraction comprend de nombreuses étapes de la membrane musculaire à la formation de pont d'actine myosine, l'ensemble étant sous la dépendance de la concentration de calcium intracellulaire. Chaque étape peut être mise en cause dans le processus de fatigue. L'accumulation de métabolites tels que le phosphate inorganique (Pi) a pour conséquence à la fois de diminuer le calcium libre dans le réticulum sarcoplasmique car ils se lient entre eux (Allen et al., 2008) mais également de diminuer la sensibilité au calcium des myofibrilles entraînant une diminution des interactions des ponts d'union (Allen et al., 2008). La présence de métabolites (Pi et ADP) est la principale cause de diminution de l'activité des ponts d'actine myosine avec une diminution de la force mais également un ralentissement de leur formation et de leur détachement (Allen et al., 2008). Le calcium a un rôle prédominant dans la production de force (perméabilité

du réticulum sarcoplasmique, de recapture par le réticulum, de liaison calcium-troponine, des ponts d'union d'actine-myosine). Par ailleurs, une modification de la concentration en lactate, en hydrogène, en potassium participe également au phénomène de fatigue. L'accumulation d'hydrogène dans le sarcoplasme induit une baisse de la force contractile due à une inhibition de l'interaction des ponts d'union (Boyas and Guével, 2011). De plus, cette accumulation pourrait provoquer une diminution de la recapture du calcium par le réticulum sarcoplasmique. Ce phénomène serait la cause principale de l'allongement de la période de relaxation après une contraction fatigante (Bogdanis, 2012; Boyas and Guével, 2011). De plus, le flux sanguin joue un rôle important dans la fatigue périphérique car il peut limiter les possibilités d'évacuation des métabolites (Boyas and Guével, 2011). La composition du muscle influence les possibilités de développement de force mais également la fatigabilité musculaire. En fonction de l'expression de la myosine de la chaîne lourde, les fibres lentes de type I ont des caractéristiques différentes des fibres rapides de type IIa, fibres rapides oxydatives et IIb, fibres rapides glycolytiques. En effet, les muscles avec une proportion importante de fibres de type I sont donc plus résistants à la fatigue par rapport aux muscles avec une prédominance de fibre IIa et IIb (Hamada et al., 2003).

II. 3. 2. 2. Méthodes d'évaluation

La fatigue périphérique est mise en évidence en situation de repos par une diminution de la force générée suite à une stimulation électrique ou magnétique supra-maximale du nerf moteur du muscle étudié par comparaison de la réponse avant et après la tâche fatigante. L'utilisation de différentes techniques d'électrophysiologie aide à localiser plus précisément le siège de la fatigue périphérique. Les modifications de la réponse EMG, plus précisément de l'onde M, suite à une stimulation du nerf moteur, au repos signe un trouble de l'excitabilité membranaire. Une diminution de l'amplitude de l'onde M renseigne sur une altération de la propagation neuromusculaire (Fuglevand et al., 1993). Par ailleurs, une altération du couplage excitation-contraction caractérisée par une baisse de la libération du calcium peut être mise en évidence par une évaluation de la réponse à une stimulation de faible fréquence (10-20Hz), normalisée par la réponse à haute fréquence (80-100Hz)(Millet et al., 2012; Twomey et al., 2017). Une fatigue présente lors de stimulation à haute fréquence signe quant à elle une accumulation de

K⁺ extracellulaire (Millet et al., 2012). Par ailleurs, la fatigue périphérique entraîne un changement des caractéristiques contractiles avec une diminution de l'amplitude de la courbe (force/temps) caractérisée par un ralentissement de la phase de contraction et de relaxation du muscle (Zwarts et al., 2008). Une fatigue d'origine périphérique est rapportée dans de nombreuses études réalisées chez des sujets sains (Julienne et al., 2012; Pasquet et al., 2000; Rösler et al., 2009). Chez des joueurs de tennis, une fatigabilité musculaire d'origine périphérique a été mise en évidence à partir d'un protocole de fatigue de 35 contractions concentriques des rotateurs internes de l'épaule. En effet, la diminution de la force développée était associée à une diminution de l'efficacité neuromusculaire (NME) permettant ainsi de statuer sur la présence d'une fatigue périphérique (Julienne et al., 2012). De même, chez des sujets sains, une fatigue majoritairement périphérique a été montrée lors d'une tâche fatigante de 30 contractions dynamiques des releveurs de la cheville qu'elles soient concentriques ou excentriques (Pasquet et al., 2000) avec la particularité d'un déclin de force plus important lors de contractions concentriques lié à l'altération du processus de couplage excitation contraction (Pasquet et al., 2000).

II. 3. 3. Tâche dépendance

L'intensité de la fatigue et les mécanismes impliqués dans la fatigue dépendent des caractéristiques de la tâche étudiée (Barry and Enoka, 2007). En effet, de nombreux éléments font varier les mécanismes de fatigue tels que la motivation du sujet, le pattern d'activation du muscle, l'intensité, la vitesse et la durée de la tâche et le versant continu ou intermittent de la tâche (Enoka and Stuart, 1992). De nombreuses autres variables influencent la durée de maintien d'une tâche tels que le type de charge supportée (maintien de force ou de position), la position du sujet et le type de muscle impliqué dans la tâche (muscle de maintien postural, muscle polyarticulaire) (Barry and Enoka, 2007), les masses musculaires mises en jeu dans la tâche étudiée (Rossman et al., 2014), le mode de contraction (volontaire ou électriquement induite) (Kent-Braun et al., 1994) et le type de contractions volontaires (isométrique, concentrique, excentrique) (Pasquet et al., 2000).

II. 3. 3. 1. Intensité de la tâche

L'intensité de la contraction (maximale ou sous-maximale) fait appel à des mécanismes de fatigue différents (Tableau 1) (Lattier et al., 2004). La fatigue centrale est plus élevée lors de contractions sous maximales de faible intensité (<30%MVC) que lors de contractions de forte intensité (Taylor et al., 2000). A l'inverse, lors de contractions de forte intensité, une fatigue périphérique importante est mise en jeu avec une faible voire une absence de contribution de la fatigue centrale (Taylor et al., 2000). Lors d'un exercice d'intensité maximale, la fréquence de décharge des unités motrices atteint des niveaux élevés susceptibles d'entraîner une fatigue périphérique par un mécanisme d'augmentation du K⁺ extracellulaire avec pour conséquence une diminution de l'excitabilité du sarcolemme (Twomey et al., 2017).

II. 3. 3. 2. Type de contractions

Les sites et les mécanismes de la fatigabilité diffèrent en fonction du type de contractions (isométrique /dynamique) (Tableau 1). En effet, Pasquet et al., (2000) ont mis en évidence que la fatigabilité est dépendante du type de contractions. Les contractions concentriques induisent plus de fatigue que les contractions excentriques ainsi qu'une évolution différente au cours du temps (Pasquet et al., 2000). En effet, lors de contractions concentriques, la fatigue musculaire n'est pas en lien avec une fatigue centrale mais périphérique avec des troubles du processus de couplage excitation-contraction (Pasquet et al., 2000). Par ailleurs, le défaut d'activation centrale est plus important lors de contractions maximales excentriques que lors de contractions maximales isométriques mis en évidence par des stimulations surimposées (Westing et al., 1990). Lors de contractions concentriques maximales, le degré d'activation volontaire est similaire à celui observé lors de contractions isométriques et a la particularité d'être maintenu lors de la tâche fatigante. Lors de contractions concentriques maximales, la fatigue serait donc principalement d'origine périphérique (Gandevia et al., 1998).

II. 3. 3. 3. Modalité de la contraction

Le mode d'exercice conditionne également les mécanismes impliqués dans la fatigabilité. En effet, des protocoles de fatigue électriquement induite auraient tendance à provoquer principalement une fatigue périphérique alors que des protocoles de fatigue à base de contractions volontaires développeraient plus spécifiquement une fatigue centrale (Kent-Braun et al., 1994).

II. 3. 4. Différences individuelles

II. 3. 4. 1. Niveau de force initial

Les études démontrent un lien entre la force initiale développée par un sujet et la fatigabilité musculaire. Chez les sujets sains, les sujets les plus forts sont également les plus fatigables (Bogdanis, 2012; Girard et al., 2011). La fatigue centrale serait en grande partie expliquée par la force initiale développée et par le pourcentage d'activation volontaire initiale. Nordlund et al., (2004) ont montré que les sujets qui ne peuvent pas recruter leur muscle de façon complète développent ainsi moins de force et ont une moindre fatigabilité. Ce mécanisme peut s'expliquer par une incapacité à recruter les fibres rapides entraînant moins de perturbations métaboliques et donc moins de fatigue (Nordlund et al., 2003).

II. 3. 4. 2. Typologie des fibres

La fatigabilité est en lien avec la typologie des fibres (Tableau 1) (Bogdanis, 2012). En effet, lors d'un exercice fatigant, les sujets les plus fatigables sont ceux qui ont un pourcentage de fibres rapides élevé avec une dépendance au métabolisme anaérobie (Bogdanis, 2012). Les muscles avec une proportion importante de fibres de type I sont plus résistants à la fatigue par rapport aux muscles avec une prédominance de fibre IIa et IIb. Par exemple, lors de contractions maximales isométriques du quadriceps, la perte de force est deux fois plus importante chez les sujets pour lesquels le vaste latéral a une prédominance de fibres de type II (49%) par rapport aux sujets avec peu de fibres de type II (23%) (Hamada et al., 2003).

II. 3. 4. 3. Sexe

En plus d'avoir un impact sur la production de force, le sexe est un des facteurs influençant la fatigabilité musculaire. En effet, différentes études ont montré que les femmes sont plus résistantes à la fatigue que les hommes (Clark et al., 2005; Hicks et al., 2001; Pincivero et al., 2003) et ceci principalement lors de contractions sous maximales maintenues. En effet, l'indice de fatigue (diminution de force) lors d'une contraction du quadriceps maintenue 2 minutes est de 65% chez les sujets sains hommes et de 40% chez les femmes (Skurvydas et al., 2011). Par ailleurs, les hommes semblent développer plus de fatigue périphérique que les femmes (Hunter, 2009) mais sans différence au niveau de la fatigue centrale. En revanche, lorsque les protocoles ont investigué la fatigabilité lors de contractions maximales, les hommes et les femmes ont des niveaux de fatigue similaires. En effet, une fatigabilité similaire quel que soit le sexe est rapportée lors de contractions à 80% de la CMV (Maughan et al., 1986) ou lors de 50 contractions maximales concentriques (Laforest et al., 1990) ou lors de contractions maximales intermittentes du muscle adducteur du pouce (Ditor and Hicks, 2000). De plus, aucune différence de fatigabilité des muscles fléchisseurs du coude lors d'une tâche fatigante sous-maximale n'a été rapportée lorsque les sujets sont appariés en force (Hunter et al., 2004). Par exemple, lors d'un protocole de fatigue de 30 contractions maximales, les hommes sont plus fatigables que les femmes sur l'analyse de la pente du travail et du pic de couple des extenseurs du genou mais cette différence disparaît lorsque les valeurs sont ajustées au valeur de pic de couple développé grâce à une analyse de covariance (Pincivero et al., 2003, 2000b). Cette plus grande fatigabilité semblerait donc liée à la capacité des hommes à générer plus de force (couple de force en valeur absolue et relative à la masse corporelle) plutôt qu'au sexe.

II. 3. 4. 4. Pathologie

La présence d'une pathologie a une influence sur la fatigabilité musculaire et plus particulièrement lors de pathologies neurologiques centrales comme par exemple chez les patients atteints de paralysie cérébrale (Moreau et al., 2009, 2008) ou d'hémiplégie (Boudarham et al., 2014a). Moreau et al., (2008, 2009, 2016) ont étudié la fatigabilité des muscles fléchisseurs et extenseurs du genou lors de contractions concentriques chez des

patients atteints de paralysie cérébrale et ont montré que les patients atteints de paralysie cérébrale sont plus résistants à la fatigue que les sujets sains (Moreau et al., 2009). Plus les déficiences motrices sont importantes (faiblesse, spasticité et coactivations), plus le niveau de fatigabilité musculaire est bas (Moreau et al., 2009). Ces auteurs justifient leurs résultats par une habitude des patients de lutter contre les résistances aux mouvements (qu'elles soient liées à la spasticité ou aux coactivations) et ont ainsi développé une meilleure résistance à la fatigabilité. Par ailleurs, une diminution de la fatigabilité périphérique a été mise en évidence chez les patients hémiparétiques du côté parétique par rapport au côté sain et par rapport aux sujets sains (Knorr et al., 2011). Les spécificités de la fatigabilité chez les patients atteints de SEP font l'objet du paragraphe suivant.

TABLEAU 1 : ORIGINE DES MECANISMES DE FATIGUE PREDOMINANT EN FONCTION DES CARACTERISTIQUES DE LA TACHE.

		Fatigabilité d'origine :	
		Centrale	Périphérique
Intensité de la contraction (Lattier et al., 2004; Taylor et al., 2000)	Maximale	-	+
	Sous-maximale	+	-
Type de contraction (Pasquet et al., 2000 ; Babault et al., 2006)	Concentrique	-	+
	Isométrique	+	-
	Excentrique	-	+
Modalité de la contraction (Kent-Braun et al., 1994)	Volontaire	+	-
	Electriquement induite	-	+
Vitesse de contraction (Linnaam et al., 1998; Gandevia et al., 1998)	Lente	-	+
	Rapide	+	-
Type de contraction (Bilodeau, 2006)	Continu	+	-
	Intermittent	-	+
Typologie majoritaire des fibres du muscle (Bogdanis, 2012)	Type I	+	-
	Type II	-	+
Pathologie (Skurvydas et al., 2011)	Sujets atteints de SEP	+	-

II. 4. Fatigabilité et sclérose en plaques

II. 4. 1. Généralités sur la fatigabilité des patients atteints de SEP

Plusieurs études ont investigué la fatigabilité des patients atteints de SEP. Une grande majorité des publications rapporte une plus grande fatigabilité des patients atteints de SEP par rapport aux sujets sains (Schwid et al., 1999; Sheean et al., 1997; Skurvydas et al., 2011). En effet, lors de tâche de maintien isométrique de 30 secondes, les patients atteints de SEP présentent un indice de fatigue de 12 à 18% plus important que les sujets sains (Schwid et al., 1999). Le déclin de force est en effet de 32 à 49% chez les patients atteints de SEP suite une contraction maintenue 30 secondes des releveurs, des extenseurs du genou et des fléchisseurs des doigts (Schwid et al., 1999). La perte de force est également plus importante lors d'une contraction isométrique maximale maintenue 45 secondes du muscle adducteur du pouce chez les patients atteints de SEP (45%) que chez les sujets sains (20%) (Sheean et al., 1997). De même, la fatigabilité évaluée lors d'une contraction maintenue 2 minutes des extenseurs du genou est plus importante que chez les sujets sains (Skurvydas et al., 2011). Ces différentes études mettent ainsi en évidence une fatigabilité accrue chez les patients atteints de SEP lors de contraction isométrique maintenue. Cependant, une étude récente a montré des résultats similaires du point de vue de la fatigabilité (déclin de force et du signal EMG) entre des patients atteints de SEP et des sujets sains durant une contraction maximale isométrique du premier interosseux dorsal (Steens et al., 2012).

Une augmentation de la fatigabilité est présente lors d'une atteinte avérée de la voie pyramidale mais ce phénomène se retrouve également chez les patients atteints de SEP en dehors d'atteinte neurologique quantifiable (Boniface et al., 1991). En effet, une étude a montré une augmentation anormale de la fatigabilité lors d'une contraction isométrique maintenue chez un groupe de patients atteints de SEP, sans déficit de force musculaire (Petajan and White, 2000). De même, une autre étude rapporte une augmentation de la fatigabilité y compris chez des patients qui ne présentent pas de faiblesses musculaires (Schwid et al., 1999). La relation entre force et fatigabilité musculaire est controversée. D'un côté Schwid et al., (1999) et Steens et al., (2012) ont montré que la fatigabilité musculaire lors de contractions musculaires maximales

statiques n'était pas en lien avec l'importance du déficit de force (Schwid et al., 1999). Il s'agirait de deux caractéristiques différentes des troubles moteurs, sans lien entre elles (Schwid et al., 1999). D'un autre côté, Djaldetti et al., (1996) ont montré une augmentation de la fatigabilité musculaire avec la faiblesse musculaire, lors de contractions statiques (Djaldetti et al., 1996). De plus, les patients atteints de SEP présentant une faiblesse des muscles de la saisie développent une fatigabilité plus importante que les patients atteints de SEP avec une force normale (Severijns et al., 2015). Une justification avancée pour expliquer l'augmentation de fatigabilité chez les sujets avec un déficit de force est l'augmentation de l'activation cérébrale nécessaire pour produire un certain niveau de force en raison de la faiblesse. Cette plus grande activation est source d'une fatigue d'autant plus qu'elle est présente chez des patients présentant des atteintes cérébrales importantes (Severijns et al., 2015). La relation force-fatigabilité semble donc être inversée par rapport à celle connue chez les sujets sains. En effet, chez les sujets sains, plus les sujets sont forts, plus ils sont fatigables.

Le sexe semble être un facteur déterminant de la fatigabilité musculaire chez les patients atteints de SEP. En effet, le déclin de force est plus important et plus rapide chez les hommes que chez les femmes atteintes de SEP, lors d'une contraction maintenue 30 secondes des extenseurs et des fléchisseurs du genou (Surakka et al., 2004a). L'hypothèse d'une activité sous maximale chez les femmes est alors avancée par ces auteurs alors que les hommes réaliseraient un effort maximal.

II. 4. 2. Spécificités de la fatigabilité des patients atteints de SEP

II. 4. 2. 1. *Fatigabilité centrale*

De nombreuses études ont montré une augmentation de la fatigabilité centrale chez les patients atteints de SEP (Andreasen et al., 2009; De Haan et al., 2000; Ng et al., 2004; Sheean et al., 1997) (Tableau 1). Par exemple, lors d'une contraction isométrique maintenue 45 secondes de l'adducteur du pouce, les sujets sains, ont une activation centrale stable entre le début et la fin de la contraction alors que les patients ont une chute de l'activation centrale passant de 93% à 52% en fin de tâche fatigante (Sheean et al., 1997). Chez les patients, la chute de force plus rapide associée à une chute de

l'activation centrale sans changement des caractéristiques de la secousse au repos en fin d'exercice permet de conclure à une fatigue d'origine centrale. A la différence des sujets sains, qui pour la même tâche, développent une fatigabilité périphérique; en effet, la perte de force est associée à une activation centrale stable avec une diminution de la force produite par la secousse électriquement induite au repos (Sheean et al., 1997).

Dans cette pathologie, la démyélinisation, l'inflammation et la dégénérescence axonale sont directement responsables de l'altération de la conduction nerveuse. Ce ralentissement de la conduction de l'information lié à la perte de la conduction saltatoire de l'influx nerveux semble être la cause de la fatigabilité (Sheean et al., 1997). En effet, chez les patients, après une contraction maximale volontaire maintenue 3 minutes, des troubles de la conduction centrale avec notamment un allongement du temps de conduction centrale sont visibles (Petajan and White, 2000). Mais ce mécanisme ne permet pas d'expliquer à lui seul la fatigabilité (Sheean et al., 1997). L'hypothèse d'une fatigue centrale en amont des voies motrices primaires est envisagée. Des études tendent à montrer que les mécanismes impliqués ne serait pas un ralentissement de la conduction centrale et suggèrent ainsi que la fatigabilité affecte le SNC avant même l'activation des voies motrices primaires, en amont de la voie cortico-spinale (Sheean et al., 1997). En utilisant la tomographie par émission de positons, un métabolisme réduit du glucose au niveau du cortex frontal et des ganglions de la base a été mis en évidence chez les patients fatigables par rapport aux patients non fatigables (Roelcke et al., 1997). Cette constatation suggère l'implication, chez les patients fatigables, du circuit préfrontal cortico-sous-cortical dorsolatéral lié à la programmation motrice et aux fonctions exécutives (Leocani et al., 2001). En effet, les aires sensorimotrices sont hyperactives lors de la réalisation d'un mouvement et ont des difficultés à être inhibées en fin de mouvement (Leocani et al., 2001). De plus, une diminution de la connectivité cortico-corticale peut altérer l'équilibre dynamique intra-cortical. Des études par imagerie à résonance magnétique (IRM) montrent une réorganisation corticale chez les patients atteints de SEP et particulièrement chez les sujets fatigables. En, effet, lors d'une tâche motrice répétitive, il y a une augmentation de l'activation corticale bilatérale chez les sujets atteints de SEP par rapport aux sujets sains et également chez les sujets fatigués par rapport aux sujets non fatigués (Filippi et al., 2002). Par ailleurs, lors d'une tâche fatigante de fermeture de la main, une étude a montré que chez les sujets fatigués, il existe une perturbation des circuits inhibiteurs du cortex moteur primaire avec au repos,

une diminution de l'inhibition du cortex moteur primaire et suite à l'exercice, une diminution de l'inhibition intracorticale (Liepert et al., 2005). Cette augmentation de l'excitabilité corticale pourrait constituer un mécanisme compensatoire pour faire face à une fatigue motrice prématurée. Mais cette augmentation de l'excitabilité pourrait être la cause d'une fatigue motrice exacerbée puisque ce système pourrait ne pas avoir la possibilité d'augmenter l'excitabilité en cas de besoin (Liepert et al., 2005). En effet, en situation de fatigue (contraction maximale maintenue 3 minutes), une diminution de l'excitabilité corticale a été mise en évidence par des PEM réduits par rapport aux sujets sains suite à une contraction volontaire controlatérale. Cette incapacité à augmenter l'excitabilité corticale est interprétée comme résultant d'une probable atteinte du corps calleux (Petajan and White, 2000).

La diminution de la capacité à solliciter un pool de motoneurones adéquats (Rice et al., 1992) qui résulte de l'intégration au niveau synaptique des commandes motrices descendantes, des interneurones spinaux et des feedbacks des afférences entraîne une diminution du recrutement et de la fréquence de décharge des unités motrices (Djaldetti et al., 1996; Schwid et al., 1999). De plus, les possibilités de modulation de la fréquence de décharge des motoneurones sont plus faibles chez les patients atteints de SEP (Rice et al., 1992).

II. 4. 2. 2. Fatigabilité périphérique

Les études qui ont investigué la fatigabilité lors de contractions volontaires, montrent une diminution de la fatigabilité périphérique chez les patients atteints de SEP (Steens et al., 2012). Deux études ont mis en évidence une augmentation de la fatigabilité centrale associée à une diminution de la fatigabilité périphérique lors d'une contraction isométrique maintenue 2 minutes du quadriceps (Skurvydas et al., 2011) ou du 1^{er} interosseux dorsal (Steens et al., 2012). Des différences significatives selon le sexe ont été montrées par Skurvydas et al., (2011). Les femmes atteintes de SEP auraient une augmentation de la fatigabilité centrale de 55% alors qu'elle serait de 45% chez les hommes. De plus, la fatigabilité périphérique serait diminuée de 20% chez les femmes et de 35% chez les hommes (Skurvydas et al., 2011). Par ailleurs, plus l'activation volontaire est importante plus la fatigabilité périphérique l'est également (diminution plus importante de la secousse évoquée au repos) (Skurvydas et al., 2011; Steens et al.,

2012). Cette relation entre activation volontaire et fatigabilité périphérique montre que lors de contractions volontaires, le facteur limitant est l'activation volontaire. L'influx nerveux arrivant aux muscles est alors insuffisant pour être source de fatigabilité périphérique.

Cependant, chez les patients atteints de SEP, des mécanismes de fatigabilité d'ordre périphérique plus élevés que chez les sujets sains ont été mis en évidence (De Haan et al., 2000; Lenman et al., 1989; Sharma et al., 1995). Suite à un protocole de fatigue électriquement induite, la fatigabilité périphérique des patients atteints de SEP est supérieure à celle des sujets sains avec une baisse de force, un taux de phosphocréatine et un pH intracellulaire plus élevé, démontrant ainsi un trouble du métabolisme musculaire associé à une altération du couplage excitation-contraction (Sharma et al., 1995). Une seconde étude rapporte une fatigabilité électriquement induite suite à des stimulations électriques des releveurs de la cheville plus importante chez les patients atteints de SEP par rapport aux sujets sains avec un indice de fatigue (ratio de la tension développée pendant les cinq dernières contractions sur les cinq premières contractions) de 82% chez les sujets sains est de 45% chez les patients atteints de SEP (Lenman et al., 1989). De même, le déclin de force isométrique est plus rapide chez les patients SEP suite à une stimulation électrique des quadriceps que chez les sujets sains (De Haan et al., 2000). Ces études tendraient à montrer une augmentation de la fatigabilité périphérique chez les patients atteints de SEP.

Cette augmentation de la fatigabilité périphérique pourrait être en partie expliquée par des modifications secondaires des muscles squelettiques liées à la sous-utilisation et au déconditionnement causés par l'inactivité (Kent-Braun et al., 1994; Sharma et al., 1995). En effet, les conséquences de la maladie sur le système périphérique comme l'altération de la fonction motrice (Kent-Braun et al., 1994; Sharma et al., 1995), les troubles du métabolisme énergétique musculaire par déconditionnement à l'effort (Andreasen et al., 2009) concourent également à l'apparition d'une plus grande fatigabilité. La faiblesse, la fatigue et la diminution de mobilité des patients induisent une diminution des activités du patient et donc une sous-utilisation qui est source de fatigue secondaire (Rimmer et al., 2012). La sous-utilisation a pour conséquence une modification de la composition du muscle avec une augmentation de l'expression des fibres rapides IIb (fatigables) accompagnée d'une diminution de la surface de section des fibres de type II (Edström, 1970).

Cette augmentation de la fatigabilité périphérique est exclusivement rapportée lors d'études s'intéressant à des contractions électriquement induites et non lors de contractions volontaires. Ces protocoles shuntent totalement l'activation physiologique du muscle et activent donc directement les muscles à des fréquences différentes par rapport à une contraction volontaire. Les unités motrices des patients SEP ont une diminution de la fréquence maximale de décharge et ne seraient ainsi plus habituées à des hautes fréquences (telles que celles utilisées dans les protocoles de fatigue avec stimulation électrique), qui seraient donc source de fatigabilité (Kent-Braun et al., 1994). Cette fatigabilité périphérique augmentée chez les patients SEP semble donc dépendante du protocole utilisé et ne peut être généralisée aux contractions volontaires.

II. 4. 3. Lien entre fatigue perçue et fatigabilité musculaire

Les études portant sur les liens entre la fatigabilité et la perception de la fatigue évaluée par des auto-questionnaires montrent des résultats contradictoires. Une seule étude a montré une association entre des mesures objectives de la fatigabilité et des scores de perception de la fatigue (échelle FSS) (Steens et al., 2012b). Les autres études ont rapporté une absence de corrélation entre fatigue perçue et fatigabilité musculaire (Iriarte and de Castro P, 1998; Kent-Braun et al., 1994; Sharma et al., 1995; Surakka et al., 2004). Le nombre d'études est donc en faveur d'une absence de lien entre fatigue et fatigabilité avec l'hypothèse sous-jacente d'une origine différente entre fatigue perçue et fatigabilité musculaire (Sharma et al., 1995). En effet, la fatigabilité musculaire semble associée à l'implication du faisceau pyramidal alors que la fatigue générale semble associée à des signes d'immunoactivation (Iriarte et al., 2000).

En conclusion, les patients atteints de SEP semblent plus fatigables que les sujets sains. La fatigabilité des patients atteints de SEP est le résultat d'une combinaison de facteurs centraux et périphériques (Comi et al., 2001) mais à la différence des sujets sains, elle est à prédominance centrale avec une diminution de la fatigabilité périphérique (Skurvydas et al., 2011; Steens et al., 2012). Les mécanismes de la fatigabilité impliqués dans une tâche fatigante sont dépendants de ses caractéristiques (intensité, type de contraction, vitesse, muscles sollicités)(Barry and Enoka, 2007; Enoka, 1995). Lors de contractions maximales concentriques des extenseurs du genou, l'hypothèse est posée d'une plus grande fatigabilité des patients atteints de SEP par rapport aux sujets sains mais probablement avec un différentiel moins important que lors de contractions isométriques.

III. LA REEDUCATION DANS LA SEP

Au vue de l'importance de la fatigue et de la fatigabilité et de leur retentissement fonctionnel, divers traitements sont actuellement proposés aux patients atteints de SEP afin de réduire la fatigue. Des traitements pharmacologiques mais également non pharmacologiques sont proposés avec des stratégies de conservation de l'énergie et principalement une modification des habitudes de vie des patients. En effet, la pratique d'une activité physique régulière est fortement conseillée, en particulier des programmes de réentraînement à l'effort (Motl et al., 2005) et de renforcement musculaire (Dalgas et al., 2009a, 2009b). Dans un premier temps, les effets de ces programmes de rééducation sur les différents symptômes de la SEP vont être abordés puis dans un second temps plus spécifiquement leurs effets sur la fatigue et la fatigabilité.

III. 1. Bénéfices des programmes sur l'ensemble des symptômes

Les avancées pharmacologiques ont permis grâce à la mise en place de nouveaux traitements de diminuer le nombre de poussées et leur sévérité mais les symptômes tels que la faiblesse musculaire, le déconditionnement à l'effort et les troubles de l'équilibre ne sont pas modifiés par ces traitements pharmacologiques. Les patients ont ainsi recours à une prise en charge rééducative au long cours et adaptée au stade de leur maladie. Pendant de nombreuses années, il était déconseillé aux patients atteints de SEP de pratiquer un exercice physique puisqu'il était admis que l'exercice entraînait une augmentation des différents symptômes et de la fatigue (Sutherland and Andersen, 2001) et risquait de déclencher une poussée. Depuis les années 2000, de nombreuses études ont montré les bienfaits de différents programmes de rééducation tels que le renforcement musculaire et le réentraînement à l'effort (Dalgas et al., 2008; White et al., 2004).

III. 1. 1. Kinésithérapie

Peu d'études ont évalué les effets de séances de kinésithérapie pour les patients atteints de SEP. En effet, la majorité des études ont investigué des programmes de rééducation pluridisciplinaire; comprenant des séances de kinésithérapie, d'ergothérapie parfois associées à des séances d'orthophonie et une prise en charge psychologique et diététique. Dans certaines études, des séances de kinésithérapie sont étudiées sur le versant du réentraînement à l'effort ou du renforcement musculaire et seront par conséquent détaillées dans les chapitres suivants.

Les bénéfices des séances de rééducation (kinésithérapie et ergothérapie) sont principalement une amélioration de l'indépendance fonctionnelle. En effet, deux études contrôlées randomisées sur des groupes de 60 et 50 patients ont montré une amélioration de l'indépendance fonctionnelle suite à des séances de kinésithérapie et d'ergothérapie sur des durées respectivement de 6 et 3 semaines (Freeman et al., 1997; Solari et al., 1999). De plus, des améliorations du handicap (évalué sur l'échelle London Handicap Scale)(Freeman et al., 1997) et de la qualité de vie (Solari et al., 1999) ont été mises en évidence. De même, un programme pluridisciplinaire d'une séance par semaine pendant un an (séances de kinésithérapie, d'ergothérapie, suivi avec une assistante sociale et une diététicienne) a également montré des améliorations de la qualité de vie (Di Fabio et al., 1998, 1997). L'évaluation des techniques de kinésithérapie a montré leur efficacité sur la mobilité par rapport à une absence de prise en charge (Rivermead mobility index) (Wiles et al., 2001) mais sans supériorité d'une technique par rapport à une autre. En effet, il n'y a pas de différence sur la mobilité (test de marche des 10 mètres, longueur du pas, Rivermead mobility index) entre les exercices à visée fonctionnelle et la facilitation neuromusculaire (Lord et al., 1998; Wiles et al., 2001) ou entre des séances de kinésithérapie et de yoga (Coote et al., 2009).

III. 1. 2. Réentraînement à l'effort

Le réentraînement à l'effort a été défini par la Haute Autorité de Santé en 2007 comme un travail personnalisé en endurance, se réalisant sur appareils ergométriques (vélo ou tapis de marche) permettant le reconditionnement musculaire. Actuellement, il n'existe pas de consensus sur la pratique du réentraînement à l'effort chez les patients

atteints de SEP, celui-ci est fréquemment proposé en continu à 60% de la puissance maximale aérobie (Rampello et al., 2007), ou 60% de la VO₂max (Petajan et al., 1996; Ponichtera-Mulcare et al., 1997; Schulz et al., 2004) ou entre 60 et 80% de la fréquence cardiaque maximale (Gehlsen et al., 1984; Rampello et al., 2007; Van den Berg et al., 2006) (Annexe 4). Ces dernières années, des programmes continus à haute intensité et des programmes intermittents se sont développés pour les patients atteints de SEP avec des résultats prometteurs (Wens et al., 2015).

III. 1. 2. 1. Capacité cardio-respiratoire

Le réentraînement à l'effort permet une amélioration de la capacité cardiorespiratoire avec un gain de 11 à 48% de la PMA (Mostert and Kesselring, 2002; Petajan et al., 1996; Ponichtera-Mulcare, 1993; Rampello et al., 2007), de 30% de la puissance au seuil (Mostert and Kesselring, 2002) et de 15 à 22% de la consommation maximale en oxygène (VO₂pic) (Mostert and Kesselring, 2002; Petajan et al., 1996; Ponichtera-Mulcare, 1993; Rampello et al., 2007). Une méta-analyse récente montre que des gains de 18% sont attendus sur les paramètres cardio-respiratoires après entraînement (Platta et al., 2016). Cette amélioration de la VO₂pic semble être dépendante du niveau d'atteinte des patients. En effet, une augmentation de 19% a été rapportée chez des patients ambulatoires (EDSS < 4,5) alors qu'elle est seulement de 7% chez des patients ayant un EDSS [5 ; 6,5] (Ponichtera-Mulcare et al., 1997). La faisabilité du réentraînement à l'effort a également été démontrée chez les patients sévèrement atteints (6.5 ≤ EDSS ≤ 8.0), celui-ci pouvant être effectué à des intensités suffisantes pour induire des améliorations de la VO₂pic (Skjerbæk et al., 2014). La durée de l'entraînement ne semble pas avoir d'impact majeur sur les gains qui sont sensiblement les mêmes suite à un programme court et intensif (+13% (5x/sem-4sem) (Mostert and Kesselring, 2002)), suite à un programme intermédiaire (+17% (8 sem) (Rampello et al., 2007) et suite à un programme long (+19% 3x/sem-24sem) (Ponichtera-Mulcare et al., 1997). En revanche, une fréquence de deux séances par semaine semble insuffisante pour permettre des gains au niveau de la VO₂pic ou de la PMA (Rasova et al., 2006; Schulz et al., 2004). Il n'y a pas de différences liées au milieu dans lequel est réalisé le réentraînement à l'effort. Les mêmes effets en termes d'augmentation de la PMA sont présents à sec et en balnéothérapie (Bansi et al., 2013b). En revanche, sur le mode

d'entraînement, l'amélioration des capacités cardio-respiratoires est plus importante suite à un programme de réentraînement à l'effort intermittent à haute intensité (5x1 min à 80-90% Fcmax puis 5x2 min de pause jusqu'à 90-100% Fcmax) par rapport à un réentraînement à l'effort continu à haute intensité (6 min à 80-90% Fcmax) (Wens et al., 2015).

III. 1. 2. 2. Les autres capacités motrices

Le réentraînement à l'effort provoque une amélioration des capacités cardio-respiratoires mais également des performances locomotrices (Collett et al., 2011; Rampello et al., 2007). En effet, une amélioration de l'endurance à la marche est rapportée avec une augmentation de la distance parcourue au cours du test des 6 minutes (Rampello et al., 2007) ou du test des 2 minutes (Collett et al., 2011) avec des gains similaires quel que soit le mode de réentraînement à l'effort (continu, intermittent ou mixte) (Collett et al., 2011). La peur de la chute diminue chez les patients atteints de SEP suite à un réentraînement à l'effort intermittent par rapport au groupe contrôle (Cakt et al., 2010).

Les programmes de réentraînement à l'effort effectués sur tapis roulant ont mis en évidence une amélioration de l'endurance (test des 2 minutes) et de la vitesse de marche (test des 10 mètres) (Newman et al., 2007; Van den Berg et al., 2006). De plus, une diminution du cout énergétique à vitesse spontanée de marche a également été rapportée (Newman et al., 2007). Le réentraînement à l'effort sur tapis roulant pourrait permettre des gains supérieurs sur les performances locomotrices puisque l'entraînement apporte des gains plus spécifiquement sur la tâche entraînée.

Même si l'objectif premier du réentraînement à l'effort n'est pas un gain de force, une amélioration de la force musculaire est mise en évidence après des programmes de réentraînement à l'effort. En effet, une augmentation de la force isométrique maximale des extenseurs du genou, fléchisseurs du coude, fléchisseurs et extenseurs de l'épaule a été rapportée avec une amélioration de 17% en moyenne aux membres supérieurs et de 11% aux membres inférieurs (Petajan et al., 1996). De même des gains de force des fléchisseurs/extenseurs du genou et des fléchisseurs/extenseurs d'épaule ont été démontrés suite à un entraînement en endurance ou un entraînement combiné

(endurance et renforcement musculaire), sans supériorité d'un entraînement par rapport à l'autre (Kerling et al., 2015).

Par ailleurs, le réentraînement à l'effort contribue à une amélioration de la qualité de vie des patients évaluée sur différentes échelles: Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis (Schulz et al., 2004), sur la composante physique de la Sickness Impact Scale (Petajan et al., 1996), sur la SF36 (Bansi et al., 2013b; Cakt et al., 2010; Mostert and Kesselring, 2002). De même, une amélioration de l'état thymique est montrée lors d'un réentraînement à l'effort continu (Briken et al., 2014) ainsi que lors d'un réentraînement à l'effort intermittent (Cakt et al., 2010). De plus, une diminution des troubles des fonctions cognitives a également été rapportée avec une amélioration des capacités attentionnelles (Briken et al., 2014).

III. 1. 3. Renforcement musculaire

Les principes fondamentaux des programmes de renforcement musculaire avec résistance progressive ont été décrits par Delorme et Watkins en 1948 : i) peu de contractions mais avec une charge importante jusqu'à atteindre une fatigue, ii) une récupération avec des temps de pause entre les séries et iii) augmentation de la charge avec l'amélioration de la force musculaire. Ces principes ont été repris dans les recommandations de l'American College of Sports Medicine qui préconisent des charges correspondant à 8-12 répétitions maximales, 1 à 3 séries, 2 à 3 fois par semaine (Ratamess et al., 2009) (Annexe 5).

III. 1. 3. 1. Force musculaire

Il existe des preuves certaines d'un gain de force suite à un renforcement musculaire chez les patients atteints de SEP, mis en évidence par une récente méta-analyse (Platta et al., 2016). Toutes les études réalisées chez des patients atteints de SEP rapportent des améliorations de force quel que soit le type d'évaluation et d'entraînement utilisé. En effet, un programme de renforcement musculaire (2x/sem-12sem à 75-85% d'1 Résistance maximale (RM)) entraîne un gain de force de 16% de la force des extenseurs et de 21% des fléchisseurs du genou, évaluée sur dynamomètre isocinétique (Dalgas et al., 2009b). Les programmes de renforcement musculaire

permettent des gains de force qu'ils soient courts et intensifs ou longs et peu intensifs. En effet, des améliorations de force de 8% des extenseurs et de 16% des fléchisseurs du genou sont rapportés suite à un programme long et peu intensif (*5x/sem-20sem à 60% d'1RM*) (Broekmans et al., 2011) et des gains similaires de la force des fléchisseurs plantaires (20%) ont été mis en évidence après un entraînement court et intensif (*5x/sem-3sem à 85-90% d'1RM*) (Fimland et al., 2010). En revanche, les améliorations de la force des muscles se produisent uniquement sur les muscles entraînés (Kjohede et al., 2012).

La plasticité musculaire est l'ensemble des adaptations permettant d'augmenter la performance liée à deux mécanismes, d'une part des adaptations nerveuses et d'autre part des adaptations morphologiques (Folland and Williams, 2007) par augmentation de la taille, modification de la composition du muscle, de l'activité enzymatique et de l'activation du muscle (Bogdanis, 2012). En effet, des adaptations nerveuses avec une amélioration de l'activation centrale du muscle (augmentation de 36% de l'EMG du soléaire) sont associés au gain de force des fléchisseurs plantaires (20%) chez des patients SEP après 3 semaines de renforcement musculaire (Fimland et al., 2010). Un entraînement sur dynamomètre isocinétique ou plus généralement à haute résistance améliore la capacité à recruter le pool de motoneurones et à augmenter la fréquence de décharge des motoneurones (Engardt et al., 1995; Folland and Williams, 2007). Des adaptations du muscle en lui-même ont également été démontrées suite à 12 semaines de renforcement musculaire par une hypertrophie musculaire du muscle vaste latéral de patients atteints de SEP (Dalgas et al., 2010b). La surface de section moyenne des fibres musculaires est augmentée de 8% et en particulier celle des fibres de type II de 14% par rapport au groupe contrôle mais sans modification de la distribution rapide/lente (Dalgas et al., 2010b).

III. 1. 3. 2. Les autres capacités motrices

Le renforcement musculaire permet donc une augmentation de la force musculaire mais également une amélioration des capacités locomotrices des patients atteints de SEP. En effet, un score fonctionnel calculé à partir des scores de différents tests fonctionnels : test de marche des 6 minutes, des 10 mètres, passage assis-debout, montée et descente des escaliers, est augmenté de 21% suite à un programme de renforcement

musculaire (*2x/sem-12sem* à 75-85% d'1 *Résistance maximale (RM)*) (Dalgas et al., 2009b). Les résultats concernant les effets du renforcement musculaire sur les capacités locomotrices des patients atteints de SEP sont controversés et dépendent principalement de l'intensité du programme proposé. En effet, suite à un renforcement musculaire à haute intensité (jusqu'à 85% d'1RM), la distance parcourue au test de marche des 6 minutes est augmentée de 15%, la vitesse de marche de 12% sur le test des 10 mètres et un gain de 12% est observé sur le test de montée et descente des escaliers (Dalgas et al., 2009b). Certaines études à des intensités plus faibles ne rapportent pas de gains de l'endurance à la marche (Broekmans et al., 2011; Dodd et al., 2011; Taylor et al., 2006) ou de la vitesse de marche (Broekmans et al., 2011; Filipi et al., 2011; White et al., 2004). Cependant, des améliorations des caractéristiques spatiotemporelles de la marche post-entraînement sont rapportées avec une normalisation de la durée de la phase oscillante et de la phase d'appui par rapport aux sujets sains et une augmentation de la longueur de l'enjambée (Gutierrez et al., 2005).

En revanche, les preuves de l'efficacité du renforcement musculaire sont moins fortes en ce qui concerne, l'équilibre, et les mesures auto-rapportées (humeur, QDV) mais une tendance positive se détache (Kjølhede et al., 2012; Latimer-Cheung et al., 2013). Concernant l'équilibre, une amélioration du Functional Reach test a été montrée dans deux études (Broekmans et al., 2011; Sabapathy et al., 2011). En revanche, les oscillations posturales antéro-postérieures mesurées sur une plateforme de force ne sont pas modifiées significativement suite à l'entraînement (DeBolt and McCubbin, 2004). La peur de chuter est, quant à elle, diminuée suite à un programme de renforcement musculaire (Filipi et al., 2011). Par ailleurs, plusieurs études randomisées contrôlées rapportent une amélioration de la qualité de vie (composante physique de la SF-36 ou de la MSIS-29) (Dalgas et al., 2010a; Dodd et al., 2011; Taylor et al., 2006) et de l'humeur, évaluée sur la Major Depression Inventory (Dalgas et al., 2010a).

III. 1. 4. Entraînement combiné

L'entraînement combiné consiste à associer un renforcement musculaire et un réentraînement à l'effort. En 2008, ce type d'entraînement a fait l'objet de recommandations avec une alternance un jour sur deux du réentraînement à l'effort et du renforcement musculaire (Dalgas et al., 2008) mais ces programmes ont peu été

évalués (Annexe 6). Un programme d'entraînement combiné avec 3-4 séances par semaine de renforcement musculaire et une séance par semaine de réentraînement à l'effort a montré une amélioration de la force des extenseurs et des fléchisseurs du genou (<10%) et des améliorations des performances de marche sur les tests de marche des 25 pieds (12%) et des 500mètres (6%) mais sans modification de la dépression, de la qualité de vie (Surakka et al., 2004a). McCullagh et al., (2008) ont montré un effet positif d'un programme combinant travail de l'équilibre, renforcement musculaire et réentraînement à l'effort sur la qualité de vie persistant trois mois après l'arrêt de celui-ci (McCullagh et al., 2008). Un programme combiné comprenant des étirements, un réentraînement à l'effort et un renforcement musculaire a mis en évidence une amélioration de la force musculaire et de l'équilibre mais sans amélioration de la VO2max (Golzari et al., 2010). Récemment, une étude a réalisé un programme combiné sur la même journée avec un renforcement musculaire et un réentraînement à l'effort à haute intensité soit en continu soit en intermittent avec des gains de force similaires dans les deux groupes (Wens et al., 2015). En revanche, les capacités cardio-respiratoires (PMA, VO2max) sont uniquement améliorées dans le groupe intermittent. De plus, la surface de section des fibres de type I est augmentée lors de l'entraînement continu alors que celle des fibres de type II est augmentée lors de l'entraînement intermittent (Wens et al., 2015).

Actuellement, aucune étude n'a investigué les effets d'un programme de rééducation combinant sur la même journée des séances de kinésithérapie ciblées sur le travail de la marche et l'équilibre, renforcement musculaire et réentraînement à l'effort chez des patients atteints de SEP.

III. 2. Bénéfices sur la fatigue et la fatigabilité

Dans ce chapitre, nous aborderons les effets des différents programmes d'entraînement : renforcement musculaire, réentraînement à l'effort et programme combiné sur la fatigue puis sur la fatigabilité musculaire (Annexes 4-6).

III. 2. 1. Fatigue perçue

La pratique d'un programme d'exercice physique diminue la fatigue. En effet, de nombreuses études ont montré une baisse significative de la fatigue (Bansi et al., 2013a; Cakt et al., 2010; Dalgas et al., 2010a; Heine et al., 2015; Kerling et al., 2015)

III. 2. 1. 1. Réentraînement à l'effort

Une récente méta-analyse basée sur 11 études avec 156 patients dans le groupe entraînement et 110 dans le groupe contrôle a établi que les programmes de réentraînement à l'effort permettent une diminution significative de la fatigue en moyenne de 4,2 points sur la FSS et de 7,4 points sur la MFIS (Heine et al., 2015). Suite à un programme de réentraînement à l'effort intermittent sur cycloergomètre une diminution de la fatigue (FSS) est rapportée par rapport au groupe contrôle et au groupe équilibre et stretching à la maison (Cakt et al., 2010). Il semblerait que ce soit principalement la composante physique des échelles de fatigue qui soit améliorée. Du point de vue des techniques, le réentraînement à l'effort permet une diminution de la fatigue qu'il soit réalisé à sec ou dans l'eau (Bansi et al., 2013a), seul ou associé à des séances de renforcement musculaire (Kerling et al., 2015). De plus, il semblerait que l'activité physique en général ait un impact positif sur la fatigue puisqu'une diminution de la fatigue a été retrouvée suite à des séances de kinésithérapie, de réentraînement à l'effort ou une combinaison des deux, sans supériorité d'un programme par rapport à un autre (Rasova et al., 2006). De même, la fatigue est diminuée suite à un programme de réentraînement à l'effort par rapport au groupe contrôle mais sans supériorité par rapport au groupe qui pratique le Yoga (*1x/sem-26sem*) (Oken et al., 2004).

En revanche, quelques études ont montré des résultats mitigés voir une absence d'amélioration de la fatigue en post entraînement. Par exemple, à la fin d'un programme de réentraînement à l'effort de 15 semaines, la fatigue évaluée sur la profile of mood state (POMS) et sur la FSS n'est pas modifiée bien qu'au cours de ce programme de réentraînement à l'effort (10^{ème} semaine), une baisse de la fatigue sur la POMS ait été montrée par rapport au groupe contrôle (Petajan et al., 1996). Une tendance à la baisse de la fatigue (FSS) a été montrée suite à un programme de 30 minutes de réentraînement à l'effort (*4x/sem-4sem*) par rapport à la prise en charge habituelle en kinésithérapie

(Mostert and Kesselring, 2002). Dans certaines études, la fatigue n'est pas modifiée en post réentraînement à l'effort, par exemple suite à des programmes de réentraînement sur cycloergomètre (*3x/sem-8sem*) (Rampello et al., 2007) ou (*2x/sem-8sem*) (Schulz et al., 2004) ou sur tapis roulant (*3x/sem-4sem*) (Newman et al., 2007; Van den Berg et al., 2006).

III. 2. 1. 2. Renforcement musculaire

Une récente méta-analyse basée sur 4 études avec 146 patients dans le groupe entraînement et 61 dans le groupe contrôle a montré que les programmes de renforcement n'avaient pas d'impact sur la sévérité de la fatigue (Heine et al., 2015). Il semblerait toutefois que plusieurs essais contrôlés randomisés aient mis en évidence une diminution de la fatigue (Dalgas et al., 2010a; Dodd et al., 2011). En effet, une diminution de la fatigue a été rapportée suite à un programme de renforcement musculaire par rapport au groupe contrôle, sur l'échelle Fatigue Severity Scale (FSS) et la Multidimensional fatigue inventory (MFI-20) (Dalgas et al., 2010a) ainsi que sur le score totale de l'échelle MFIS et sur le sous-score physique (Dodd et al., 2011). Dans une étude comparant le réentraînement à l'effort et le renforcement musculaire, les deux programmes ont entraîné une diminution de la fatigue sur les sous-score physique et psychosocial de l'échelle MFIS, sans différence entre les deux programmes (Sabapathy et al., 2011). Dans des études non contrôlées, un effet positif du renforcement musculaire a été démontré avec une amélioration de 24% du score total de la MFIS (White et al., 2004), et spécifiquement du sous-score physique de la MFIS (Filipi et al., 2011).

III. 2. 1. 3. Entraînement combiné

Une récente méta-analyse qui s'appuie sur 7 études (319 patients dans le groupe entraînement et 176 dans le groupe contrôle) apporte la preuve de l'efficacité de l'entraînement combiné sur la fatigue avec une diminution moyenne de 7,1 points sur la FSS et de 12,6 points sur l'échelle MFIS (Heine et al., 2015). En effet, un programme supervisé individualisé combinant travail de l'équilibre, renforcement musculaire et réentraînement à l'effort (*2x/sem-12 semaines*) a permis de diminuer la fatigue, évaluée sur la MFIS par rapport au groupe contrôle (McCullagh et al., 2008). De même, un

programme combiné avec réentraînement à l'effort, renforcement des membres supérieurs, équilibre, étirements, associé ou non à un renforcement musculaire excentrique a montré une diminution de la fatigue (FSS) en post entraînement mais sans différence entre les deux groupes d'entraînement (Hayes et al., 2011). En revanche, une étude a mis en évidence uniquement une tendance à la diminution de la fatigue (FSS) suite à un entraînement combiné de 26 semaines (*réentraînement à l'effort 1x/sem et renforcement musculaire 3-4x/sem*)(Surakka et al., 2004a). Il semblerait qu'il n'existe pas de supériorité du programme combiné (20min réentraînement à l'effort continu+ 20min renforcement musculaire) en comparaison du réentraînement à l'effort seul (40min) puisque ces deux programmes permettent des baisses de fatigue similaire (*2x/sem-12sem*)(Kerling et al., 2015).

Quelques études ont investigué les modifications de la fatigue à distance de la fin du programme d'entraînement. Les effets semblent perdurer jusqu'à 12 semaines après un programme de renforcement musculaire de 12 semaines (Dalgas et al., 2010a) ou un programme combiné de 12 semaines (McCullagh et al., 2008).

III. 2. 2. Fatigabilité musculaire

Suite à un programme de renforcement musculaire, l'endurance (nombre de répétitions réalisées à 50% de la résistance maximale) est améliorée par rapport au groupe contrôle avec un gain de 39% sur des mouvements de presse (*2x/sem-10sem*)(Dodd et al., 2011). Suite à un programme de réentraînement à l'effort en milieu aquatique (*1h-3x/sem-10sem à 60-75% de la fréquence cardiaque maximale*), une diminution de la fatigabilité musculaire a également été montrée aux membres inférieurs (Gehlsen et al., 1984). En effet, l'indice de fatigue a chuté de 55% à 41%, celui-ci étant défini comme le pourcentage de diminution du pic de couple entre la première et la dernière contraction lors d'une série de 50 contractions à 180°/s. En revanche, la fatigue évaluée aux membres supérieurs n'était pas modifiée par l'entraînement (indice en pré 29% et 33% en post)(Gehlsen et al., 1984). Une étude a montré une diminution de la fatigabilité des muscles extenseurs du genou évaluée par le ratio 3 premières/3 dernières contractions d'un protocole de 20 contractions à 180°/s chez les patients SEP mais dans tous les groupes, aussi bien dans le groupe renforcement musculaire que dans le groupe renforcement musculaire associé à de l'électrostimulation du quadriceps que

dans le groupe contrôle qui ne modifiait pas son mode de vie (*2,5x/sem-10sem*)(Broekmans et al., 2011). Un programme combiné de réentraînement à l'effort (*1x/sem*) et de renforcement musculaire (*3-4x/sem*) pendant 26 semaines dont les trois premières semaines sont un entraînement supervisé suivies de 23 semaines d'autorééducation, a montré une diminution de la fatigabilité musculaire mais uniquement chez les femmes par diminution de l'indice de fatigue (Surakka et al., 2004a). Cet indice de fatigue, calculé lors d'une contraction maximale isométrique maintenue 30 secondes, diminue de 3.3% pour les muscles extenseurs du genou et de 1.9% pour les muscles fléchisseurs du genou après 6 mois d'entraînement chez les femmes (Surakka et al., 2004a).

En conclusion, les programmes de rééducation permettent des gains spécifiques en lien avec les spécificités de l'entraînement. Bien que les programmes de réentraînement à l'effort, de renforcement musculaire ou les programmes combinés permettent des gains de force, les effets sur la fatigabilité sont controversés (Broekmans et al., 2011; Dodd et al., 2011; Gehlsen et al., 1984; Surakka et al., 2004a).

Des programmes de rééducation combinés, avec réentraînement à l'effort et renforcement musculaire sur la même journée, se développent ces deux dernières années, et présenteraient le double avantage d'améliorer la force et les capacités cardio-respiratoires (Wens et al., 2015). On peut ainsi émettre l'hypothèse qu'un programme de rééducation combiné permettrait une diminution de la fatigue et de la fatigabilité chez des patients atteints de SEP.

PROBLEMATIQUE ET HYPOTHESES

En raison de la dissémination des lésions au niveau du SNC, le tableau clinique et les symptômes des patients sont très hétérogènes ; mais la fatigue et la fatigabilité musculaire sont des symptômes très fréquents et très invalidants puisque la fatigue touche jusqu'à 93% des patients (Forbes et al., 2006). De plus, dans certaines conditions expérimentales, les patients atteints de SEP ont une fatigabilité musculaire plus importante que les sujets sains (Andreasen et al., 2009; De Haan et al., 2000; Ng et al., 2004; Sheean et al., 1997). Or, il s'avère que les mécanismes impliqués dans la fatigabilité musculaire dépendent de la tâche réalisée (Enoka, 1995). Les investigations de la fatigabilité musculaire des muscles extenseurs du genou des patients atteints de SEP ont majoritairement été menées lors de tâches impliquant des contractions isométriques maintenues or les muscles extenseurs du genou sont impliqués dans de nombreuses tâches fonctionnelles dynamiques, en particulier la montée des escaliers, le passage assis-debout et la marche. Au vue de l'importante contribution des muscles extenseurs du genou dans les tâches de la vie quotidienne, l'investigation de la fatigabilité semble pertinente d'un point de vue fonctionnel, lors de contractions dynamiques et en particulier concentriques (Twomey et al., 2017). Par ailleurs, les effets des programmes de rééducation sur la fatigabilité musculaire sont actuellement controversés (Gehlsen et al., 1984; Surakka et al., 2004a). En revanche, l'efficacité des programmes de réentraînement à l'effort ou des programmes combinés, sur la fatigue a été prouvée par une récente méta-analyse (Heine et al., 2015). L'objectif de ce travail était de caractériser la fatigue et la fatigabilité musculaire des patients atteints de SEP lors de contractions maximales volontaires isocinétiques concentriques et d'explorer les liens avec les performances locomotrices ainsi que leurs adaptations après un programme de rééducation combiné. Nous avons tout d'abord étudié le lien entre la fatigue, la fatigabilité musculaire et les performances locomotrices. Dans un second temps, l'objectif était de caractériser la fatigabilité musculaire des patients atteints de SEP afin de connaître les spécificités de la fatigabilité par rapport aux sujets sains. Dans un troisième temps, les adaptations de la fatigue et de la fatigabilité suite à un programme de rééducation combiné et intensif ont été recherchées.

Différents symptômes tels que la faiblesse musculaire des extenseurs et fléchisseurs du genou et l'altération des capacités oxydatives sont connus pour avoir des répercussions sur les performances locomotrices (Broekmans et al., 2013; Hansen et al., 2014) mais qu'en est-il de la fatigue et de la fatigabilité des muscles extenseurs du

genou ? L'objectif principal de la première étude a été d'investiguer le lien entre la fatigue, la fatigabilité musculaire et les performances locomotrices. La fatigabilité musculaire des extenseurs du genou a été explorée lors de contractions maximales isocinétiques concentriques. Un sous objectif était d'analyser si le niveau de fatigue et de fatigabilité était dépendant de la sévérité de la pathologie. *Nous avons émis l'hypothèse d'une altération des performances locomotrices avec l'augmentation de la fatigue et de la fatigabilité. De plus, nous avons émis l'hypothèse que le niveau de fatigue et de fatigabilité était plus important chez des patients avec une atteinte modérée ($4 \leq \text{EDSS} < 6$) par rapport aux patients avec une atteinte légère ($\text{EDSS} < 4$).*

Les études ciblées sur la fatigabilité des patients atteints de SEP ont presque exclusivement été réalisées lors de contractions statiques maintenues (Sheean et al., 1997; Skurvydas et al., 2011; Steens et al., 2012) or les mécanismes impliqués dans la fatigabilité musculaire sont dépendants des caractéristiques de la tâche réalisée (Enoka, 1995). De plus, les mécanismes impliqués dans la survenue de la fatigabilité semblent majoritairement être d'origine centrale chez les patients atteints de SEP avec une augmentation de la fatigue centrale et une diminution de la fatigue périphérique (Skurvydas et al., 2011). Il était donc primordial de se questionner sur la fatigabilité musculaire lors de contractions concentriques qui provoquent en premier lieu une fatigue périphérique (Gandevia et al., 1998). L'objectif de la seconde étude était donc de caractériser la fatigabilité musculaire chez les patients atteints de SEP lors d'une tâche fatigante de 50 contractions maximales concentriques des extenseurs du genou. Cette étude a été réalisée grâce à une analyse isocinétique couplée à une analyse électromyographique. *Nous avons émis l'hypothèse que les patients atteints de SEP étaient plus fatigables que les sujets sains, lors d'une tâche fatigante de 50 contractions maximales volontaires concentriques des extenseurs du genou.*

De nombreuses thérapeutiques sont mises en œuvres afin de diminuer la fatigue, symptôme décrit comme l'un des plus gênant pour les patients atteints de SEP avec en particulier la mise en place de programmes de rééducation. Les programmes de rééducation combinés comprenant un réentraînement à l'effort associé à un renforcement musculaire semblent montrer leur efficacité (Kerling et al., 2015; Wens et al., 2015) et auraient l'avantage d'améliorer à la fois la force et les capacités cardio-respiratoires (Dalgas et al., 2008). Il semblait donc pertinent d'investiguer l'impact d'un programme combiné sur la fatigue et sur la fatigabilité musculaire. L'objectif de la

troisième étude était d'explorer les adaptations de la fatigue et de la fatigabilité musculaire suite à un programme de rééducation court, intensif et combiné (comprenant des séances de kinésithérapie ciblées sur l'équilibre et la marche, des séances de réentraînement à l'effort et de renforcement musculaire). *Nous avons émis l'hypothèse qu'un programme combiné court et intensif permettrait une diminution de la fatigue et de la fatigabilité musculaire des patients atteints de SEP.*

CHAPITRE II. METHODOLOGIE GENERALE

Cette seconde partie expose la méthodologie utilisée dans les différentes études avec une description des sujets participants aux études, des tests cliniques réalisés (évaluation des performances locomotrices, de la fatigue perçue et des troubles moteurs). Les évaluations isocinétique et électromyographique sont également détaillées avec une description de l'installation, du protocole et des paramètres étudiés. Le programme de rééducation combiné est ensuite présenté avec ses trois composantes : la séance de kinésithérapie ciblée sur l'équilibre et la marche, le programme de réentraînement à l'effort et celui de renforcement musculaire.

I. LES SUJETS

Les différentes études ont été réalisées dans le service de médecine physique et de réadaptation de l'hôpital R. Poincaré, à Garches. Le tableau 1 recense les caractéristiques démographiques des sujets ayant participé aux différentes études, 30 patients atteints de SEP ont accepté de participer à l'étude 1; 38 patients à l'étude 2 et 23 à l'étude 3. 14 sujets sains ont été appariés pour l'étude 2 (Tableau 2).

Les critères d'inclusion communs aux trois études étaient d'être atteints d'une SEP diagnostiquée depuis plus de trois mois avec un score EDSS ≤ 6 , avoir plus de 18 ans, être à plus de 3 mois d'une poussée de la maladie, à plus de 6 mois d'une modification du traitement de fond de la SEP et à plus de trois mois d'un début de traitement symptomatique de type Fampyra® ou d'injections de toxine botulique. Les patients ne devaient pas présenter de troubles cognitifs majeurs empêchant la participation active au protocole à l'appréciation du médecin lors de la visite d'inclusion. Dans le cadre de l'étude 3, les sujets devaient être à plus de 6 mois d'une prise en charge intensive en rééducation. Les critères d'inclusion pour les sujets sains étaient d'être âgés de plus de 18 ans, sans antécédents de pathologie neurologique ou musculo-squelettique. L'ensemble des sujets ont signé un consentement éclairé.

Ces protocoles ont reçu l'approbation du comité d'éthique institutionnel (Comité de Protection des Personnes Ile de France XI (référence 14049) et ont fait l'objet d'une autorisation de la Commission Nationale de l'Informatique et Libertés (CNIL 1776636). Un dépôt sur le site clinicaltrials.gov a également été réalisé (numéro d'enregistrement : NCT02352194).

TABEAU 2 : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ET DES SUJETS SAINS INCLUS DANS LES TROIS ETUDES.

	Nombre de patients	Sexe (H/F)	Age (années)	Taille (cm)	Masse (kg)	EDSS	Temps depuis le diagnostic (années)
Etude 1	30	12/18	48,1 ± 10	169,2 ± 8,8	65,3 ± 13,6	3,75 [3,5;5]	10,7 ± 6,8
Etude 2	38	13/25	49,5 ± 10,4	168,1 ± 8,6	66,4 ± 13,4	4 [3,5 ; 4,5]	10,5 ± 6,3
Etude 3	23	10/13	49,5 ± 10,7	169,6 ± 8,7	67,2 ± 11,1	3,5 [3;4]	9,8 ± 6,3
	Nombre de sujets sains	Sexe (H/F)	Age	Taille	Masse		
Etude 2	14	6/8	49,1 ± 8,6	167,8 ± 11,5	67,9 ± 16		

Les caractéristiques démographiques des sujets sont rapportées par leur moyenne ± écart type. Le score EDSS est présenté par la médiane [1^{er}; 3^{ème} quartile]. EDSS: Expanded disability status scale F: Femme, H: Homme

II. LES TESTS CLINIQUES

L'ensemble des évaluations ont été réalisées au même moment de la journée, le matin car si les performances locomotrices sont stables au cours de la journée, la fatigue et la force musculaire varient au cours de la journée (Wens et al., 2017).

II. 1. Performances locomotrices

Les performances locomotrices sont analysées dans l'étude 1 selon différents versants : l'endurance, la vitesse de marche, les capacités de transition posturale et les capacités de montée et de descente des escaliers.

Le test validé de l'endurance à la marche est le test de marche des 6 minutes qui consiste à parcourir la plus grande distance possible dans un couloir d'une longueur de 50 mètres (Baert et al., 2014; Goldman et al., 2008; Sandroff et al., 2015) (Fig 7). La consigne est de marcher le plus vite possible pendant 6 minutes et ainsi de réaliser un maximum d'aller-retour dans le couloir. Une bonne reproductibilité intra et inter-évaluateurs a été mise en évidence chez les patients atteints de SEP (ICC= 0,99, ICC=0,91 respectivement) (Goldman et al., 2008). Une seconde étude a également montré une forte reproductibilité avec un ICC de 0.96 pour des patients avec une atteinte légère à modérée (score EDSS ≤6,5) (Paltamaa et al., 2005). Ce test n'a pas d'effet plancher en raison de sa longueur et est également sensible aux changements (Paltamaa et al., 2005). Le changement minimal détectable est de 76 mètres (Minimal detectable change) (Learmonth et al., 2012). La différence minimale cliniquement pertinente (minimal clinically important difference) est de 53 mètres selon la perception du patient et de 55

mètres selon celle du thérapeute (Paltamaa et al., 2008). Un test long de marche tel que le test des 6 minutes est prédictif des performances de marche habituelles du patient (Gijbels et al., 2010).

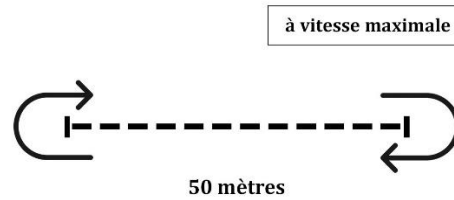


FIGURE 7 : TEST DE MARCHÉ DES 6 MINUTES.

Le test des 10 mètres est un test validé dans différentes pathologies neurologiques centrales (Wade, 1992). Ce test est réalisé sur une longueur de 14 mètres, avec une mesure du temps mis pour parcourir les 10 mètres centraux afin d'éviter le phénomène d'accélération et de décélération (Fig 8). Il existe deux versions de ce test l'une à vitesse de confort et l'autre à vitesse maximale qui ont une forte reproductibilité test-retest avec un ICC respectivement à 0.91 et 0.95 chez les patients atteints de SEP (Paltamaa et al., 2005). Chez les patients atteints de SEP, le changement minimal cliniquement important se situe dans une fourchette entre 0.08 et 0.14m/s à vitesse de confort et entre 0.19 et 0.11m/s à vitesse maximale (Paltamaa et al., 2008).

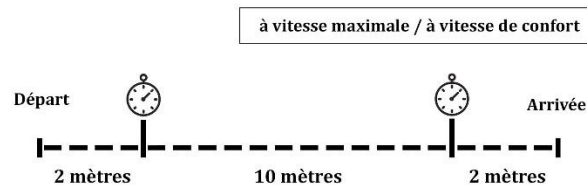


FIGURE 8 : TEST DES 10 METRES.

Le Timed up and go test (TUG) est une évaluation des capacités de transition posturale des patients. Il consiste à se lever d'une chaise, marcher trois mètres, faire demi-tour et venir se rasseoir sur la chaise (Fig 9). Ce test est réalisé à vitesse maximale. Il a été validé initialement chez les personnes âgées (Podsiadlo and Richardson, 1991) puis chez les patients atteints de SEP avec une forte reproductibilité (0.98) (Nilsagard et al., 2007).

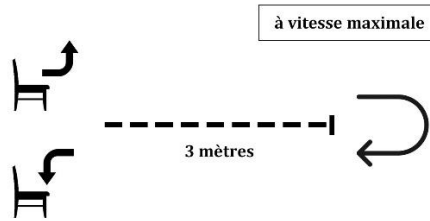


FIGURE 9 : TIMED UP AND GO TEST.

L'évaluation chronométrée de la montée et de la descente d'escaliers (10 marches) a également été validée (Ploutz-Snyder et al., 2002) et est utilisée de façon courante dans de nombreuses études randomisées contrôlées (Hayes et al., 2011; Wade, 1992). Dans cette étude, la montée et la descente des escaliers sont réalisés le plus vite possible en toute sécurité en utilisant la rampe, côté de la rampe choisi par le patient. Les temps de montée et de descente sont additionnés pour obtenir un temps total (Fig 10).

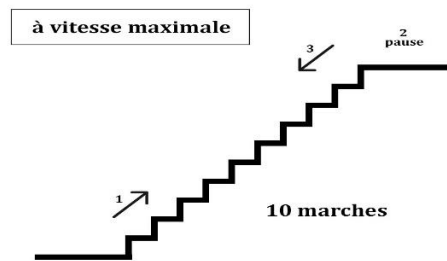


FIGURE 10 : TEST DE MONTEE ET DE DESCENTE DE 10 MARCHES.

II. 2. Fatigue perçue

Deux échelles ont été utilisées : la FSS Fatigue Severity Scale (étude1-Annexe 2) et la MFIS, Modified Fatigue Impact Scale (études 1, 2, 3-Annexe 3). La FSS est une échelle non spécifique de la SEP qui comprend 9 items, auxquels le patient répond de 1 désaccord à 7 accord. Cette échelle a une forte cohérence interne et une sensibilité aux changements cliniques chez les patients atteints de SEP (Krupp et al., 1989). Cette échelle évaluant la fatigue et ses répercussions dans les AVQ, est robuste et reproductible (Bakshi et al., 2000; Krupp et al., 1989) sensible aux évolutions de l'état clinique des patients (Krupp et al., 1989). Les patients sont considérés comme fatigués lorsque leur score total est compris entre 36 et 45 (>4 pour le score total divisé par 9). Bien que la fatigue soit considérée comme un phénomène multidimensionnel, celle-ci est une auto-

évaluation unidimensionnelle (Lerdal et al., 2002). Cette échelle a fait l'objet d'une validation à l'aide du modèle de Rasch pour une version à 5 items permettant ainsi une analyse statistique paramétrique (Mills et al., 2009) mais cette échelle a un effet plafond important (Amtmann et al., 2012).

La MFIS est une échelle validée, spécifiquement conçue pour les patients atteints de SEP. Une fatigue est avérée lorsque le score total est supérieur à 38 (Flachenecker et al., 2002). Cette échelle comprend 21 items sur la fatigue qui affecte l'individu dans son fonctionnement physique, cognitif et psychosocial et ceci au cours des quatre dernières semaines. La MFIS est une simplification de la FIS qui contenait initialement 40 items (Fisk et al., 1994a). Les échelle FIS et MFIS ont été traduites et validées item par item en français (Debouverie et al., 2002). La version française de la MFIS, l'« Échelle Modifiée d'Impact de la Fatigue » (EMIF-SEP), reprend les dimensions physique (9 items), cognitive (10 items) et psychosociale (2 items) de la fatigue. Pour le sous-score de la fatigue physique, le changement minimal cliniquement important est de 3,85 unités. Une revue de la littérature a suggéré que la MFIS pourrait avoir une plus grande sensibilité au changement que la FSS avec un temps de passation de 5 à 10 min (Amtmann et al., 2012; Dalgas et al., 2008). Ces échelles évaluent la fatigue générale perçue.

II. 3. Évaluation clinique des troubles moteurs : force/spasticité

Les patients ont bénéficié d'un bilan clinique avec une évaluation de la spasticité des quadriceps, des ischio-jambiers et des triceps suraux sur l'échelle d'Ashworth modifiée, gold standard de l'évaluation de la spasticité (Bohannon and Smith, 1987). Elle permet une quantification de la résistance à l'étirement perçue par un examinateur, sur une échelle allant de 0 (pas d'augmentation du tonus musculaire) à 4 (l'articulation concernée est fixée en flexion ou en extension) durant la mobilisation passive d'une articulation (Bohannon and Smith, 1987). De plus, une évaluation de la force volontaire des muscles fléchisseurs, extenseurs et abducteurs de la hanche et des muscles fléchisseurs et extenseurs du genou et de la cheville a été réalisée sur l'échelle Medical Research Council (MRC) qui permet de coter la commande motrice de 0 à 5 (Held and Pierrot-Desseilligny, 1969). Les scores de spasticité ont été additionnés pour avoir un

score de spasticité pour chaque membre inférieur et le même procédé a été réalisé pour la force.

III. EVALUATION ISOCINETIQUE

III. 1. Principes

L'évaluation musculaire isocinétique est une méthode instrumentale validée d'évaluation de la force maximale volontaire. L'ergomètre isocinétique est un outil d'évaluation quantitative d'un moment de force autour d'une articulation à vitesse constante. Elle offre des avantages, notamment en termes de sécurité d'utilisation, par asservissement de la résistance du dynamomètre aux possibilités du sujet. En effet, si la vitesse sélectionnée est atteinte, la résistance s'auto-adapte en tout point du mouvement pour s'opposer parfaitement au couple de force développé par le sujet. Actuellement, le gold standard de l'évaluation de la force musculaire est l'évaluation par dynamométrie isocinétique (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé, 2001). Dans différentes pathologies neurologiques, les mesures enregistrées pour les muscles fléchisseurs et extenseurs du genou sont fiables et reproductibles (Ayalon et al., 2000; Clark et al., 2006; Eng et al., 2002) et en particulier pour les muscles extenseurs du genou évalués à la vitesse de 60°/sec chez les patients atteints de SEP (Joubrel et al., 2000). La reproductibilité test-retest sur dynamomètre isocinétique chez les patients atteints de SEP est très forte ($r = .99$) et cet outil est efficace pour mesurer le pic de couple et l'endurance musculaire des patients atteints de SEP (Armstrong et al., 1983). L'évaluation isocinétique est actuellement largement utilisée chez les patients atteints de pathologie neurologique centrale et en particulier chez les patients atteints de SEP (Dalgas et al., 2009b; Joubrel et al., 2000; Robineau et al., 2005).

L'évaluation de la force et de la fatigabilité a été réalisée dans cette étude sur un dynamomètre isocinétique couplée à une électromyographie de surface des muscles extenseurs (rectus femoris (RF), vastus lateralis (VL)) et des muscles fléchisseurs du genou (biceps femoris (BF), semi-tendineux (ST)) permettant ainsi d'évaluer les moments de force développés par les extenseurs et les fléchisseurs du genou ainsi que le niveau d'activation musculaire lors des contractions maximales volontaires du côté le plus déficitaire chez les patients atteints de SEP et du côté non dominant chez les sujets

sains. Le côté le plus déficitaire était défini grâce à l'évaluation clinique préalable en se basant sur les scores sur l'échelle MRC.

III. 2. Installation du patient

Pour l'évaluation isocinétique, le patient est assis sur le siège du dynamomètre isocinétique ConTrex-MJ (ConTrex AG, Dubendorf, Switzerland), le dossier incliné de 5° vers l'arrière par rapport à la verticale. Afin d'éviter les compensations lors des contractions maximales volontaires des muscles extenseurs et fléchisseurs du genou, des sangles maintiennent le tronc, le bassin et la cuisse (Fig 11). Le membre inférieur controlatéral est maintenu en flexion par un contre appui. L'axe de rotation du dynamomètre isocinétique est aligné avec le centre articulaire du genou c'est-à-dire le centre du condyle fémoral latéral (Fig 11). L'appui sur lequel le patient exerce sa poussée est installé sur le bras de levier de la machine à 2 cm au-dessus de la malléole externe. Le zéro anatomique est réglé de façon à correspondre à l'extension complète du genou. Le secteur articulaire est de 90° de flexion à l'extension maximale active du patient. Le test est réalisé du côté le plus déficitaire chez les patients atteints de SEP et du côté non dominant chez les sujets sains. L'atteinte, en particulier l'atteinte motrice est fréquemment asymétrique dans la sclérose en plaques avec un côté plus déficitaire que l'autre. Chez les sujets sains, le quadriceps du membre inférieur non-dominant est plus faible que celui du membre inférieur dominant (Wyatt and Edwards, 1981). Des encouragements verbaux sont donnés afin de s'assurer d'un effort maximal lors de chaque contraction.



FIGURE 11 : INSTALLATION D'UN PATIENT SUR LE DYNAMOMETRE ISOCINETIQUE.

III. 3. Protocole

Un échauffement a été réalisé afin que les sujets se familiarisent avec la machine et avec la vitesse de test. Une série de 10 contractions sous-maximales des muscles extenseurs et fléchisseurs du genou était réalisée à la vitesse de 60°/sec. La force maximale isométrique volontaire des fléchisseurs et extenseurs du genou était ensuite évaluée dans une position à 90° de flexion du genou au cours de deux contractions de 5 secondes (Andreasen et al., 2009 ; Doyle-Baker et al., 2017). La consigne était de pousser et de tirer le plus fort possible et de maintenir la contraction 5 secondes. Pour les études 2 et 3, la force maximale concentrique des fléchisseurs du genou a été testée lors de cinq contractions maximales volontaires à 60°/sec dans l'optique de calculer les coactivations (cf chapitre coactivations). La consigne était de tirer le plus fort possible dans toute l'amplitude définie au préalable. Pour les trois études, le protocole de fatigabilité consistait en 50 contractions concentriques des extenseurs du genou à 60°/sec avec un retour passif en flexion (Fig 12). Ce protocole a été utilisé dans différentes pathologies neurologique (hémiplegie, paralysie cérébrale) afin d'induire une fatigabilité des muscles extenseurs du genou (Boudarham et al., 2014b; Moreau et al., 2008).

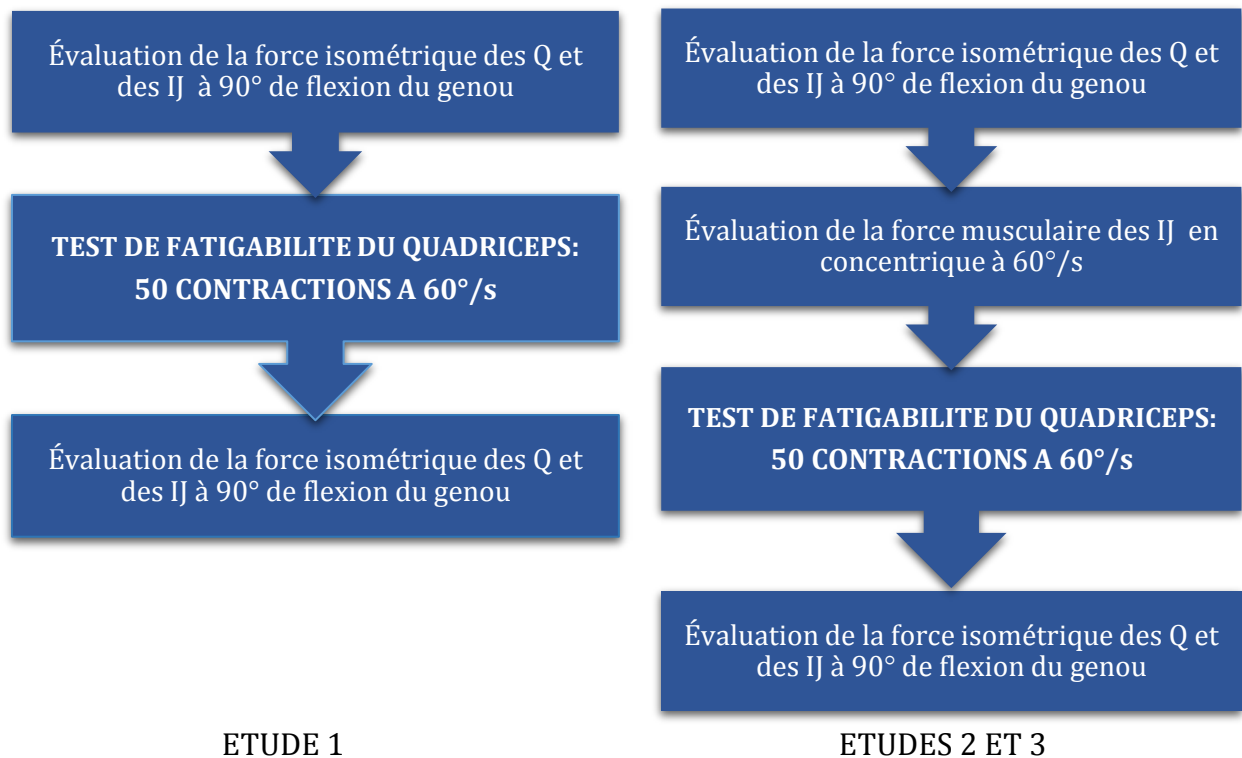


FIGURE 12 : PROTOCOLE ISOCINETIQUE DES TROIS ETUDES.

III. 4. Paramètres

Les données ont été enregistrées avec une fréquence d'échantillonnage de 100Hz sur le dynamomètre isocinétique puis exportées. Le traitement des données a été réalisé grâce à un programme MATLAB 2009 (The Mathworks Inc. Natick, MA). Les données ont été filtrées en utilisant un filtre passe-bas de type Butterworth du second ordre avec une fréquence de coupure de 10Hz. Une correction de gravité a été effectuée grâce au logiciel Con-Trex-MJ (ConTrex AG, Dubendorf, Switzerland) afin d'annuler l'effet des forces gravitationnelles, en soustrayant au moment développé par le sujet, le moment de force lié au poids de la jambe lors de mouvement de flexion du genou et en l'ajoutant lors de mouvement d'extension du genou. Lors des contractions concentriques, les données ont été analysées uniquement dans la partie à vitesse constante avec un découpage automatisé lors du traitement des données (en enlevant la phase d'accélération et de décélération).

III. 4. 1. Force maximale

Afin d'évaluer la force volontaire maximale, pour chaque contraction, le pic de couple (Nm) a été analysé ; il correspond à la valeur maximale du couple de force développé lors de la contraction qu'elle soit isométrique ou concentrique. Les valeurs maximales du pic de couple des 5 contractions concentriques des muscles fléchisseurs du genou (études 2 et 3) et des deux contractions isométriques des muscles extenseurs et fléchisseurs du genou (études 1, 2 et 3) ont été calculées et retenues dans l'analyse.

III. 4. 2. Fatigabilité

De même que pour la force, la valeur maximale de la courbe du couple de force en fonction de l'angle articulaire, uniquement dans la partie à vitesse constante, a été analysée. Le pic de couple pour chaque contraction a été normalisé à la valeur maximale des 50 contractions dans l'optique d'obtenir un pourcentage du pic de couple maximal pour chaque contraction. Cette normalisation des données a été effectuée car les sujets ont des niveaux de force initiale différente. Dans l'étude 1, le couple de force est exprimé en donnée brute et en pourcentage du couple de force maximale développé lors du

protocole de fatigue. Dans les études 2 et 3, le couple de force est exprimé à la fois en donnée brute mais aussi en pourcentage du couple de force maximale développé lors du protocole de fatigue et en pourcentage du couple de force maximal développé lors d'une contraction isométrique maximale PRE test de fatigue. De plus, la moyenne du pic de couple maximal des cinq premières contractions et des cinq dernières a été calculée.

La fatigabilité a été investiguée grâce à deux modes de calcul distincts : la pente et le pourcentage de diminution du couple de force.

III. 4. 2. 1. La pente

La pente est utilisée comme indice de fatigue dans l'étude 1 (Bosquet et al., 2015). Cet indice correspond au déclin du pic de couple normalisé représenté par la pente de la droite de régression linéaire entre la valeur maximale du pic de couple lors des cinq premières contractions et les cinq dernières contractions (Pincivero et al., 2001). L'unité de cet indice de fatigue est le N.m/rep. L'indice de fatigue par le calcul de la pente est un indice fiable avec un ICC évalué à 0.82 côté dominant et à 0.78 coté non dominant (Pincivero et al., 2001).

III. 4. 2. 2. Le pourcentage de diminution du couple de force

Dans les études 2 et 3, l'indice de fatigue (IF) a été calculé comme un pourcentage de diminution selon la formule :

$$IF (\%) = 100 - [\text{Moyenne du couple de force des 5 dernières contractions} / \text{Moyenne du couple de force des 5 premières contractions} * 100]$$

Cette indice est le mode de calcul le plus utilisé dans les études évaluant la fatigabilité (Armstrong et al., 1983; Pincivero et al., 2001) (Fig 13). Ce deuxième indice a été calculé car lors de l'analyse des données des études 2 et 3, les données ne suivaient pas une droite de régression linéaire mais plutôt deux droites distinctes avec des coefficients directeurs différents. L'analyse par le calcul de la pente n'était donc pas appropriée, c'est pourquoi le pourcentage de diminution a été utilisé. Ce phénomène a été décrit dans deux précédentes études sur les muscles extenseurs du genou de sujets sains. En effet, deux pentes distinctes ont été rapportées dans l'évolution au cours du

temps du pic de couple au cours d'un protocole de 70 contractions maximales isocinétiques à 90°/s, une forte pente lors des 40 premières contractions et une plus faible pour les trente dernières (Gerdle and Elert, 1994). De même, une seconde étude a mis en évidence un fort déclin initial lors de 40 premières contractions d'un protocole de fatigue de 100 contractions suivi d'une phase plutôt stable (Lindström et al., 1995).

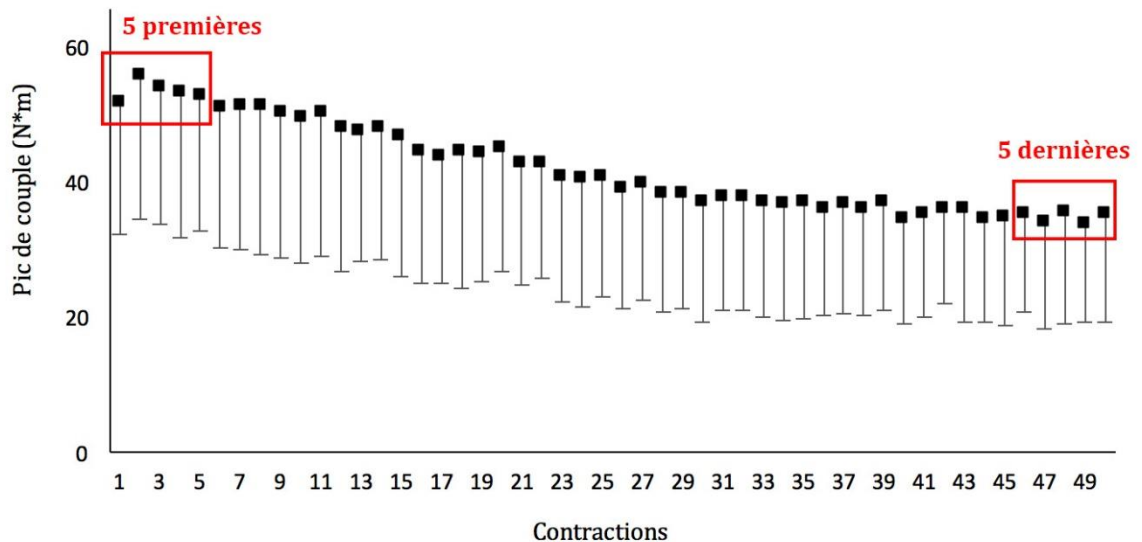


FIGURE 13 : FATIGABILITE LORS DE 50 CONTRACTIONS MAXIMALES ISOCINETIQUES.

IV. EVALUATION ELECTROMYOGRAPHIQUE

Selon De Luca (2006), « l'électromyographie est la discipline qui traite de la détection, l'analyse et l'utilisation du signal électrique qui émane de la contraction musculaire (De Luca, 2006). L'enregistrement des potentiels d'action générés par la contraction correspond à l'activité d'un nombre important d'unités motrice.

IV. 1. Installation

Les patients et les sujets sains ont été équipés d'électrodes de surface afin d'enregistrer l'activité électromyographique des muscles RF, VL, BF et ST pendant le test isocinétique. Ces muscles ont été ciblés car ce sont les effecteurs de la flexion et de l'extension active du genou et sont enregistrables au moyen d'électrodes de surface. La

peau a été préparée ; gommée avec une pâte abrasive puis nettoyée à l'alcool afin de réduire son impédance. Les électrodes ont été placées sur la peau au niveau du point moteur du muscle en respectant les recommandations SENIAM (Hermens et al., 2000) et maintenues grâce à une bande adhésive (SX230 Active EMG Sensor, Biometrics, VA, USA). Le placement des électrodes a été réalisé avec précision car c'est l'élément qui induit le plus de variabilité lors d'évaluations répétées (Kamen and Caldwell, 1996). L'électrode d'enregistrement du RF était placée à mi-distance de la ligne séparant l'épine iliaque antéro-supérieure et la partie supérieure de la patella, l'électrode d'enregistrement du VL était disposée au 2/3 de la ligne séparant l'épine iliaque antéro-supérieure et la partie latérale de la patella, celle du BF était disposée à mi-distance de la ligne séparant la tubérosité ischiatique et l'épicondyle latéral du tibia et celle du ST à mi-distance de la ligne séparant la tubérosité ischiatique et l'épicondyle médial du tibia. Les capteurs EMG sont composés de deux récepteurs secs, en acier inoxydable avec un préamplificateur à double différentiel. Les deux électrodes actives mesurent 12 mm de diamètre et la distance entre électrodes est de 17 mm. L'électrode de masse était placée sur le poignet.

IV. 2. Paramètres EMG

Tous les signaux EMG ont été échantillonnés à 1000 Hz et préamplifiés au site de l'électrode avec un facteur d'amplification de 20. Les données ont été exportées en fichier texte. Avant l'analyse, les données EMG brutes ont été filtrées avec un filtre passe bande entre 3,5 et 350 Hz. Le traitement des données a été réalisé grâce à un programme avec MATLAB 2009 (The Mathworks Inc. Natick, MA).

La synchronisation des données recueillies issues du dynamomètre isocinétique et de l'EMG a été réalisée grâce à un goniomètre articulé placé sur l'articulation du genou qui permettait une détection de l'initiation du mouvement (Fig 11). De même que pour l'analyse des moments de force, uniquement les données EMG enregistrées lors de mouvements réalisés à vitesse constante ont été analysées car, au cours des phases d'accélération et de décélération, les données sont fortement influencées par les forces inertielles (Knutsson and Mårtensson, 1980).

La valeur de root mean square (RMS) est une mesure rigoureuse du contenu informationnel du signal électromyographique car elle mesure l'énergie du signal (De

Luca, 2006). Les valeurs de RMS des différents muscles VL, RF, BF et ST (VL_{RMS} , RF_{RMS} , BF_{RMS} and ST_{RMS}) ont été calculées sur une période de 500ms autour de la survenue du pic de couple soit 250ms avant et 250ms après. La RMS est calculée selon la formule :

$$RMS [i] = \sqrt{\frac{\sum_{j=i}^{i+N-1} |Data_{raw}[j]|^2}{N}}$$

Où N est le nombre d'échantillon total et i , un instant donné.

Pour le protocole de fatigue, les valeurs de RMS de chacun des muscles ont ensuite été normalisées par la valeur maximale enregistrée lors du protocole de fatigue. La moyenne de la RMS lors des cinq premières et lors des cinq dernières contractions a été calculée. Un indice de fatigue a été calculé comme le pourcentage de diminution de la RMS pendant le protocole de fatigue. L'évolution de la RMS lors d'un protocole de fatigue basé sur des contractions concentriques donne des résultats controversés, avec dans certains cas une absence de modification de la RMS (Babault et al., 2006; Julienne et al., 2012) et dans d'autres, une diminution de la RMS par exemple lors de mouvement de flexion dorsale de la cheville (Pasquet et al., 2000) qui est justifié par une diminution du recrutement des unités motrices et de leur fréquence de décharge.

Le calcul de l'efficacité neuromusculaire (NME) a été réalisé en divisant le pic de couple mesuré par la valeur de RMS normalisée correspondante pour les muscles VL et RF (VL_{NME} and RF_{NME}). Ce traitement a été réalisé dans différentes publications chez les sujets sains et chez les patients hemiparétiques (Boudarham et al., 2014a; Julienne et al., 2012). La moyenne de l'efficacité neuromusculaire lors des cinq premières contractions et lors des cinq dernières contractions a été analysée. Un indice de fatigue (NME FI) a été calculé défini comme le pourcentage de diminution de l'efficacité neuromusculaire pendant le protocole de fatigue entre les cinq dernières et les cinq premières contractions. Cette mesure de l'efficacité neuromusculaire permet d'émettre des hypothèses sur la localisation de la fatigabilité, centrale et/ou périphérique (Julienne et al., 2012). Une diminution de l'efficacité neuromusculaire est associée selon Julienne et al., (2012) à une fatigue périphérique (Julienne et al., 2012).

Les coactivations des muscles BF et ST ont été analysées (BF_{COACT} and ST_{COACT}) pendant les mouvements d'extension du genou lors du protocole de fatigue. C'est l'activation involontaire d'un muscle antagoniste au mouvement lors de la contraction volontaire du muscle agoniste. Elle est calculé par le ratio de l'activité EMG enregistrée lors de

mouvements d'extension du genou du protocole de fatigue (60°/s) sur l'activité EMG lors de contractions maximales lors de mouvements de flexion active du genou (PRE test à 60°/s) multipliée par cent. De plus, la moyenne des coactivations lors des cinq premières contractions et lors des cinq dernières contractions a été analysée. Un indice de fatigue (COACT FI) a été calculé comme le pourcentage de diminution des coactivations pendant le protocole de fatigue entre les cinq dernières et les cinq premières contractions.

V. PROGRAMME DE REEDUCATION

Au vu de la littérature, un programme de rééducation court intensif et combiné allie les différents avantages d'être bien supporté par les patients et facile à planifier pour ceux qui poursuivent leur activité professionnelle. Dans des pathologies chroniques, un programme combiné semble avoir une supériorité par rapport à des programmes de renforcement musculaire ou de réentraînement à l'effort seul (Gayda et al., 2009; Groeneveldt et al., 2013). Peu d'études ont été réalisées sur des programmes combinés chez les patients atteints de SEP mais les études existantes ont montré des bénéfices tels que des gains de force et des capacités cardiorespiratoires (Kerling et al., 2015; Wens et al., 2015). Le programme proposé combine donc sur la même journée des séances de kinésithérapie principalement ciblées sur le travail de l'équilibre et de la marche, des séances de réentraînement à l'effort et de renforcement musculaire. Au total, l'entraînement se déroulait 4 jours par semaine pendant 4 semaines à raison de 2H30 par jour. Le programme débutait par la séance de kinésithérapie ciblée sur le travail de l'équilibre et de la marche puis se poursuivait par la séance de réentraînement à l'effort et se terminait par la séance de renforcement musculaire.

V. 1. Séance de kinésithérapie ciblée sur le travail de l'équilibre et la marche

La première heure du programme était consacrée à la séance de kinésithérapie ciblée sur le travail de l'équilibre (15 minutes) et de la marche (15 minutes). L'entraînement à la marche était réalisé dans trois situations: en intérieur, en extérieur et sur un tapis roulant. L'entraînement de l'équilibre était adapté aux possibilités de

chaque patient et réalisé dans trois conditions: en position debout, dans des positions de la séquence de redressement ou sur un sol instable (mousses, plateau instable). Dans ces trois situations, des déséquilibres intrinsèques étaient ajoutés (yeux ouverts, yeux fermés, mouvements des membres supérieurs et de la tête, variation de la surface d'appui au sol (pieds serrés, tandem...)). Les séances de kinésithérapie comprenaient également des exercices à visée de renforcement musculaire ciblés sur les membres inférieurs, des étirements et des exercices ciblés sur le passage assis-debout et d'apprentissage du relever du sol. Le programme est plus largement décrit en annexe (Annexe 7).

V. 2. Réentraînement à l'effort

Le protocole de réentraînement à l'effort est basé sur les données validées de la littérature, un programme d'une durée de trente minutes, réalisé à 60% de la puissance maximale aérobie précédemment investiguée lors d'un test d'effort (Petajan et al., 1996; Rampello et al., 2007; Schulz et al., 2004). L'entraînement était effectué sur un cycloergomètre suite à un échauffement de cinq minutes à 30% de la puissance maximale aérobie et avec un retour au calme de cinq minutes également à 30% de la puissance maximale aérobie. L'entraînement était réalisé avec un contrôle de la fréquence cardiaque (polar) et une autoévaluation de l'intensité de l'effort effectuée sur l'échelle de perception de l'effort de Borg.

V. 3. Renforcement musculaire

Un protocole de renforcement musculaire d'une durée de quarante minutes ciblé sur les muscles fléchisseurs et extenseurs du genou des deux membres inférieurs a été réalisé sur un dynamomètre isocinétique (ConTrex AG, Dubendorf, Switzerland). Une série d'échauffement et de familiarisation avec le dynamomètre isocinétique était effectuée avant la réalisation de l'entraînement qui consistait en six séries de six contractions maximales des fléchisseurs et des extenseurs du genou. Cet entraînement sollicitait des contractions musculaires maximales des deux groupes musculaires. Il a été réalisé à une vitesse de 60°/s, pour permettre aux patients de développer une force sur l'ensemble de la course musculaire. En effet à des vitesses plus rapides, les patients sont

parfois incapables de générer un couple de force (Knutsson and Mårtensson, 1980). Une période de récupération de deux minutes était accordée entre chaque série. Les deux membres inférieurs réalisaient les mêmes séries avec un ordre de travail aléatoire.

CHAPITRE III. PARTIE EXPERIMENTALE

I. ETUDE 1 : INFLUENCE DE LA FATIGUE PERÇUE ET DE LA FATIGABILITE MUSCULAIRE SUR LES PERFORMANCES LOCOMOTRICES DES PATIENTS ATTEINTS DE SEP.

I. 1. Présentation

93% des patients atteints de SEP rapportent la fatigue comme un de leur symptômes (Forbes et al., 2006) et comme un de leur pires symptômes pour 55% à 68% des patients (Fisk et al., 1994a; Flensner et al., 2008). De plus, dans certaines conditions, la fatigabilité musculaire est également majorée par rapport aux sujets sains (Andreasen et al., 2009; De Haan et al., 2000; Ng et al., 2004; Sheean et al., 1997). Par ailleurs, les patients ont une altération de leurs performances locomotrices avec une diminution du périmètre et de la vitesse de marche (Thoumie et al., 2005). Il a été démontré que les performances locomotrices sont corrélées à la force des muscles extenseurs du genou (Broekmans et al., 2013; Thoumie et al., 2005). Mais est-ce que la fatigue générale et la fatigabilité des muscles extenseurs du genou explorée lors de contractions maximales isocinétiques concentriques, impactent directement les performances locomotrices des patients atteints de SEP ?

L'objectif principal de cette étude était donc d'investiguer le lien entre la fatigue, la fatigabilité musculaire et les performances locomotrices. Un sous objectif était de déterminer si le niveau de fatigue et de fatigabilité était dépendant de la sévérité de la pathologie. Nous avons émis l'hypothèse d'une altération des performances locomotrices avec l'augmentation de la fatigue et de la fatigabilité. De plus, nous avons émis l'hypothèse que le niveau de fatigue et de fatigabilité est plus important chez des patients avec une atteinte modérée ($4 \leq \text{EDSS} < 6$) par rapport aux patients avec une atteinte légère ($\text{EDSS} < 4$).

I. 2. L'étude

Lien entre fatigabilité musculaire et fatigue perçue et performances locomotrices chez les patients atteints de SEP

Relationship between neuromuscular and perceived fatigue and locomotor performance in patients with multiple sclerosis.

Hameau S, Zory R, Latrille C, Roche N, Bensmail D.



Article publié dans

European Journal of Physical Rehabilitation Medicine. 2016 May 10

4134-EJPRM

© 2016 EDIZIONI MINERVA MEDICA
Online version at <http://www.minervamedica.it>

European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine 2016 ???;52(??):000-000

ORIGINAL ARTICLE

Fatigue and locomotor performance: relationship between neuromuscular and perceived fatigue and locomotor performance in patients with multiple sclerosis

Sophie HAMEAU^{1, 2 *}, Raphael ZORY³, Christophe LATRILLE¹, Nicolas ROCHE¹, Djamel BENSMAIL^{1, 2}

¹Inserm Unit 1179, Team 3: Technology and Innovative Therapies Applied to Neuromuscular diseases, Université de Versailles Saint Quentin en Yvelines, Garches, France; ²Department of Physical Medicine and Rehabilitation, R. Poincaré hospital (AP-HP), Garches, France; ³Laboratory of Human Motricity, Sport, Education and Health (EA 6312), University of Nice Sophia Antipolis, Nice, France

*Corresponding author: Sophie Hameau, Inserm Unit 1179, Team 3, 104 Bd R. Poincaré, 92380 Garches, France. E-mail: sophie.hameau@aphp.fr

ABSTRACT

BACKGROUND: Fatigue is a common problem in patients with multiple sclerosis; however, the impact of neuromuscular and perceived fatigue on locomotor performance is currently unknown in these patients.

AIM: The aim of this study was: 1) to determine the relationship between perceived and neuromuscular fatigue and locomotor performance in patients with multiple sclerosis; 2) to determine if neuromuscular and perceived fatigue depend on the severity of the pathology defined by the Expanded disability status scale score (EDSS).

DESIGN: Observational study.

SETTING: Outpatients from a hospital rehabilitation department.

POPULATION: Thirty patients with multiple sclerosis underwent clinical (spasticity, strength, perceived fatigue and locomotor performance) and isokinetic evaluations (peak torque of knee flexor and extensor muscles and neuromuscular fatigue of knee extensor muscles).

METHODS: The main outcome measures are perceived and neuromuscular fatigue and locomotor performance. Secondary outcomes were strength of the weakest limb and peak isometric torque of knee flexor and extensor muscles, spasticity, EDSS.

RESULTS: There were no significant correlations between perceived or neuromuscular fatigue and locomotor performance. Locomotor performance was correlated with EDSS, spasticity, strength of the weakest limb and peak isometric torque of knee flexor and extensor muscles. Eighty-three percent of the variance of the 6MWT could be explained by EDSS score, strength of the weakest limb (MRCsum), torque produced during the last five contractions of the fatigue protocol and peak isometric torque of knee flexor muscles. Patients with moderate disability (EDSS Score 4-6) had greater levels of neuromuscular fatigue than patients with mild disability (<4).

CONCLUSIONS: Although fatigue is a disabling symptom of multiple sclerosis, and neuromuscular fatigue was found to be higher in more disabled patients, locomotor performance was correlated with strength and spasticity but not with fatigue.

CLINICAL REHABILITATION IMPACT: Nevertheless, fatigue was related to 6MWT performance since torque produced during the last five contractions of the fatigue protocol was one of the factors which explained performance.

(Cite this article as: Hameau S, Zory R, Latrille C, Roche N, Bensmail D. Fatigue and locomotor performance: relationship between neuromuscular and perceived fatigue and locomotor performance in patients with multiple sclerosis. European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine 2016; _____)

Key words: Muscle fatigue - Muscle strength - Walking - Multiple sclerosis.

Multiple sclerosis (MS) is the most common cause of non-traumatic neurological disability in young adults, affecting individuals aged from 20 to 50 years.¹ In Europe, the prevalence of MS is 83 per 100,000 inhabitants.² Altered neuronal conduction causes muscle

weakness and frequently also spasticity, ataxia, sensory disorders, poor balance, abnormal gait mechanics, fatigue and cognitive dysfunction.³ Locomotor performance becomes progressively reduced, affecting quality of life and social participation. Some studies have

determined factors which are related to locomotor performance and could be improved with exercise training,⁴⁻⁶ such as lower limb muscle strength.⁴ However, another study showed that performance on the 6 Minute Walk Test (6MWT) is mainly related to the oxidative capacity of muscles and not to maximal strength of the knee flexor and extensor muscles.⁶ These contrasting findings are important since they indicate the factors which should be targeted by rehabilitation to enhance locomotor performance. Surprisingly, none of these studies have considered the phenomenon of fatigue which is one of the most limiting symptoms for patients with MS (pwMS).⁷

It has been reported that 60-70% of pwMS experience persistent or sporadic fatigue.⁸ Patients describe fatigue as one of their worst symptoms and report that it severely affects daily activities and reduces quality of life.^{7, 9} Fatigue is a complex multidimensional concept involving both neuromuscular fatigue ("an exercise-induced reduction in maximal voluntary muscle force")¹⁰ and perceived fatigue ("the subjective sensation of a lack of physical and/or mental energy which interferes with usual and desired activities").¹¹

It is now clear that pwMS manifest an overall higher level of perceived fatigue (according to the Fatigue Severity Scale [FSS]) than healthy persons.¹² Moreover, neuromuscular fatigue is greater in pwMS than in healthy subjects. For example, during a 45 second maximal contraction of the adductor pollicis muscle, strength declined by 20% in healthy subjects and by 45% in pwMS.¹³ Several studies have suggested that central mechanisms reduce voluntary muscle activation, exacerbating fatigue,¹³⁻¹⁵ however this is still debated. Few studies have investigated the relationship between disability and neuromuscular fatigue in diseases of the central nervous system. In cerebral palsy, patients have been found to have lower levels of neuromuscular fatigue than healthy subjects, with an inverse relationship between the level of disability and the degree of neuromuscular fatigue.¹⁶ Such a relationship has, however, not yet been evaluated in pwMS.

Some data in the literature suggest that perceived fatigue may influence locomotor performance in pwMS. For example, some studies have shown that FSS score is correlated with performance on the 6MWT¹⁴ and is the strongest independent predictive factor of 6MWT performance.¹⁷ In contrast, other studies have only

found associations between the 6MWT and the physical subscale of the Modified fatigue impact scale (MFIS)¹⁸ or have not found any association between the 6MWT performance and perceived fatigue (MFIS).¹⁹ The exact relationship between fatigue and locomotor performance is therefore still under debate. Moreover, some studies have shown that during prolonged activity, locomotor performance declines more rapidly in pwMS than in healthy subjects,²⁰ and walking until exhaustion leads to a degeneration of the gait pattern.²¹ However, very few studies have investigated the influence of the severity of fatigue on locomotor performance using commonly used tests such as the 6MWT, the 10 meter walk test (10MWT), the timed up and go (TUG) test or the stair test (ST). Locomotor performance encompasses many aspects of gait capacity, including the ability to walk safely, the capacity to increase gait speed (10MWT), endurance (6MWT), postural transition capacity (TUG), trajectory planning (TUG) and obstacle crossing (ST), all of which are necessary to carry out daily life activities. A greater understanding of the relationship between fatigue and locomotor performance would help to optimize rehabilitation programs.

The aims of this study were therefore: 1) to determine the relationship between both perceived and neuromuscular fatigue and locomotor performance in pwMS and 2) to determine if the level of fatigue is related to the severity of the pathology (EDSS Score). We hypothesized that locomotor performance (6MWT) would be poorer in patients with higher levels of fatigue and that the level of fatigue in patients with moderate disability would be greater than in patients with mild disability.

Materials and methods

Participants

Thirty pwMS (12 men and 18 women) were included. The inclusion criteria were a diagnosis of MS with an EDSS score ≤ 6 , no relapse within the last three months and no changes in MS-medication within the last 6 months. Patients were subdivided into two groups based on disability status: mild (EDSS ≤ 4) and moderate ($4 \leq \text{EDSS} \leq 6$).²² This scale is the "gold standard" for the evaluation of disability in MS and is the most widely used in clinical practice to follow the course of the disease.²³ Patient characteristics are presented in Table I. The study was performed in accordance with the ethical

TABLE I.—*Patient characteristics.*

	Sample	EDSS<4	EDSS≥4
Age (years)	48.06 (9.99)	46.93 (11)	49.2 (8.82)
Gender (M/F)	12/18	7/8	10/5
Height (cm)	169.16 (8.76)	172.13 (9.1)	166.2 (7.57)
Weight (kg)	65.26 (13.62)	68.67 (16.05)	61.87 (10.08)
BMI (kg/m ²)	22.63 (3.20)	22.94 (3.67)	22.34 (2.75)
EDSS	3.75 [3.5;5]	3.5 [2.5;3.5]	5 [4;5.5]**
MS type RR/PP/SP	15/6/9	8/3/4	7/3/5
Disease duration (years)	10.7 (6.82)	7.3 (4.29)	14.1 (7.29)
Professional activity/no	12/18	6/9	6/9
Physiotherapy /no	21 (2x/week) / 9	10/5	11/4

For the demographic characteristics of patients mean (SD) values are presented. For the EDSS score, median values [1st; 3rd quartiles] are presented. BMI: Body Mass Index, EDSS: Expanded Disability Status Scale; F: female; M: male; MS: multiple sclerosis; RR: relapsing–remitting; PP: primary progressive; SP: secondary progressive.

codes of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) and was approved by the local ethics committee (CPP Ile de France XI–St Germain-en-Laye). All patients signed a consent form.

Study design

Patients underwent a clinical assessment including: 1) spasticity of the quadriceps, hamstring and triceps surae muscles (sum of the Modified Ashworth Scale [MAS] scores); 2) strength of the hip flexor, abductor and extensor, knee and ankle flexor and extensor muscles (sum of the Medical Research Council (MRC) scores); and 3) tests of locomotor performance. Only data relating to the strength of the weakest and the most spastic lower limbs are presented because they are limiting factors of performance. Patients then completed two self-report fatigue scales. Finally, an isokinetic assessment was carried out to assess strength of the weakest limb and a fatigue protocol.

Isokinetic assessment

Evaluations of maximal voluntary strength and the fatigue protocol were carried out using a ConTrex-MJ isokinetic dynamometer (ConTrex AG, Dubendorf, Switzerland). The weakest lower limb was tested for each subject. Set-up has been described elsewhere.²⁴ Each subject completed a dynamic warm-up that consisted of concentric sub-maximal contractions of the knee flexor and extensor muscles at 60 °/sec in order to familiarize themselves with the procedure. Maximal voluntary strength was measured during 2 isometric contractions (MVIC) of the knee flexor (MVIC KF) and

extensor (MVIC KE) muscles at 90° of knee flexion (5 seconds). The fatigue protocol consisted of 50 maximal concentric contractions of the knee extensor muscles at 60 °/sec with a passive return to the initial knee position. This protocol has previously been shown to effectively induce fatigue of the knee extensor muscles in patients with neurological pathologies.^{25, 26} Each subject was given verbal encouragement to ensure maximal effort. Gravity correction of the torque values (N.m) was carried out by recording the weight of the lower leg using the ConTrex-MJ software (ConTrex AG, Dubendorf, Switzerland). The peak value of the torque curve was determined as the maximal peak torque for each contraction. For the fatigue protocol, only the constant velocity portion of the torque curve was analyzed. Torque was normalized to the highest value of the 50 contractions in order to obtain the percentage of maximal torque for each contraction. Slope is commonly used as an index of fatigue.²⁷ It was calculated as the rate of decline in normalized peak torque represented by the slope of the linear regression, beginning with the highest value of the first five consecutive contractions and ending with the last five contractions.²⁸ Normalized peak torque was used since the patients had different levels of initial torque. The average maximum peak torque of the first and last five contractions was also calculated.

Questionnaires

Perceived fatigue was assessed using two subjective, self-report, reliable and valid questionnaires for MS: the FSS⁷ and the MFIS.⁹ The nine statements of the FSS are rated from 1 to 7, with higher scores indicating more fatigue.⁷ The MFIS, specifically developed for pwMS,

provides an indication of the fatigue experienced by an individual during the past 4 weeks in three domains: physical, cognitive and psychosocial. Summary scores were calculated as well as the subscale scores for the physical, cognitive and psychosocial domains. The 21 questions are rated on a 5-point scale from 0 to 4, with higher scores indicating more fatigue.⁹

Locomotor performance

Locomotor performance was assessed using 5 different clinical tests, each evaluating a different aspect of locomotor capacity: the 6MWT, the 10MWT (spontaneous and maximal speed), the TUG test and the ST test. The 6MWT has been shown to be a valid and pertinent test for the evaluation of endurance.^{29, 30} Patients were instructed to walk as many lengths as possible of a 50 meter-long corridor in 6 minutes.³⁰ To assess gait velocity, the 10MWT was performed at both spontaneous and maximal speeds (respectively 10MWT_{ss} or 10MWT_{ms}) over a 14-meter walkway and the time taken to cross the middle 10 meters of the walkway was recorded.³¹ The TUG test was used to evaluate postural transition capacity and trajectory planning. Patients were asked to rise from a chair, walk 3 meters, turn around and return to sit as quickly as possible.³² For the ST, participants were instructed to ascend and descend 10 stairs as quickly as possible, under close supervision, using the hand rail.³¹ The time to ascend and descend was summed.

Statistical analysis

Continuous variables were expressed as means and standard deviations (SD) and discrete variables (EDSS, MAS sum, MRC sum, FSS and MFIS score) were expressed as medians [1st; 3rd quartiles]. Normal distribution and homogeneity of the parameters were verified using the Kolmogorov Smirnov Test. Data for the 10MWT_{ss} and 10MWT_{ms} were not normally distributed and nonparametric statistical techniques were applied. Data for all the other variables were normally distributed and parametric statistical tests were used. The 2 subgroups (EDSS<4 and 4-6) were compared using independent-samples t-tests for normally distributed variables and the Mann-Whitney U Test for the other variables (not normally distributed and discrete variables). Spearman correlation coefficients were calculated to

examine the relationship between locomotor capacity and fatigue (FSS, MFIS, and Fatigue Index), strength, spasticity and EDSS and were interpreted according to Domholdt's recommendations. To identify the variables which were the most related to locomotor performance, a stepwise multiple regression analysis with forward selection was used. The number of variables included in the stepwise analysis has to be small compared to the number of subjects.³³ Only variables that were the most strongly correlated with locomotor performance were entered in the stepwise model. Dependent variables were the walking tests (6MWT, 10MWT_{ss}, 10MWT_{ms}, TUG, ST). Independent variables were EDSS, MVIC KE, MVIC KF, torque produced during the last five contractions of the fatigue protocol, spasticity and strength (MRC sum of the weakest limb). The level of statistical significance was set at $P<0.05$.

Results

Clinical characteristics and outcome measures of the whole group and both subgroups are presented in Table II. There were no significant differences in age, height and weight between subgroups (mild EDSS<4 and moderate EDSS≥4). Three patients did not complete the FSS and MFIS questionnaires. The median FSS score was 5.55 [3.7; 6.5] and the median MFIS score was 50.^{30, 59} both indicating high levels of fatigue. The Fatigue Index was -0.72 (0.38) N.m/rep. Mean peak torque of the first five contractions was significantly greater than the last five (respectively: 53.81 (19.98) and 36.09 (15.57) N.m, $P<0.001$).

Correlations in the whole group

There was a strong, significant relationship between EDSS score and the 6MWT, 10MWT_{ss}, 10MWT_{ms}, TUG and ST (respectively $r=-0.76$, $P<0.001$; $r=0.71$, $P<0.001$; $r=0.75$, $P<0.001$; $r=0.70$, $P<0.001$ and $r=0.70$, $P<0.001$) (Table III). No significant correlations were found between the MFIS, FSS, mean torque produced during the first five contractions of the fatigue protocol or the Fatigue Index and the 6MWT, 10MWT_{ss}, 10MWT_{ms}, TUG or ST.

Mean torque produced during the last five contractions of the fatigue protocol was correlated with the 6MWT, 10MWT_{ms}, TUG and ST (respectively $r=0.48$,

TABLE II.—*Locomotor and fatigue outcomes in the whole sample and subgroups.*

	Sample	EDSS<4	EDSS≥4	P
EDSS	3.75 [3.5;5]	3.5 [2.5;3.5]	5[4;5.5]	
6MWT (m)	369.43 (135.37)	454.8 (114.81)	284.07 (95.72) **	0.001
10MWT _{ss} (s)	12.22 (5.53)	9.35 (1.89)	15.09 (6.50) *	0.003
10MWT _{ms} (s)	8.90 (4.79)	6.37 (1.73)	11.43 (5.55) **	0.001
TUG (s)	10.03 (4.15)	7.81 (2.54)	12.25 (4.32) **	0.001
ST (s)	17.39 (9.22)	12.59 (3.96)	22.54 (10.53) **	0.001
FSS	5.55 [3.7;6.5]	5.44 [3.6;6.3]	5.6 [4;6.7]	0.75
MFIS Total	50 [30;59]	44 [17;53]	58 [41;66] *	0.040
Fatigue Index (N.m/rep)	-0.72 (0.38)	-0.58 (0.41)	-0.85 (0.31) *	0.026
5 first contractions (N.m)	53.81 (19.98)	53.14 (21.90)	54.48 (20.05)	0.86
5 last contractions (N.m)	36.09 (15.57)	40.54 (17.03)	31.64 (13.04)	0.060
MVIC KE (N.m)	72.18 (26.68)	80.82 (28.65)	63.53 (22.22) *	0.038
MVIC KF (N.m)	38.22 (18.34)	44.13 (18.25)	32.30 (16.99) *	0.038
Spasticity (MAS sum)	2 [1;3]	1.5 [1;2]	2.5 [1;3.5]	0.135
Strength (MRC sum)	24 [21;28]	26 [22;31]	22 [21;25] *	0.046

*0.05, ** 0.001, Mild subgroup *versus* Moderate subgroup, discrete variables were expressed as median values [1st; 3rd quartiles] and continuous variables were expressed as means (SD).

EDSS: Expanded Disability Status Scale; 6MWT: 6-Minute Walk Test; TUG: Timed up and Go; 10MWT_{ss}: 10-Meter Walk Test at spontaneous speed; 10MWT_{ms}: 10-Meter Walk Test at maximal speed; ST: time to ascend and descend stairs; FSS: Fatigue Severity Scale; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; MVIC KE: Maximal voluntary isometric contraction of knee extensors; MVIC KF: Maximal voluntary isometric contraction of knee flexors; MAS: Modified Ashworth Scale and MRC: Medical Research Council.

TABLE III.—*Correlations (Spearman) between fatigue and clinical tests and locomotor performance.*

	6MWT (m)	10MWT _{ss} (s)	10MWT _{ms} (s)	TUG (s)	ST (s)
EDSS	-0.76**	0.71**	0.75**	0.70**	0.70**
FSS	0.13	-0.23	-0.14	-0.21	-0.16
MFIS Total	-0.25	0.20	0.20	0.20	0.12
Fatigue Index (N.m/rep)	0.06	0.003	-0.14	-0.04	0.11
5 first contractions (N.m)	0.21	-0.12	-0.29	-0.28	-0.22
5 last contractions (N.m)	0.48*	-0.34	-0.63**	-0.50*	-0.37*
MVIC KE (N.m)	0.42*	-0.40*	-0.56**	-0.49*	-0.51*
MVIC KF (N.m)	0.41*	-0.38*	-0.46*	-0.34	-0.44*
Spasticity (MAS sum)	-0.40*	0.31	0.36*	0.31	0.40*
Strength (MRC sum)	0.83**	-0.59**	-0.77**	-0.72**	-0.65**

*P<0.05, ** P<0.001.

EDSS: Expanded Disability Status Scale; 6MWT: 6-Minute Walk Test; TUG: Timed up and Go; 10MWT_{ss}: 10-Meter Walk Test at spontaneous speed; 10MWT_{ms}: 10-Meter Walk Test at maximal speed; ST: time to ascend and descend stairs; FSS: Fatigue Severity Scale; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale; MVIC KE: Maximal voluntary isometric contraction of knee extensors; MVIC KF: Maximal voluntary isometric contraction of knee flexors; MAS: Modified Ashworth Scale and MRC: Medical Research Council.

$P=0.007$; $r=-0.63$, $P<0.001$; $r=-0.50$, $P=0.004$ and $r=-0.37$, $P=0.049$) but not with the 10MWT_{ss}. MRC sum and peak isometric knee flexion and extension torque were correlated with the 6MWT (respectively $r=0.83$, $P<0.001$; $r=0.41$, $P=0.025$; $r=0.42$, $P=0.020$), 10MWT_{ss} (respectively $r=-0.59$, $P<0.001$; $r=-0.38$, $P=0.038$; $r=-0.40$, $P=0.028$), 10MWT_{ms} (respectively $r=-0.77$, $P<0.001$; $r=-0.46$, $P=0.010$; $r=-0.56$, $P=0.001$), and ST (respectively $r=-0.65$, $P<0.001$; $r=-0.44$, $P=0.016$; $r=-0.51$, $P=0.005$). MRC sum and peak isometric knee extension torque were correlated with the TUG (respectively $r=-0.72$, $P<0.001$; $r=-0.49$, $P=0.006$).

There was a significant correlation between spasticity score and the 6MWT, 10MWT_{ms} and ST (respectively: $r=-0.40$, $P=0.027$; $r=0.36$, $P=0.047$ and $r=0.40$, $P=0.03$).

Stepwise regression in the whole group

The stepwise multiple linear regression analysis for the 6MWT performance showed that EDSS score, strength of the weakest limb (MRCsum), torque of knee extensor muscles produced during the last five contractions of the fatigue protocol and peak isometric torque of knee flexor muscles explained 83% of the variance. EDSS

Score and strength of the weakest limb were selected for all tests of locomotor performance, explaining 68 % of the variance of the 10MWT_{ms}, 65 % of the variance of the TUG, and 61% of the variance of the ST, except for 10MWT_{ss} for which EDSS score explained 60% of the variance: 6MWT=253-60.5 EDSS+14Strength +2 (torque last five contractions) +1.5 MVIC KF; 10MWT_{ms}=7.4+2.1 EDSS -0.3 Strength; TUG=10.4+1.8 EDSS -0.3 Strength; ST=15.3+4.6 EDSS -0.65 Strength; 10MWT_{ss}=6.9+2.78 EDSS.

Comparison between subgroups with mild and moderate disability

The scores of the MFIS, but not the FSS differed significantly between the subgroups ($P=0.040$). The Fatigue Index was -0.58 (0.41) for the mild subgroup and -0.85 (0.31) N.m/rep for the moderate subgroup. Values of the Fatigue Index were significantly higher in the moderate group ($P<0.05$). Patients in the moderate group walked less far during the 6MWT and took more time to perform the 10MWT_{ss}, 10MWT_{ms}, TUG and ST than patients in the mild group (Table II). MRC score sum and peak isometric knee flexion and extension torque were significantly lower in the moderate group ($P<0.05$). No significant correlation was found between the MFIS and FSS or the Fatigue Index and the 6MWT, 10MWT_{ss}, 10MWT_{ms}, TUG and ST in either subgroup.

Discussion

The aims of this study were: 1) to determine the relationship between both perceived and neuromuscular fatigue and locomotor performance in pwMS; and 2) to determine if the level of fatigue is related to the severity of the pathology. The results showed that there was no relationship between locomotor performance and neuromuscular or perceived fatigue. Both perceived and neuromuscular fatigues were, however, greater in the subgroup with moderate disability than the subgroup with mild disability.

The lack of relationship between perceived fatigue and locomotor performance confirms some previous studies which did not find any association between the 6MWT performance and perceived fatigue measured on the MFIS.^{18, 19} However, these results contrast with two other studies which showed that fatigue (FSS) was cor-

related with 6MWT performance.^{14, 17} These conflicting results could be explained by the lower level of disability of the patients included in these latter studies^{14, 17} (EDSS Score ≤ 3.5 and median patient determined disease steps scale=2).

More surprisingly, locomotor performance was not correlated with neuromuscular fatigue of the knee extensor muscles (Fatigue Index). Data in the literature show that neuromuscular fatigue is greater in pwMS than in healthy subjects^{13, 34} and that large changes in the gait pattern occur in the fatigued state.²¹ It is thus surprising that there was no correlation between the Fatigue Index and locomotor performance, particularly the 6MWT. However, our results confirm those of Broekmans *et al.* (2013) who showed that knee extensor endurance strength (during 20 high velocity contractions) was not significantly related to locomotor performance in a sample of pwMS with a similar level of disability to the patients in the present study (mean EDSS scores respectively 3.6 and 3.9).⁴ Hence, it appears that neuromuscular fatigue is not correlated with 6MWT performance in patients with mild disability. Although neuromuscular fatigue (Torque Fatigue Index) was not correlated with locomotor performance, mean torque of knee extensor muscles in the fatigued state (the last five contraction of the fatigue protocol) was correlated with locomotor performance. This is an interesting result that shows that it is not the decline in torque that limits performance but rather the level of torque produced in the fatigued state.

The results of the present study suggest that strength may be a more pertinent determinant of locomotor performance than fatigue. Indeed, peak isometric knee flexion and extension torque, and MRCsum were correlated with locomotor performance, but not the first five isokinetic contractions of the fatigue protocol as previously reported.⁴ Other studies have also found correlations between peak isometric knee flexion and extension torque of the weakest limb and locomotor performance in pwMS.^{4, 5} However, the sum of the MRC score of key muscles was more strongly correlated with the 6MWT than the MVIC of a single muscle group. This is consistent with previous studies in patients with stroke which showed strong positive correlations between affected lower limb strength and distance covered during the 6MWT³⁵ and ST performance time.³⁶

EDSS score and strength (MRCsum) of the weakest limb were the two factors which were the most predic-

tive of performance in all the locomotor tests (except for 10MWTss). Total lower limb MRC Score was more predictive of locomotor performance than the torque produced by a single muscle group (isokinetic assessment of knee flexors or extensors). Indeed, proximal and distal weakness also affects the swing and stance phases and therefore gait speed and distance covered. Although there was a significant correlation between the 6MWT, 10MWT_{ms}, ST and spasticity, spasticity was not a factor which determined the variance in the 6MWT performance. This may be due to the low level of spasticity of the patients included. It is important to note that 6MWT performance was partly explained by EDSS score, strength (MRCsum), torque of the knee extensor muscles in the fatigued state, and also peak isometric torque of knee flexor muscles. The finding that knee flexor MVIC was predictive of locomotor performance likely relates to the role of the knee flexors during the swing phase. Moreover, this result confirms the present results about the last five contractions of the fatigue protocol. It is not the decline in torque that limits performance but rather the level of torque produced in the fatigued state.

As hypothesized, the Fatigue Index was higher in the more disabled subgroup. The origin of exacerbated fatigue in pwMS is still debated, however, several studies suggest that it results from the reduced voluntary activation of muscles via central mechanisms.^{13, 14} One possible explanation of motor fatigue in pwMS is that demyelination prevents the transmission of trains of high frequency electrical impulses.³⁷ The results of this study do not permit any conclusions regarding these hypotheses and many other mechanisms are reported in literature. Patients with greater levels of disability had greater levels of perceived fatigue according to the MFIS (a measure of the impact of fatigue on daily life) but not the FSS (a measure of fatigue severity). A previous study also showed that patients with milder disability (EDSS≤4) reported significantly less fatigue than those with more severe disability (EDSS≥7).³⁸ The results of the present study suggest that the MFIS, and thus the assessment of the impact of fatigue on patients' lives, is more sensitive than the FSS and can distinguish different levels of fatigue in subgroups with varying severities of disability. Moreover, the FSS is a unidimensional scale which focuses on the physical aspects of fatigue, whilst the MFIS includes physical, cognitive and psychosocial aspects. This may be the

reason for the different results found for these scales in this study.

Limitations of the study

This study has several limitations. Firstly, no electrophysiological evaluations were conducted in order to explore the type of fatigue and to differentiate central and/or peripheral fatigue. Neuromuscular fatigue was also only assessed in one muscle group while other groups are important for locomotion. We chose to focus on the knee extensor muscles because they are particularly active during walking, stair ascent and descent and also in rising from a chair. The patients included had mild to moderate disability. The relationship between neuromuscular fatigue and locomotor performance should also be explored in patients with more severe disability. Clinical tests that provide more information regarding the functional capacity of pwMS could be included. For example, some studies assessed the pacing pattern during the 6MWT, however results are conflicting. Some showed an initial decline in pace, followed by a constant pace during the final 3 or 4 minutes.^{18, 39} Other studies found a decline in pace throughout the test or an acceleration during the final minute, depending on the level of disability,³⁰ and one study failed to find any correlation between neuromuscular fatigue and an ambulatory fatigue index assessed over 500 meters.⁴⁰

Conclusions

The results of this study showed that locomotor performance in pwMS was neither related to neuromuscular fatigue of the quadriceps muscle (torque fatigue index), nor to perceived fatigue. The strongest predictors of locomotor performance were EDSS score and strength of the weakest limb. However, fatigue was also associated with 6MWT performance since torque of knee extensor muscles produced in the fatigued state was also predictive of performance. Moreover, quadriceps fatigue was clearly greater in the subgroup with moderate disability than in the subgroup with mild disability. We found that fatigue increased with increasing disability but that it was not related to locomotor performance assessed with usual clinical tests. Given these results and that 50% of individuals with MS fall in a given year,⁴¹ it may be pertinent to develop a new clinical test to precisely evaluate fatigability and fatigue-related deteriorations in gait in pwMS.

References

1. Sadovnick AD, Ebers GC. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can J Neurol Sci* 1993;20:17-29.
2. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, *et al.* The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006;13:700-22.
3. Motl RW, Pilutti L. The benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2012;8:487-97.
4. Broekmans T, Gijbels D, Eijnde BO, Alders G, Lamers I, Roelants M, *et al.* The relationship between upper leg muscle strength and walking capacity in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:112-9.
5. Thounie P, Lamotte D, Cantalloube S, Faucher M, Amarengo G. Motor determinants of gait in 100 ambulatory patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:485-91.
6. Hansen D, Feys P, Wens I, Eijnde BO. Is walking capacity in subjects with multiple sclerosis primarily related to muscle oxidative capacity or maximal muscle strength? A pilot study. *Mult Scler Int* 2014;759030.
7. Knupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:435-7.
8. Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl A. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14:1338-43.
9. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 1994;18:879-83.
10. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 2001;81:1725-89.
11. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practices. Paralyzed. Washington, DC: 1998.
12. Steens A, de Vries A, Hemmen J, Heersena T, Heerings M, Maurits N, *et al.* Fatigue perceived by multiple sclerosis patients is associated with muscle fatigue. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:48-57.
13. Sheean GL, Murray NM, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ. An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:299-315.
14. Andreassen AK, Jakobsen J, Petersen T, Andersen H. Fatigued patients with multiple sclerosis have impaired central muscle activation. *Mult Scler* 2009;15:818-27.
15. Skurvydas A, Brazaitis M, Andrejeva J, Mickeviciene D, Streckis V. The effect of multiple sclerosis and gender on central and peripheral fatigue during 2-min MVC. *Clin Neurophysiol* 2011;122:767-76.
16. Moreau NG, Li L, Geaghan JP, Damiano DL. Fatigue resistance during a voluntary performance task is associated with lower levels of mobility in cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:2011-6.
17. Motl RW, Balantrapu S, Pilutti L, Dlugonski D, Suh Y, Sandhoff BM, *et al.* Symptomatic correlates of six-minute walk performance in persons with multiple sclerosis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2012;48:1-8.
18. Dalgas U, Kjølhede T, Gijbels D, Romberg A, Santoyo C, De Noordhout BM, *et al.* Aerobic intensity and pacing pattern during the six-minute walk test in patients with multiple sclerosis. *J Rehabil Med* 2014;46:59-66.
19. Chetta A, Rampello A, Marangio E, Merlini S, Dazzi F, Aiello M, *et al.* Cardiorespiratory response to walk in multiple sclerosis patients. *Respir Med* 2004;98:522-9.
20. Phan-Ba R, Calay P, Grodent P, Delrue G, Lommers E, Delvaux V, *et al.* Motor fatigue measurement by distance-induced slow down of walking speed in multiple sclerosis. *PLoS One* 2012;7:e34744.
21. Sehle A, Mündermann A, Starost K, Sailer S, Becher I, Dettmers C, *et al.* Objective assessment of motor fatigue in Multiple Sclerosis using kinematic gait analysis: a pilot study. *J Neuroeng Rehabil* 2011;8:59.
22. Petajan JH, Gappmaier E, White T, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996;39:432-41.
23. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983;33:1444-52.
24. Hameau S, Bensmail D, Robertson J, Boudarham J, Roche N, Zory R. Isokinetic assessment of the effects of botulinum toxin injection on spasticity and voluntary strength in patients with spastic hemiparesis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2014;50:515-23.
25. Moreau N, Li L, Damiano DL. A feasible and reliable muscle fatigue assessment protocol for individuals with cerebral palsy. *Pediatr Phys Ther* 2008;20:59-65.
26. Boudarham J, Roche N, Teixeira M, Hameau S, Robertson J, Bensmail D, *et al.* Relationship between neuromuscular fatigue and spasticity in chronic stroke patients: a pilot study. *J Electromyogr Kinesiol* 2014;24:292-9.
27. Bosquet L, Gouadec K, Berryman N, Duclos C, Greneaux V, Croisier J-L. Physiological Interpretation of the Slope during an Isokinetic Fatigue Test. *Int J Sports Med* 2015.
28. Pincivero DM, Gear WS, Sterner RL. Assessment of the reliability of high-intensity quadriceps femoris muscle fatigue. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:334-8.
29. Baert I, Freeman J, Smedal T, Dalgas U, Romberg A, Kalron A, *et al.* Responsiveness and Clinically Meaningful Improvement, According to Disability Level, of Five Walking Measures After Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A European Multicenter Study. *Neurorehabil Neural Repair* 2014;28:621-31.
30. Goldman MD, Marrie RA, Cohen JA. Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. *Mult Scler* 2008;14:383-90.
31. Wade TD. Measurement in neurological rehabilitation. *Pers. Phys. Disabil. Oxford Uni, Oxford*: 1992. p. 78-9.
32. Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:142-8.
33. Tabachnick B, Fidell L. Using Multivariate Statistics. Sixth edition. Upper Saddle River, NJ, USA: Pearson; 2012.
34. de Haan A, de Ruiter CJ, van Der Woude LH, Jongen PJ. Contractile properties and fatigue of quadriceps muscles in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 2000;23:1534-41.
35. Pradon D, Roche N, Enette L, Zory R. Relationship between lower limb muscle strength and 6-minute walk test performance in stroke patients. *J Rehabil Med* 2013;45:105-8.
36. Bonnyaud C, Zory R, Pradon D, Vuilleme N, Roche N. Clinical and biomechanical factors which predict timed up and down stairs test performance in hemiparetic patients. *Gait Posture* 2013;38:466-70.
37. McDonald WI, Sears TA. The effects of experimental demyelination on conduction in the central nervous system. *Brain* 1970;93:583-98.
38. Amtmann D, Bamer AM, Noonan V, Lang N, Kim J, Cook KF. Comparison of the psychometric properties of two fatigue scales in multiple sclerosis. *Rehabil Psychol* 2012;57:159-66.
39. Gijbels D, Eijnde B, Feys P. Comparison of the 2- and 6-minute walk test in multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2011;17:1269-72.
40. Surakka J, Romberg A, Ruutiainen J, Aunola S, Virtanen A, Karppi S-L, *et al.* Effects of aerobic and strength exercise on motor fatigue in men and women with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2004;18:737-46.
41. Gianfrancesco MA, Triche EW, Fawcett JA, Labas MP, Patterson TS, Lo AC. Speed- and cane-related alterations in gait parameters in individuals with multiple sclerosis. *Gait Posture* 2011;33:140-2.

Conflicts of interest.—The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript.

Acknowledgments.—We thank Johanna Robertson for revising the English of this manuscript.

Article first published online: May 11, 2016. - Manuscript accepted: May 5, 2016. - Manuscript revised: April 15, 2016. - Manuscript received: November 3, 2015.

I. 3. Synthèse

L'objectif de cette étude était de déterminer s'il existe un lien entre la fatigue perçue et la fatigabilité et les performances locomotrices chez des patients atteints de SEP mais également de déterminer si le niveau de fatigabilité est dépendant de la sévérité de la pathologie (score EDSS).

Les résultats de cette étude indiquaient contrairement à notre hypothèse, que les performances locomotrices des patients atteints de SEP n'étaient ni corrélées à la fatigue perçue ni à la fatigabilité musculaire des muscles extenseurs du genou. Les performances locomotrices étaient corrélées au score EDSS, à la spasticité, la force globale des muscles du membre inférieur le plus déficitaire et au pic de couple isométrique des fléchisseurs et des extenseurs du genou. Plus particulièrement pour le test des 6 minutes, 83% de la variance était expliquée par le score EDSS, la force des muscles des membres inférieurs (MRCsomme), le pic de couple développé par les extenseurs du genou lors des cinq dernières contractions du protocole de fatigue (donc en état de fatigue) et le pic de couple isométrique des fléchisseurs du genou. Bien que la fatigabilité des extenseurs du genou (indice de fatigue) n'était pas corrélée aux performances locomotrices, la moyenne du couple de force des cinq dernières contractions du protocole de fatigue donc la force en état de fatigue l'était et expliquait une partie de la variance du test des 6 minutes. Ce résultat était particulièrement intéressant puisque ce n'était pas le déclin du pic de couple mais plutôt le niveau de force développé en situation de fatigue qui limitait les performances locomotrices. En outre, à la fois, la fatigue perçue et la fatigabilité musculaire étaient plus importantes chez les patients avec une atteinte modérée ($4 \leq \text{EDSS} < 6$) par rapport aux patients avec une atteinte légère ($\text{EDSS} < 4$).

L'application clinique directe de cette étude est d'orienter l'entraînement sur un gain de force des fléchisseurs du genou et des extenseurs du genou (en situation de fatigue) du côté le plus déficitaire mais également sur la force globale du membre inférieur le plus déficitaire afin d'envisager des gains au test des 6 minutes.

Il nous a donc semblé intéressant de mener des investigations de la fatigabilité musculaire chez les patients atteints de SEP en comparaison à des sujets sains dans ces conditions expérimentales spécifiques, c'est-à-dire lors de contractions maximales isocinétiques concentriques des muscles extenseurs du genou.

II. ETUDE 2 : FATIGABILITE LORS DE CONTRACTIONS MAXIMALES CONCENTRIQUES CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SEP.

II. 1. Présentation

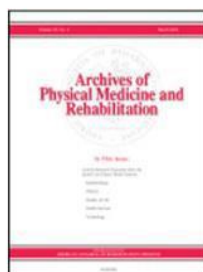
La première étude avait permis de mettre en évidence quels étaient les paramètres cliniques corrélés aux performances locomotrices. En effet, la fatigue et la fatigabilité n'étaient pas corrélées aux performances locomotrices. Il était alors apparu essentiel de comparer les données de fatigabilité des patients atteints de SEP à celles d'une population de sujets sains, dans notre condition expérimentale spécifique, de contractions isocinétiques concentriques. En effet, la fatigabilité des patients atteints de SEP a été presque exclusivement évaluée lors de contraction statique maintenue (Sheean et al., 1997; Skurvydas et al., 2011; Steens et al., 2012). Dans ces conditions expérimentales, les sujets atteints de SEP présentent une fatigabilité musculaire plus importante que les sujets sains (Sheean et al., 1997; Skurvydas et al., 2011; Steens et al., 2012). Or les mécanismes impliqués dans la fatigabilité musculaire dépendent des caractéristiques de la tâche réalisée (Enoka, 1995). Il était donc primordial de se questionner sur la fatigabilité musculaire lors de contractions musculaires maximales concentriques. L'objectif de cette seconde étude était donc de caractériser la fatigabilité des muscles extenseurs du genou ainsi que mettre en évidence ses spécificités chez les patients atteints de SEP par rapport aux sujets sains. Cette comparaison était effectuée lors d'une tâche fatigante de 50 contractions maximales concentriques réalisées sur dynamomètre isocinétique couplée à une analyse électromyographique. Nous avons émis l'hypothèse que les patients SEP étaient plus fatigables que les sujets sains lors d'une tâche fatigante de 50 contractions maximales volontaires isocinétiques concentriques des extenseurs du genou. Cette étude a comparé 38 patients atteints de SEP à 14 sujets sains.

II. 2. L'étude

Fatigabilité lors de contractions maximales concentriques
chez des patients atteints de SEP

Fatigability in patients with multiple sclerosis during maximal concentric
contractions

Hameau S, Bensmail D, Roche N, Zory R.



Article publié dans

Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 2017; 98 : 1339-47.



ORIGINAL RESEARCH

Fatigability in Patients With Multiple Sclerosis During Maximal Concentric Contractions



Sophie Hameau, MSc,^{a,b} Djamel Bensmail, PhD,^{a,b} Nicolas Roche, PhD,^a Raphaël Zory, PhD^c

From the ^aInserm Unit 1179, Team 3: Technology and Innovative Therapies Applied to Neuromuscular Diseases, University of Versailles Saint Quentin en Yvelines, Garches; ^bDepartment of Physical Medicine and Rehabilitation, R. Poincaré Hospital, Garches; and ^cLaboratory of Human Motricity, Education, Sport, and Health (LAMHESS), University of Côte d'Azur, Nice, France.

Abstract

Objective: To compare quadriceps fatigability during maximal concentric contractions in persons with multiple sclerosis (MS) and healthy subjects.

Design: Observational study.

Setting: Hospital rehabilitation department.

Participants: Persons with MS (n=38) and healthy subjects (n=14) were included (N=52). Torque of the knee flexor and extensor muscles and fatigability of the knee extensor muscles were evaluated using an isokinetic device. Surface electromyographic activity of the rectus femoris, vastus lateralis, biceps femoris, and semitendinosus muscles was recorded.

Interventions: None.

Main Outcome Measure: Muscle fatigability (torque fatigue index).

Results: The torque fatigue index was lower in persons with MS than in healthy subjects, but when torque was normalized to maximal isometric peak torque, persons with MS and healthy subjects finished the fatigue protocol at exactly the same level of relative strength (50% of the maximal isometric peak torque). Moreover, the reduction in torque was primarily because of a reduction in neuromuscular efficiency, with no changes of coactivation of antagonist muscles.

Conclusions: Although fatigue is a disabling symptom of MS, persons with MS develop less muscle fatigability than healthy subjects during repeated maximal concentric contractions, but they end up at the same level of relative strength.

Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2017;98:1339-47

© 2017 by the American Congress of Rehabilitation Medicine

Fatigue is a very frequent symptom of multiple sclerosis (MS). Of persons with MS, 60% to 70% reported persistent or sporadic fatigue over a 2-year period.¹ Persons with MS have described fatigue as one of their worst symptoms, severely affecting daily activities and reducing quality of life.^{2,3} Fatigue is a complex, multidimensional concept. Kluger et al proposed to use a unified taxonomy in scientific articles⁴ and proposed to use fatigue for the subjective sensation of a lack of physical and/or mental energy which interferes with usual and desired activities⁵ and fatigability as any contraction-induced reduction in the ability to generate muscle force or a reduction in power output.⁶ It is now clear that persons

with MS manifest an overall higher level of fatigue (according to the Fatigue Severity Scale) than healthy subjects,⁷ but the issue is more complex regarding muscular fatigability. First, abnormally increased muscle fatigability has been reported in persons with MS in many studies. For example, there was a greater decline in strength during a 45-second maximal isometric contraction of the adductor pollicis muscle in patients with MS (45%) than in healthy subjects (20%).⁸ In the same way, the mean fatigue index of the elbow and hip flexor muscles assessed during isometric contractions was significantly higher in persons with MS than healthy subjects (34.2% vs 23.6%, respectively).⁹ On the other hand, a recent study showed that the decline in force and electromyographic signal during maximal voluntary isometric contractions (MVICs) of the first dorsal interosseous muscle did not differ between patients with MS and healthy subjects.¹⁰

Clinical Trial Registration No.: NCT02352194.
Disclosures: none.

0003-9993/17/\$36 - see front matter © 2017 by the American Congress of Rehabilitation Medicine
<http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2016.12.014>

The mechanisms underlying muscle fatigability in MS are also debated. Studies have shown a reduced central activation and neural drive to the muscle,^{8,11} but also lower peripheral fatigue.¹² For example, a study involving 2-minute MVICs showed that in persons with MS there was a significant increase in central fatigue, but peripheral fatigue was also reduced.¹³ Muscle fatigability in MS has mainly been investigated during isometric contractions; however, rehabilitation programs and activities of daily living frequently involve concentric contractions. Isometric contractions are known to elicit central fatigue, whereas concentric contractions elicit peripheral fatigue first.¹⁴ It is therefore necessary to increase the understanding of the physiological process of fatigability during concentric contractions in persons with MS to optimize rehabilitation programs.

The aim of this study was to compare quadriceps muscle fatigability between persons with MS and healthy subjects during maximal concentric contractions. To that end, peak torque and electromyographic activity of the rectus femoris (RF), vastus lateralis (VL), biceps femoris (BF), and semitendinosus (ST) muscles were recorded during a series of maximal concentric contractions. The torque fatigue index calculated during the fatigue protocol was chosen as the primary outcome measure. We hypothesized that persons with MS would develop more fatigability than healthy subjects when performing maximal concentric contractions.

Methods

Participants

A total of 52 subjects, including 38 persons with MS (25 women) and 14 healthy subjects (8 women), were included. Subjects' characteristics are presented in table 1. The inclusion criteria were persons with MS with an Expanded Disability Status Scale score ≤ 6 and no relapse within the last 3 months. This is a pilot study in patients with MS using the torque fatigue index assessed during concentric contractions as the primary outcome measure; therefore, no power analysis was performed to calculate the number of persons with MS. Nevertheless, a power analysis was performed (based on closed concentric protocols in persons with cerebral palsy¹⁵ or healthy subjects,¹⁶ or on isometric fatigability protocol in persons with MS^{8,9}) to determine the number of healthy subjects necessary for an effect size >0.8 . The study was performed in accordance with the ethical codes of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) and was approved by the local ethics committee (CPP Ile de France XI—St Germain-en-Laye). All subjects provided written informed consent.

List of abbreviations:

BF	biceps femoris
MFIS	Modified Fatigue Impact Scale
MS	multiple sclerosis
MVIC	maximal voluntary isometric contraction
NME	neuromuscular efficiency
RF	rectus femoris
RMS	root mean square
ST	semitendinosus
VL	vastus lateralis

Table 1 Characteristics of persons with MS and HS

Characteristic	MS	HS	P
Sex, M/F	13/25	6/8	NS
Age (y)	49.53 $\pm$ 10.36	49.07 $\pm$ 8.57	NS
Weight (kg)	66.42 $\pm$ 13.45	67.86 $\pm$ 16	NS
Height (cm)	168.08 $\pm$ 8.64	167.79 $\pm$ 11.55	NS
EDSS score	4 (3.5–4.5)	NA	
Quadriceps MAS score	0 (0–1)	NA	
Quadriceps MRC score	4 (4–4)	NA	
MFIS	47 (30–57)	NA	
MFIS physical subscale	24 (20–27)	NA	

NOTE. For the demographic characteristics of patients, mean $\pm$ SD values are presented. For the EDSS and MFIS scores, median values (first–third quartiles) are presented. Other values are as otherwise indicated.

Abbreviations: EDSS, Expanded Disability Status Scale; F, female; HS, healthy subjects; M, male; MAS, Modified Ashworth Scale; MRC, Medical Research Council; NA, not applicable; NS, not significant.

Procedure

Experimental setup

Patients completed a self-report fatigue scale (Modified Fatigue Impact Scale [MFIS]). This scale, the short form of the 40-item Fatigue Impact Scale,³ assesses the effect of fatigue on physical, cognitive, and psychosocial aspects of the patient's life. Then subjects were equipped with surface electrodes to record electromyographic activity. Finally, subjects carried out isokinetic assessments before (pre) and immediately after (post) a fatigue protocol targeted at the weakest lower limb for the persons with MS or the nondominant lower limb in the healthy subjects, considered as the weakest lower limb. Because symptoms in MS are very different from one patient to another, and because some patients could be affected only or predominantly on one side, only the weakest leg was investigated. This assessment is now made in clinical routine during a physical medicine and rehabilitation consultation.

Isokinetic evaluation

A ConTrex-MJ isokinetic dynamometer^a was used to record instantaneous isokinetic and isometric torques. The setup has been described elsewhere.¹⁷ Each subject completed a dynamic warm-up that consisted of concentric submaximal contractions of the knee flexor and extensor muscles at 60°/s to familiarize themselves with the procedure. The pre- and posttests consisted of 2 MVICs of the knee extensor and knee flexor muscles (5s) performed at 90° of knee flexion. To calculate the extent of coactivation, 5 concentric maximal voluntary contractions of the knee flexor muscles were also performed at 60°/s during the pretest. The voluntary isokinetic fatigue protocol consisted of 50 maximal concentric contractions of the knee extensor muscles at 60°/s, with a passive return to the initial knee position. This protocol has previously been shown to effectively induce fatigability in the knee extensor muscles in patients with central nervous system diseases.^{18,19} Verbal encouragements were given to the subjects to ensure a maximal effort during each contraction. The posttest evaluation was carried out immediately after the end of the fatigue protocol.

Electromyography

Electromyographic activity of the RF, VL, BF, and ST muscles of the weakest limb of persons with MS and the nondominant limb of

healthy subjects was recorded simultaneously during each isokinetic session. Four bipolar surface electrodes with built-in pre-amplification⁹ were placed directly on the skin, according to Surface Electromyography for the Non-Invasive Assessment of Muscles recommendations.²⁰ Prior to electrode placement, the skin area was shaved, abraded, and cleaned with alcohol to reduce skin impedance and ensure good adhesion of the electrodes. The electromyographic sensors were composed of 2 circular, stainless steel, dry button electrodes with double-differential preamplifiers. The 2 active electrodes measured 12mm in diameter, and the interelectrode distance was 17mm. A ground electrode was placed on the subject's wrist during measurements. All electromyographic signals were sampled at 1000Hz and preamplified at the electrode site with an amplification factor of 20. Before analysis, the raw electromyographic data were band-pass filtered between 3.5 and 350Hz.

Data analysis

Only data (torque and electromyography) in the constant velocity portion of each concentric trial were analyzed. All isokinetic and electromyographic data were exported to text files and processed using custom algorithms developed in MATLAB version 9.0.^c Gravity correction was performed during the trials using ConTrex-MJ software.^a

For the concentric and isometric contractions, maximal peak torque for each contraction was determined by taking the peak value of the torque curve. The best performance was analyzed. Percentage of decrease in torque between maximal isometric peak torque of the knee extensor muscles pre and post fatigue protocol was calculated. The root mean square (RMS) value of the VL, RF, BF, and ST muscles was calculated over a 500-millisecond period around the occurrence of the peak torque (ie, 250ms before and 250ms after).

For the fatigue protocol, peak torque was expressed as (1) raw data (Nm), (2) data normalized to the maximum peak torque value during the first 5 concentric contractions of the fatigue protocol, and (3) data normalized to the maximal isometric peak torque of the knee extensor muscles pre fatigue protocol. The normalization procedure permits removal of the initial level of strength. The average peak torques from the first 5 and from the last 5 repetitions of the fatigue protocol were calculated. The main outcome measure, the torque fatigue index, was calculated as a percent as follows: $100 - (\text{torque final} [\text{mean 5 last repetitions}] / \text{torque initial} [\text{mean 5 first repetitions}] \times 100)$. The torque fatigue index is independent of the normalization procedure. Whatever the normalization procedure, the values of the fatigue index are perfectly similar. RMS values were normalized to the highest value recorded during the 50 concentric contractions for each subject. Neuromuscular efficiency (NME) was calculated for each repetition by dividing the peak torque by the corresponding normalized RMS values for RF and VL.²¹ BF coactivation and ST coactivation during extension contractions were taken as the ratio of the BF and ST electromyographic activity during the concentric extension contractions of the fatigue protocol (60°/s) to the electromyographic activity during the maximal flexion contractions ($[\text{pretest at } 60^\circ/\text{s}] \times 100$). Because of technical problems, coactivation data could only be analyzed for 31 patients. The average peak coactivation and normalized RMS from the first 5 and last 5 repetitions of the fatigue protocol were calculated. The fatigue index was also calculated for RMS, NME, and coactivation.

Statistical analysis

Descriptive data are presented as means and SDs. Kolmogorov-Smirnov tests were conducted before the statistical analysis and confirmed that data were normally distributed. An unpaired Student *t* test compared the main outcome measure, the torque fatigue index between persons with MS and healthy subjects, and the others fatigue indexes (RMS fatigue index, NME fatigue index, and coactivation fatigue index). A repeated-measures analysis of variance with group as the between-subject variable and time as the within-subject variable (MVIC pre fatigue protocol and first 5 concentric contractions of the fatigue protocol/MVIC post fatigue protocol and last 5 concentric contractions of the fatigue protocol) was performed. Tukey honest significant difference post hoc tests were performed on all significant effects. In view of the results of the correlation analysis (data not presented) between strength and fatigability, and to determine the role of strength in fatigability, an analysis of covariance was used to analyze the torque fatigue index with the maximal torque produced during concentric contractions of the fatigue protocol as the covariate. A paired Student *t* test compared percentage of decrease in torque between pre and post isometric contraction in persons with MS and healthy subjects. A Student *t* test was used to compare muscle fatigability in fatigued persons with MS (MFIS score ≥ 38) and nonfatigued persons with MS (MFIS score < 38). The level of statistical significance was set at $P < .05$.

Results

There were no statistical differences between the 2 samples (persons with MS and healthy subjects) for sex, age, weight, or height.

Fatigue indexes

The torque fatigue index was lower in persons with MS than in healthy subjects (33.3 ± 21.1 and 45.6 ± 11.4 , respectively; $P = .042$). The analysis of covariance revealed that maximal torque produced during the fatigue protocol has a tendency of a significant main effect in the analysis of torque fatigue index ($P = .08$). The NME of the VL fatigue index was also significantly lower in persons with MS than in healthy subjects ($P = .049$). There were no differences between persons with MS and healthy subjects for RMS of VL and RF fatigue indexes, NME of the RF fatigue index, and BF coactivation and ST coactivation fatigue indexes (table 2). Muscle fatigability in nonfatigued patients (MFIS score < 38 ; median MFIS, 20 [first–third quartiles, 5–34]; torque fatigue index, 32.9 ± 17.6) was not statistically different from fatigability in fatigued patients (MFIS score ≥ 38 ; median MFIS, 53 [first–third quartiles, 43–84]; torque fatigue index, 33.1 ± 23 ; $P = .97$).

Isometric contractions (pre- and posttests)

The analysis of variance revealed a group effect ($F_{1,50} = 29.27$; $P < .001$ and $F_{1,50} = 21.27$; $P < .001$, respectively) and a fatigue effect ($F_{1,50} = 51.75$; $P < .001$ and $F_{1,50} = 12.87$; $P < .001$, respectively) for the MVIC of the knee extensor and knee flexor muscles (table 3). A group $\times$ fatigue interaction was observed only for MVIC of the knee extensor ($F_{1,50} = 17.95$; $P < .001$). The post hoc analysis revealed (1) torque significantly decreased between pre- and posttests in persons with MS ($P < .05$) and in healthy subjects ($P < .001$) and (2) torque values were lower for the MVIC of the

Table 2 FIs during the fatigue protocol in persons with MS and HS

FIs	Fatigue Protocol		
	MS	HS	P
Torque FI	33.28±20.92	45.61±11.39	.042*
RMS _{norm} of the RF FI	11.17±23.89	11.28±31.52	.99
RMS _{norm} of the VL FI	14.44±22.41	9.25±28.74	.50
NME of the RF FI	22.98±19.55	31.85±24.82	.19
NME of the VL FI	17.64±28.30	35.34±26.94	.049*
RMS _{norm} of the BF FI	8.19±36.41	12.89±40.53	.70
RMS _{norm} of the ST FI	14.67±35.56	13.35±61.09	.93
COACT of the BF FI	8.25±38.37	12.02±40.21	.78
COACT of the ST FI	12.45±35.01	13.35±61.09	.95

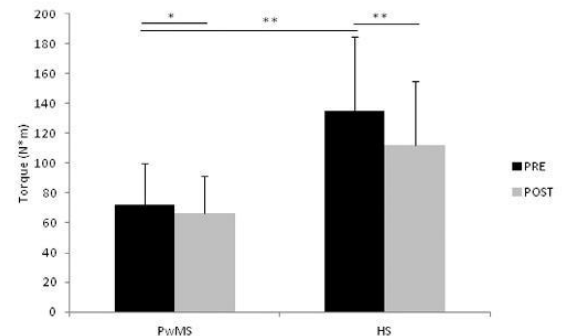
NOTE. Data are presented as mean ± SD.

Abbreviations: COACT, coactivation; FI, fatigue index; HS, healthy subjects; RMS_{norm}, normalized RMS.* $P < .05$.

knee extensor in patients with MS than in healthy subjects ($P < .001$) in pre- and posttest conditions (fig 1). There was a greater percentage decrease in torque during MVIC of the knee extensor at the end of the fatigue protocol in healthy subjects than in persons with MS ($P = .004$). Analysis of the RMS of the VL and RF during MVIC of the knee extensor revealed a group effect ($F_{1,49} = 65.34$; $P < .001$ and $F_{1,49} = 12.72$; $P < .001$, respectively) and a fatigue effect ($F_{1,49} = 10.42$; $P < .01$ and $F_{1,49} = 22.06$; $P < .001$, respectively) but no group × fatigue interaction.

Concentric contractions (first 5 and last 5 contractions of the fatigue protocol)

Analysis of raw data of peak extensor torque during the first 5 and last 5 contractions of the fatigue protocol demonstrated a group

**Fig 1** Torque in pre and post fatigue protocol maximal isometric contractions developed by the knee extensor muscles in persons with MS and HS. Abbreviations: HS, healthy subjects; PwMS, persons with MS. * $P < .05$; ** $P < .01$.

effect ($F_{1,50} = 60.49$; $P < .001$), a fatigue effect ($F_{1,50} = 158.20$; $P < .001$), and group × fatigue interaction ($F_{1,50} = 42.94$; $P < .001$) (table 4). The post hoc analysis revealed (1) there is a significant torque decrease in healthy subjects and persons with MS between the beginning and end of the fatigue protocol ($P < .001$) and (2) knee extensor torque during the first 5 contractions and last 5 contractions was lower in persons with MS than healthy subjects ($P < .001$) (fig 2).

When torque was normalized to peak torque value during the first 5 concentric contractions of the fatigue protocol, the analysis of variance revealed a fatigue effect ($F_{1,50} = 214.45$; $P < .001$) and group × fatigue interaction ($F_{1,50} = 6.02$; $P < .05$). The post hoc analysis revealed there is a significant torque decrease in healthy subjects and persons with MS between the beginning and end of the fatigue protocol ($P < .001$).

When torque was normalized to maximal isometric peak torque pre fatigue protocol, the analysis of variance revealed a fatigue effect ($F_{1,50} = 185.43$; $P < .001$) and group × fatigue interaction ($F_{1,50} = 8.04$; $P < .05$). The post hoc analysis revealed (1) extensor torque (normalized to maximal isometric peak torque pre fatigue protocol) during the first 5 contractions was lower in persons with MS than healthy subjects ($P < .05$) and (2) there is a significant torque decrease in healthy subjects and persons with MS between the beginning and the end of the fatigue protocol ($P < .001$). Extensor torque (normalized to maximal isometric peak torque pre fatigue protocol) during the last 5 contractions of the fatigue protocol was not significantly different between persons with MS and healthy subjects ($P = .99$) (fig 3).

Normalized RMS of the VL and RF muscles during the first 5 contractions and last 5 contractions of the fatigue protocol revealed a group effect ($F_{1,48} = 17.30$; $P < .001$ and $F_{1,47} = 17.05$; $P < .001$, respectively) and a fatigue effect ($F_{1,48} = 12.43$; $P < .001$ and $F_{1,47} = 10.29$; $P < .001$, respectively) but no group × fatigue interaction. NME of the VL and RF showed significant group differences ($F_{1,48} = 27.73$; $P < .001$ and $F_{1,47} = 33.77$; $P < .001$, respectively), a fatigue effect ($F_{1,48} = 49.81$; $P < .001$ and $F_{1,47} = 52.59$; $P < .001$, respectively), and a group × fatigue interaction ($F_{1,48} = 15.41$; $P < .001$ and $F_{1,47} = 10.24$; $P < .01$, respectively). A post hoc analysis revealed an NME decrease in persons with MS (VL: $P < .05$ and RF: $P < .01$) and in healthy subjects (both $P < .001$). Analysis of BF coactivation and ST coactivation showed a group effect. BF coactivation and ST

Table 3 Torque and electromyographic activity during MVIC of the knee extensor and flexor muscles in persons with MS and HS during the pre- and posttest evaluations

MVIC Data		MS	HS
EXT _{MVIC} (Nm)	Pre	72.4±27.3	134.8±49.7*
	Post	66.6±24.9 [†]	112.3±42.4 [‡]
FLEX _{MVIC} (Nm)	Pre	37.7±17.8	64.6±221.9*
	Post	34.4±16.4 [†]	59.5±21.5
RMS of the VL (μV)	Pre	1277.7±188.1	1968.4±453.4 [§]
	Post	1206.8±164.8 [‡]	1898.3±466.2
RMS of the RF (μV)	Pre	877.7±477.4	1510.9±601 [§]
	Post	726.8±457.4 [‡]	1243.8±709.5
RMS of the BF (μV)	Pre	973.9±484.2	1748.6±468.2 [§]
	Post	889.8±500.4 [‡]	2033.6±786.4
RMS of the ST (μV)	Pre	1189.1±578.4	2078.1±395.1 [§]
	Post	1123.2±581.8	2056.2±520.9

NOTE. Data are presented as mean ± SD.

Abbreviations: EXT_{MVIC}, MVIC of the knee extensor muscle; FLEX_{MVIC}, MVIC of the knee flexor muscle; HS, healthy subjects.* $P < .001$ between persons with MS and HS.[†] $P < .05$ between pre- and posttest evaluations.[‡] $P < .001$ between pre- and posttest evaluations.[§] $P < .05$ between persons with MS and HS.

Table 4 Torque, RMS, and NME of knee extensor muscles and coactivation of knee flexor muscles during the first and last 5 repetitions of the fatigue protocol in persons with MS and HS

Fatigue Protocol Data	MS		HS	
	First 5 Repetitions	Last 5 Repetitions	First 5 Repetitions	Last 5 Repetitions
Torque (Nm)	53.4±19.5	34.7±14.9*	123±43.9 [†]	63.5±16.4* [‡]
Torque normalized to peak torque value during first 5 concentric contractions (%)	88.4±7.7	58.1±14.2*	93.2±1.9	50.6±10.5*
Torque normalized to pretest EXT _{MVIC} (%)	77.4±22.9	49.5±14.9*	93.1±16.0 [‡]	50.5±14.3*
RMS _{norm} of the RF (%)	77.2±12.1	66.4±11.0*	90.9±5.2 [‡]	80.5±29.5
RMS _{norm} of the VL (%)	78.7±13.8	65.1±11.5*	90.5±4.3 [‡]	82.1±27
NME of the RF	0.7±0.3	0.5±0.2*	1.4±0.5 [‡]	0.8±0.3*
NME of the VL	0.7±0.3	0.6±0.2*	1.4±0.5 [‡]	0.8±0.3 [§]
COACT of the BF (%)	31.3±18.3	33±20.6	18.7±10.8 [‡]	18.2±6.8
COACT of the ST (%)	20.5±19.4	21.3±18.4	9±3.7 [‡]	9.5±4.9

NOTE. Data are presented as mean ± SD.

Abbreviations: EXT_{MVIC}, MVIC of the knee extensor; HS, healthy subjects; RMS_{norm}, normalized RMS.* $P < .001$ between the first 5 and last 5 repetitions.[†] $P < .001$ for the first 5 repetitions between persons with MS and HS.[‡] $P < 0.05$ for the first 5 repetitions between persons with MS and HS.[§] $P < .05$ between the first 5 and last 5 repetitions.

coactivation were greater in persons with MS than in healthy subjects ($F_{1,41}=5.85$; $P<.05$ and $F_{1,44}=5.27$; $P<.05$, respectively). No effect of fatigue was found.

Discussion

This study compared fatigability of the knee extensor muscles between persons with MS and healthy subjects during repetitive maximal concentric contractions. The major finding was that the fatigability (torque fatigue index) was lower in persons with MS than in healthy subjects, but when the torque was normalized to maximal isometric peak torque of the knee extensor muscles pre fatigue protocol, the 2 groups finished the fatigue protocol at exactly the same level. Moreover, the difference between persons with MS and healthy subjects could be explained by the initial level of torque. Another important finding was that the decrease in torque was caused by a decrease in NME, with no change in the extent of coactivation.

Baseline condition

Both groups were similar in terms of age, sex, height, and weight but not in terms of strength. Knee extensor and knee flexor torque were lower in persons with MS than healthy subjects during both isometric and concentric contractions. Previous studies have also shown that persons with MS have muscle weakness.^{22,23} Peak torque normalized by the maximal isometric peak torque of the knee extensor muscles pre fatigue protocol, during the first 5 concentric contractions, was significantly lower in patients with MS than in healthy subjects. Healthy subjects produced 93% of the MVICs of the knee extensor torque during the first 5 contractions, whereas the persons with MS only produced 77% of the MVICs of the knee extensor torque. This torque impairment between isometric and concentric contractions has been observed in patients with hemiparetic stroke.²⁴ In this study, patients also presented an additional velocity-dependent (0°/s vs 60°/s, respectively) loss of nearly 20% compared with healthy subjects. This phenomenon has been attributed in patients with hemiparetic stroke to the reduced

neural drive to agonists, which results in maximal voluntary effort that is insufficient to fully and effectively activate the muscles during concentric contractions. In the present study, results regarding the RMS of VL and RF during the first 5 contractions may confirm this hypothesis; however, coactivation also seems to play an important role. Indeed, the extent of coactivations of BF and ST was greater in persons with MS than healthy subjects, showing a loss of selective muscle control in patients with MS. This is a common finding in patients with central nervous system lesions and may be caused by a loss of reciprocal inhibition of antagonist muscles during contraction of the agonist muscles.²⁵

Fatigability

According to the definition by Gandevia,⁵ the significant decrease in torque in the posttest evaluation (MVIC) and during the fatigue protocol, confirmed that fatigue had been achieved. The results clearly showed that the relative decrease in torque during repeated

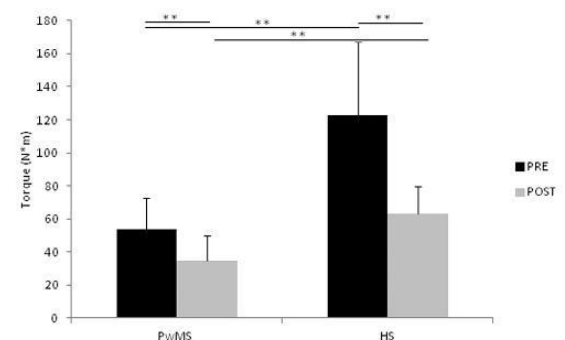


Fig 2 Torque in PRE and POST developed by the knee extensor muscles in persons with MS and HS. Abbreviations: HS, healthy subjects; POST, mean of the last 5 contractions during the fatigue protocol; PRE, mean of the first 5 contractions during the fatigue protocol; PwMS, persons with MS. ** $P < .01$.

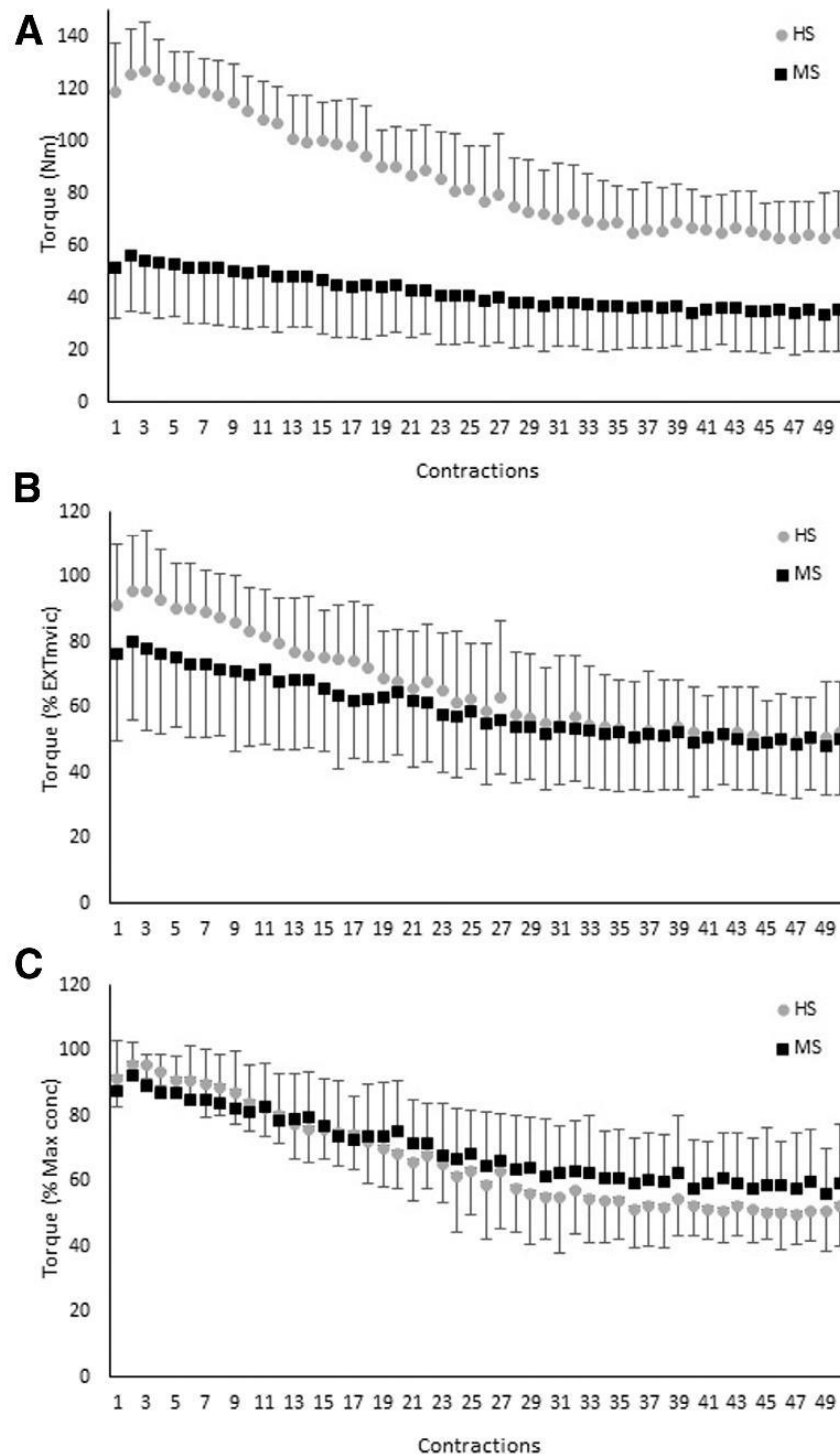


Fig 3 (A) Torque, (B) torque normalized to the maximal isometric peak torque pre fatigue protocol (%EXTmVIC), and (C) torque normalized to the maximal peak torque value during first five concentric contractions of the fatigue protocol (%Max conc), developed by the knee extensor muscles during each contraction of the fatigue protocol in persons with MS and health subjects (HS).

maximal concentric contractions was greater in healthy subjects than in persons with MS. The torque fatigue index and percentage decrease in peak torque during MVIC of the knee extensor between the pre- and posttest evaluations were lower in the MS group than in the healthy subjects group. Although there was no significant difference between persons with MS and healthy subjects concerning the last 5 contractions when torque was normalized by the maximal concentric torque, the torque fatigue index showed that patients with MS have less fatigability than healthy subjects. Indeed, fatigability is a reduction in the ability to generate muscle force; therefore, fatigability depends on torque produced at the beginning and end of the fatigue protocol. Therefore, to evaluate fatigability, we need to use parameters that take into account the beginning and end of the session (eg, torque fatigue index) and not just one of them. In conclusion, persons with MS have less fatigability than healthy subjects.

Several hypotheses may explain the results of this study. Indeed, maximal torque produced during the fatigue protocol appeared to have a tendency of a significant main effect on fatigability assessed with the torque fatigue index. Therefore, initial maximal strength seems to be an explanatory factor of differences between persons with MS and healthy subjects, and fatigability could depend on initial maximal torque. In others studies, patients with MS had a similar level of strength as the healthy subjects,^{8,10,26} but weakness is one of the symptoms in MS, which is why we have not paired subjects according to strength because it is an important symptom and we have to consider it. However, this result confirms previous studies performed with healthy subjects. Indeed, previous studies using concentric contractions showed a relation between rate of fatigability in healthy subjects and initial torque, and stronger subjects may be more fatigable than weaker.^{27,28}

Moreover, fiber type distribution also influences fatigability. Muscles with a predominance of type II fibers have a greater decrease in maximal concentric contractions peak torque during fatigue protocol.²⁹ Hence the lower muscle fatigability of persons with MS observed might result from a different fiber type distribution. However, although results on muscle fiber distributions in MS are inconsistent, they suggest a tendency of a higher proportion of fast twitch fibers (type IIa)³⁰ or no major differences in muscle fiber distribution between persons with MS and healthy subjects.³¹ It is therefore on the one hand difficult to conclude about the fiber type distribution involved in our results; however, on the other hand, regarding the results in the literature, the types of fibers implicated seem not to play a key role in explaining our results.

The result of this study contrast with the results of other studies on muscle fatigability in MS, which showed that persons with MS had higher levels of muscle fatigability than healthy subjects.^{8,9} First, this difference could be explained by the fact that previous studies involved sustained isometric contractions. The results of the present study may be explained by the type of contractions being performed. Indeed, the dominant mechanism of fatigability is task dependent.³² There is no single cause of fatigability. The degree of peripheral (at the muscle) and central alterations (failure of the central nervous system to adequately drive motoneurons) depends on the characteristics of the task.⁵ During concentric contractions, the amount of peripheral fatigue is even larger than the amount of central fatigue. During isometric contractions, the amount of central fatigue is even larger than the amount of peripheral fatigue.¹⁴ These different causes of fatigability have been confirmed in healthy subjects using a protocol which induced

similar reductions in torque with isometric and concentric contractions.³³ Moreover, with a similar fatigue protocol of maximal concentric contractions, a lower fatigability of persons with cerebral palsy than healthy subjects has also been reported.¹⁵ In persons with MS, a study involving 2-minute isometric maximal voluntary contractions showed that in persons with MS, there is a significant increase in central fatigue, but peripheral fatigue is actually reduced compared with healthy subjects.¹³ It is not known if a similar phenomenon occurs with maximal concentric contractions. However, because persons with MS present low peak torque (normalized by the maximal isometric peak torque pre fatigue protocol) during the first 5 concentric contractions, and the reduction of NME was greater in healthy subjects, persons with MS may develop lower peripheral fatigue.¹³ A decrease in NME after a fatigue task indicates that peripheral fatigue, rather than central fatigue, has occurred.^{21,34} Finally, in the present study, the level of electromyographic activity of the RF and VL muscles during the fatigue protocol only decreased in persons with MS. However, we did not normalize data with the M wave; therefore, the results need to be interpreted with caution and do not reflect central adaptations. Hence, the lower muscle fatigability of persons with MS observed in this study might be caused by the use of concentric contractions. Finally, there is no significant difference in muscle fatigability between fatigued and nonfatigued patients, which is in agreement with previous studies.^{26,35}

Persons with MS experienced lower relative decrease in torque during repeated maximal concentric contractions than healthy subjects, but when data were normalized to maximal isometric peak torque, healthy subjects and persons with MS have exactly the same end-test torque (50% of the maximal isometric peak torque pre fatigue protocol). The normalization procedure had no effect on the torque fatigue index because it is a percentage of decrease between the first 5 contractions and last 5 contractions, but normalization permits highlighting of the presence of a critical torque. Several studies have hypothesized the existence of a critical torque during maximal contraction, above which rapid fatigue will occur and below which the exercise can be maintained for an extended period.³⁶ The similar end-test torque (normalized to maximal isometric peak torque of the knee extensor muscles pre fatigue protocol) for the 2 groups, and the shape of the relation contraction/torque for both groups (see fig 3), suggest that healthy subjects and persons with MS presented a similar critical torque during maximal concentric contractions. Hence, the lower relative decrease in torque during repeated maximal concentric contractions may be because persons with MS start the fatigue protocol with a lower torque (normalized to maximal isometric peak torque of the knee extensor muscles pre fatigue protocol) than healthy subjects and finished the session at the same critical torque.

Study limitations

No electrophysiological evaluations were conducted to specifically explore the type of fatigue and to differentiate central and peripheral fatigue. Moreover, it would be interesting to compare muscle fatigability during isometric and concentric contractions in persons with MS. This study focused on the lower limb and patients with mild or moderate disability, and these results should be confirmed in the upper limb and in patients with severe disability. The female to male ratio does not differ significantly, but there is an absolute difference in repartition between the 2 groups. Some studies have shown that women are less fatigable than men during submaximal contractions,³⁷ and particularly during electrically

evoked isometric contractions,³⁸ but during maximal contractions, no differences between sex were reported in several studies both during contractions at 80% of maximal contractions³⁹ or maximal contractions.^{40,41}

Conclusions

This study showed that persons with MS have a lower relative decrease in torque during repeated maximal concentric contractions than healthy subjects, reflecting lower fatigability. The difference between persons with MS and healthy subjects could be explained by the initial level of torque. When data were normalized to maximal isometric peak torque, healthy subjects and persons with MS have exactly the same end-test torque (approximately 50% of the maximal isometric peak torque pre fatigue protocol), which shows the presence of a critical torque. Torque decreased in both groups because of a decrease in NME.

Suppliers

- a. ConTrex AG.
- b. SX230 Active EMG Sensor; Biometrics.
- c. MATLAB version 9.0; MathWorks.

Keywords

Electromyography; Muscle fatigue; Muscle strength; Quadriceps muscle; Rehabilitation

Corresponding author

Sophie Hameau, MSc, Inserm Unit 1179, Team 3; Department of Physical Medicine and Rehabilitation 104 Bd R. Poincaré, 92380 Garches, France. *E-mail address:* sophie.hameau@aphp.fr.

Acknowledgment

We thank Johanna Robertson, PhD, for revision of the English in this manuscript.

References

1. Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl A. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14:1338-43.
2. Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988;45:435-7.
3. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 1994;(18 Suppl 1):S79-83.
4. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 2013;80:409-16.
5. Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America; 1998.
6. Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 2001;81:1725-89.
7. Steens A, de Vries A, Hemmen J, et al. Fatigue perceived by multiple sclerosis patients is associated with muscle fatigue. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:48-57.
8. Sheean GL, Murray NM, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ. An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:299-315.
9. Djaldetti R, Ziv I, Achiron A, Melamed E. Fatigue in multiple sclerosis compared with chronic fatigue syndrome: a quantitative assessment. *Neurology* 1996;46:632-5.
10. Steens A, Heersema DJ, Maurits NM, Renken RJ, Zijdwind I. Mechanisms underlying muscle fatigue differ between multiple sclerosis patients and controls: a combined electrophysiological and neuroimaging study. *Neuroimage* 2012;59:3110-8.
11. Andreassen AK, Jakobsen J, Petersen T, Andersen H. Fatigued patients with multiple sclerosis have impaired central muscle activation. *Mult Scler* 2009;15:818-27.
12. Wolkorte R, Heersema DJ, Zijdwind I. Reduced voluntary activation during brief and sustained contractions of a hand muscle in secondary-progressive multiple sclerosis patients. *Neurorehabil Neural Repair* 2016;30:307-16.
13. Skurvvydas A, Brazaitis M, Andrejeva J, Mickeviciene D, Streckis V. The effect of multiple sclerosis and gender on central and peripheral fatigue during 2-min MVC. *Clin Neurophysiol* 2011;122:767-76.
14. Gandevia SC, Herbert RD, Leeper JB. Voluntary activation of human elbow flexor muscles during maximal concentric contractions. *J Physiol* 1998;512:595-602.
15. Moreau NG, Li L, Geaghan JP, Damiano DL. Fatigue resistance during a voluntary performance task is associated with lower levels of mobility in cerebral palsy. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:2011-6.
16. Pincivero DM, Gandaio CM, Ito Y. Gender-specific knee extensor torque, flexor torque, and muscle fatigue responses during maximal effort contractions. *Eur J Appl Physiol* 2003;89:134-41.
17. Hameau S, Bensmail D, Robertson J, Boudarham J, Roche N, Zory R. Isokinetic assessment of the effects of botulinum toxin injection on spasticity and voluntary strength in patients with spastic hemiparesis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2014;50:515-23.
18. Moreau N, Li L, Damiano DL. A feasible and reliable muscle fatigue assessment protocol for individuals with cerebral palsy. *Pediatr Phys Ther* 2008;20:59-65.
19. Boudarham J, Roche N, Teixeira M, et al. Relationship between neuromuscular fatigue and spasticity in chronic stroke patients: a pilot study. *J Electromyogr Kinesiol* 2014;24:292-9.
20. Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol* 2000;10:361-74.
21. Julienne R, Gauthier A, Davenne D. Fatigue-resistance of the internal rotator muscles in the tennis player's shoulder: isokinetic and electromyographic analysis. *Phys Ther Sport* 2012;13:22-6.
22. Thoumie P, Lamotte D, Cantalloube S, Faucher M, Amarengo G. Motor determinants of gait in 100 ambulatory patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:485-91.
23. Ponichtera A, Rodgers MM, Glaser RM, Mathews TA, Camaione DN. Concentric and eccentric isokinetic lower extremity strength in persons with multiple sclerosis. *J Orthop Sport Phys Ther* 1992;16:114-22.
24. Clark DJ, Condliffe EG, Patten C. Activation impairment alters muscle torque-velocity in the knee extensors of persons with post-stroke hemiparesis. *Clin Neurophysiol* 2006;117:2328-37.
25. Morita H, Crone C, Christenhus D, Petersen NT, Nielsen JB. Modulation of presynaptic inhibition and disynaptic reciprocal Ia inhibition during voluntary movement in spasticity. *Brain* 2001;124:826-37.
26. Iriarte J, de Castro P. Correlation between symptom fatigue and muscular fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 1998;5:579-85.
27. Pincivero DM, Gear WS, Sterner RL. Assessment of the reliability of high-intensity quadriceps femoris muscle fatigue. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:334-8.

28. Bosquet L, Gouadec K, Berryman N, Duclos C, Gremeaux V, Croisier JL. Physiological interpretation of the slope during an isokinetic fatigue test. *Int J Sports Med* 2015;36:680-3.
29. Hamada T, Sale DG, MacDougall JD, Tamopolsky MA. Interaction of fibre type, potentiation and fatigue in human knee extensor muscles. *Acta Physiol Scand* 2003;178:165-73.
30. Wens I, Dalgas U, Vandenabeele F, Krekels M, Grevendonk L, Eijnde BO. Multiple sclerosis affects skeletal muscle characteristics. *PLoS One* 2014;9:e108158.
31. Carroll CC, Gallagher PM, Seidle ME, Trappe SW. Skeletal muscle characteristics of people with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:224-9.
32. Enoka RM. Mechanisms of muscle fatigue: central factors and task dependency. *J Electromyogr Kinesiol* 1995;5:141-9.
33. Babault N, Desbrosses K, Fabre MS, Michaut A, Pousson M. Neuromuscular fatigue development during maximal concentric and isometric knee extensions. *J Appl Physiol* 2006;100:780-5.
34. Pasquet B, Carpentier A, Duchateau J, Hainaut K. Muscle fatigue during concentric and eccentric contractions. *Muscle Nerve* 2000;23:1727-35.
35. Surakka J, Romberg A, Ruutiainen J, Virtanen A, Aunola S, Mäntä K. Assessment of muscle strength and motor fatigue with a knee dynamometer in subjects with multiple sclerosis: a new fatigue index. *Clin Rehabil* 2004;18:652-9.
36. Burnley M. Estimation of critical torque using intermittent isometric maximal voluntary contractions of the quadriceps in humans. *J Appl Physiol* 2009;106:975-83.
37. Clark BC, Collier SR, Manini TM, Ploutz-Snyder LL. Sex differences in muscle fatigability and activation patterns of the human quadriceps femoris. *Eur J Appl Physiol* 2005;94:196-206.
38. Wüst RC, Morse CI, de Haan A, Jones DA, Degens H. Sex differences in contractile properties and fatigue resistance of human skeletal muscle. *Exp Physiol* 2008;93:843-50.
39. Maughan RJ, Harmon M, Leiper JB, Sale D, Delman A. Endurance capacity of untrained males and females in isometric and dynamic muscular contractions. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1986;55:395-400.
40. Laforest S, St-Pierre DM, Cyr J, Gayton D. Effects of age and regular exercise on muscle strength and endurance. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1990;60:104-11.
41. Ditor DS, Hicks AL. The effect of age and gender on the relative fatigability of the human adductor pollicis muscle. *Can J Physiol Pharmacol* 2000;78:781-90.

II. 3. Synthèse

L'objectif de cette étude était de comparer la fatigabilité des patients atteints de SEP à celle des sujets sains, lors de contractions maximales concentriques. Dans cette étude, le principal résultat était que les patients atteints de SEP étaient moins fatigables que les sujets sains (indice de fatigue plus faible). Il est toutefois important de noter que la puissance de l'effet est de 0,5 donc un effet moyen. Ce résultat s'expliquerait par le protocole de fatigue réalisé. En effet, les contractions concentriques provoquent en premier lieu une fatigabilité périphérique (Gandevia et al., 1998). De plus, les mécanismes impliqués dans la survenue de la fatigabilité semblent majoritairement être d'origine centrale chez les patients atteints de SEP avec une augmentation de la fatigabilité centrale mais associée à une diminution de la fatigabilité périphérique (Skurvydas et al., 2011). Dans ces conditions expérimentales (contractions maximales isocinétiques concentriques), les patients étaient donc moins fatigables que les sujets sains.

Par ailleurs, lorsque le pic de couple développé à chaque contraction du protocole de fatigue était normalisé par rapport au pic de couple maximal isométrique testé avant le protocole de fatigue, les patients et les sujets sains finissaient le protocole de fatigue avec le même niveau de force relative (50%). Ce résultat semblait être en faveur de la présence d'un seuil critique lors du protocole de fatigue basé sur des contractions maximales isocinétiques concentriques. Chez les patients et les sujets sains, le déclin de force semblait être majoritairement lié à la diminution de l'efficacité neuromusculaire, sans changement des coactivations.

Cette étude avait donc mis en évidence une plus faible fatigabilité des sujets atteints de SEP par rapport aux sujets sains, lors de contractions concentriques. Les applications cliniques de cette étude sont de prioriser d'autres types de contractions musculaires lors de programme de renforcement musculaire puisque les patients atteints de SEP sont moins fatigables que les sujets sains lors de contractions concentriques.

Par ailleurs, suite à ces deux précédentes études, il a semblé intéressant de se questionner sur les adaptations potentielles de la fatigabilité et de la fatigue suite à un programme de rééducation chez les patients atteints de SEP.

III. ETUDE 3 : ADAPTATIONS DE LA FATIGUE ET DE LA FATIGABILITE SUITE A UN PROGRAMME DE REEDUCATION COMBINE COURT ET INTENSIF CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS SEP

III. 1. Présentation

Comme il a été montré dans les précédentes études, la fatigue et la fatigabilité sont des symptômes fréquents chez les patients atteints de SEP, mais la fatigabilité est moins importante chez les sujets atteints de SEP que chez les sujets sains lors de contractions maximales concentriques. De nombreuses thérapeutiques ont été mises en œuvre afin de diminuer la fatigue, avec en particulier la mise en place de programme de rééducation. Les programmes de rééducation combinés comprenant un réentraînement à l'effort associé à un renforcement musculaire ont démontré ces dernières années leur efficacité (Kerling et al., 2015; Wens et al., 2015) et auraient l'avantage d'améliorer à la fois la force et les capacités cardiorespiratoires (Dalgas et al., 2008). Par ailleurs, des programmes courts sont efficaces sur l'amélioration des capacités cardiorespiratoires (Mostert and Kesselring, 2002) cependant leurs effets sur la fatigabilité n'ont pas été évalués. Il s'est donc avéré pertinent d'investiguer les adaptations de la fatigabilité suite à un programme de rééducation combiné, court et intensif. L'objectif de la troisième étude était donc d'explorer les adaptations de la fatigue et de la fatigabilité musculaire suite à un programme de rééducation court, intensif et combiné (comprenant des séances de kinésithérapie ciblées sur l'équilibre et la marche, des séances de réentraînement à l'effort et de renforcement musculaire). Afin d'explorer cette question, les patients ont rempli l'échelle MFIS et ont effectué un protocole de fatigue de 50 contractions maximales concentriques sur dynamomètre isocinétique couplé à une analyse électromyographique des RF, VL, BF et ST avant et après le programme de rééducation. Nous avons émis l'hypothèse d'une diminution de la fatigabilité et de la fatigue suite à un programme combiné court et intensif.

III. 2. L'étude

Adaptations de la fatigue et de la fatigabilité suite à un programme de rééducation combiné, court et intensif chez des patients atteints de SEP

Adaptations of fatigue and fatigability after a short intensive, combined rehabilitation program in patients with multiple sclerosis

Hameau S, Bensmail D, Roche N, Zory R.



Article accepté dans
Journal of Rehabilitation Medicine. 2017 In press.

ORIGINAL REPORT

ADAPTATIONS OF FATIGUE AND FATIGABILITY AFTER A SHORT INTENSIVE, COMBINED REHABILITATION PROGRAM IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Sophie HAMEAU, MSc^{1,2}, Djamel BENSMAIL, MD, PhD^{1,2}, Nicolas ROCHE, MD, PhD¹ and Raphael ZORY, PhD³
 From the ¹Inserm Unit 1179, Team 3: Technology and Innovative Therapies Applied to Neuromuscular Diseases, University of Versailles Saint Quentin en Yvelines, ²Department of Physical Medicine and Rehabilitation, R. Poincaré Hospital (AP-HP), Garches and ³Laboratory LAMHES, University Côte d'Azur, Nice, France

Objective: Fatigue and fatigability are common problems in patients with multiple sclerosis, which might be improved by rehabilitation. The aim of this pilot study was to assess changes in the fatigue and fatigability of knee extensors in patients with multiple sclerosis after a short intensive, combined rehabilitation programme (including physiotherapy primarily focused on gait and balance, endurance and resistance training).

Methods: Twenty-three patients with multiple sclerosis (10 men, 13 women) underwent isokinetic evaluations of fatigability of the knee extensor muscles during concentric contractions and rated a self-reported fatigue scale (Modified Fatigue Impact Scale; MFIS) before and after a rehabilitation programme. Patients performed rehabilitation for 150 min, 4 days per week for 4 weeks, with physiotherapy focused primarily on gait and balance, endurance training and resistance training.

Results: After rehabilitation, perception of fatigue decreased significantly (median MFIS scores [1st; 3rd quartiles], pre: 44 [33; 53] vs post: 33.5 [16; 43]; $p < 0.00025$). Moment fatigue index increased (pre: 37.70 ± 13.40 vs post: 48.10 ± 9.39 ; $p < 0.0125$), but end-test moment did not change. After rehabilitation, strength increased during both isometric and concentric contraction (mean first 5 and mean 50 contractions of the fatigue protocol) ($p < 0.0125$). After rehabilitation, neuromuscular efficiency improved ($p < 0.0125$).

Conclusion: After a short, intensive, combined rehabilitation programme, fatigue decreased but fatigability increased (moment fatigue index). Indeed, fatigability increased because strength in the initial state increased and strength in the fatigued state did not change. Although the rehabilitation programme was designed so that resistance training was carried out after endurance training to specifically train muscles in a fatigued state, no improvements in strength in the fatigued state were measured.

Key words: muscle fatigue; quadriceps muscle; rehabilitation; endurance training; resistance training; isokinetic assessment.

Accepted Aug 14, 2017; Epub ahead of print XX, 2017

J Rehabil Med 2017; 49: 00-00

Correspondence address: Sophie Hameau, Inserm Unit 1179, Team 3; Department of Physical Medicine and Rehabilitation 104 Bd R. Poincaré, FR-92380 Garches, France. E-mail: sophie.hameau@aphp.fr

Patients with multiple sclerosis (pwMS) report that fatigue is one of their worst symptoms, severely affecting daily activities and reducing quality of life (1, 2). Fatigue is defined as “the subjective sensation of a lack of physical and/or mental energy which interferes with usual and desired activities” (3), whereas fatigability is defined as any contraction-induced reduction in the ability to generate maximal muscle force or power output (4, 5). Forty percent of pwMS describe fatigue as their worst symptom (6) and studies have demonstrated that fatigability is greater in pwMS than in healthy subjects (7, 8).

A Cochrane meta-analysis showed that exercise therapy is safe and effective for the treatment of fatigue in pwMS (9). Few studies have investigated the impact of rehabilitation on fatigability in pwMS, and the results are disparate, making it difficult to draw conclusions. For example, fatigability assessed with an index decreased significantly, from 55% to 41%, after an aquatic fitness programme (10), while a combined 6-month rehabilitation programme including endurance and resistance training decreased the fatigability of the knee extensor muscles in women, but not in men (11).

The optimal method to reduce fatigue and fatigability in pwMS has not yet been determined. A Cochrane meta-analysis suggested that endurance training and combined training were more effective than resistance training to reduce fatigue (9). Moreover, studies in patients with other chronic conditions have suggested that combined training reduces fatigability more effectively (12, 13). Nevertheless, there have been few studies of combined programmes in pwMS (14). This approach appears to be pertinent, since it could improve both aerobic capacity and muscle strength (15). Most studies of rehabilitation in pwMS have involved long rehabilitation programmes (several months to one year). However, it is very difficult to implement such long interventions in clinical practice. Short rehabilitation programmes have been shown to effectively increase aerobic capacity (16); however, the impact on fatigability has not yet been assessed. Short, intensive rehabilitation programmes are more realistic in the hospital setting, particularly for patients who are still working. The aim of the present study was to assess adaptations of fatigue and fatigability of knee

extensors after a short intensive, combined rehabilitation programme in pwMS (including physiotherapy primarily focused on gait and balance, endurance and resistance training). To that end, the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) was completed, and peak moment and electromyographic (EMG) activity of the rectus femoris (RF), vastus lateralis (VL), biceps femoris (BF), and semitendinosus (ST) muscles were recorded during 50 maximal concentric contractions, before and after a 4-week rehabilitation programme. We hypothesized that fatigue and fatigability would decrease after the short, intensive, combined rehabilitation programme.

METHODS

Participants

Twenty-three pwMS were enrolled in this study. Inclusion criteria were: a diagnosis of MS with an Expanded Disability Status Scale (EDSS) ≤ 6 ; no relapse within the last 3 months; no changes in MS-medication; and no participation in a rehabilitation programme within the last 6 months. The characteristics of the included pwMS are shown in Table I. This study was performed in accordance with the ethical codes of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) and was approved by the local ethics committee (CPP Ile de France XI–St Germain-en-Laye). All subjects provided written informed consent. Clinical trial registration number: NCT02352194.

Study design

PwMS were assessed before (the week before) and after (the week after) the rehabilitation programme. They completed the MFIS, a measure of the impact of fatigue on daily life. This scale, which is a short form of the 40-item Fatigue Impact Scale (2), assesses the impact of fatigue on physical, cognitive and psychosocial aspects of the patient's life. Higher scores indicate higher levels of fatigue. An isokinetic evaluation of strength and fatigability of the knee extensor muscles of the weakest limb was then carried out. In multiple sclerosis, symptoms such as muscle weakness occur asymmetrically; therefore the investigation was targeted on the weakest limb.

Isokinetic evaluation

Before and after the rehabilitation programme, instantaneous isokinetic moments were recorded using a ConTrex-MJ isokinetic dynamometer (Contrex, CMV AG, Dübendorf, Switzerland). The set-up has been described elsewhere (17). Gravity

correction was performed during the trials using the ConTrex-MJ software (Contrex, CMV AG, Dübendorf, Switzerland). All subjects completed a dynamic warm-up that consisted of concentric sub-maximal contractions of the knee flexor and extensor muscles at 60°/s in order to familiarize themselves with the procedure. Maximal voluntary strength was then measured for 5 s during isometric contractions (ISO) of the knee extensor muscles, with the knee flexed at 90° (EXT_{MVIC}). Next, 5 concentric maximal voluntary contractions of the knee flexor muscles (CONC) were performed at 60°/s in order to calculate the degree of co-activation during the fatigue protocol. The voluntary isokinetic fatigue protocol consisted of 50 maximal concentric contractions of the knee extensor muscles at 60°/s with a passive return to the initial knee position. This protocol has previously been shown to effectively fatigue the knee extensor muscles in patients with neurological diseases (18). After the fatigue protocol, isometric maximal voluntary contractions of the knee extensor muscles (EXT_{MVIC}) were again performed. Verbal encouragement was given to the subjects to ensure that they produced a maximal effort during each contraction.

Electromyographic (EMG) activity of the RF, VL, BF, and ST of the weakest limb were recorded simultaneously during each isokinetic session. Four bipolar surface electrodes with built-in pre-amplification (SX230 Active EMG Sensor, Biometrics, Ladysmith, VA, USA) were placed directly on the skin, according to SENIAM recommendations (19). Prior to electrode placement, the skin area was shaved, abraded and cleaned with alcohol in order to reduce skin impedance and ensure adhesion of the electrodes. The EMG sensors comprised 2 circular, stainless-steel, dry-button electrodes with double-differential preamplifiers. The 2 active electrodes measured 12 mm in diameter and the inter-electrode distance was 17 mm. A ground electrode was placed on the subject's wrist during measurements. All EMG signals were sampled at 1000 Hz and pre-amplified by a factor of 20, at the electrode site. Before analysis, the raw EMG data were band-pass filtered between 3.5 and 350 Hz.

Rehabilitation programme

The short, intensive, combined programme included for each session: (i) 1 h of physiotherapy with exercises focused primarily on gait and balance; (ii) 40 min of endurance training on a cycle ergometer supervised by an exercise specialist; and (iii) 40 min of resistance training on an isokinetic dynamometer supervised by a physiotherapist. This programme was performed 4 times per week (150 min per session) for 4 weeks. The first hour focused mainly on balance and gait training, with lower limb muscle stretching, and strength training with weight-bearing exercises and activities, such as learning to get up from the floor, stand up and sit on a chair. Gait training (15 min) was carried out in 3 conditions that changed at each session: inside, outside and on a treadmill. Balance training (15 min) was adapted to the patient's capacity, in 3 conditions that changed each session: one in the standing position, one in different positions of standing upright, and one with extrinsic destabilization (foam, balls) (all of them with eyes open/closed, variation of the support polygon (tight feet, tandem...) and intrinsic destabilization). Next, subjects performed 30 min of continuous endurance exercise on a cycle ergometer at 60% peak power output (W_{max}) (power output was previously determined during a cardiopulmonary exercise test), with a 5-min warm-up and a 5-min cool-down at 30% of W_{max}, as recommended by Dalgas et al. (15). This intensity was largely used for endurance training and has shown

Table I. Characteristics of the patients with multiple sclerosis

Characteristics	pwMS
Sex, M/F, n	10/13
Age, years, mean (SD)	49.52 (10.73)
Weight, kg, mean (SD)	67.17 (11.15)
Height, cm, mean (SD)	169.61 (8.68)
EDSS, median [1 st ; 3 rd quartiles]	3.5 [3; 4]
Time since diagnosis, years, mean (SD)	9.84 (6.30)
MFIS, median [1 st ; 3 rd quartiles]	44 [33; 53]

SD: standard deviation; pwMS: patients with multiple sclerosis; EDSS: Expanded Disability Status Scale; MFIS: Modified Fatigue Impact Scale.

an increase in power output and maximal aerobic capacity, which prompted us to choose this protocol (16, 20–22). Subsequently, 40 min of resistance training of the knee flexor and extensor muscles of both lower limbs was performed on an isokinetic dynamometer. A warm-up was performed with concentric sub-maximal contractions of the knee flexor and extensor muscles at 60°/s. Then patients executed 6 sets of 6 maximal voluntary contractions of knee flexor and extensor muscles. There was a 2-min rest period between sets. As the resistance training was performed on an isokinetic dynamometer, the resistance was adapted to the moment developed by the patient, so fully adapted to the patient's progression.

Data analysis

The results of the MFIS were expressed as a total score, as well as the score of the physical subscale (9 items). For the concentric trials, only data (moment and EMG in the load range that is the constant velocity portion) were analysed (23). All isokinetic and EMG data were exported to text files and processed using custom algorithms developed in MatLab version 9.0 (The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA). Maximal peak moment for each contraction was determined by the peak value in the moment curve. The best performance was analysed. The percentage decrease in moment between PRE fatigue EXT_{MVIC} and POST fatigue EXT_{MVIC} was calculated. The mean root mean square (RMS) value of the RF, VL, BF and ST muscles (respectively RF_{RMS}, VL_{RMS}, BF_{RMS} and ST_{RMS}) was calculated over a 500-ms period around the occurrence of the peak moment (i.e. 250 ms before and 250 ms after).

For the fatigue protocol, peak moment was: (i) expressed as raw data (N*m); (ii) normalized to the peak moment value of first 5 concentric contractions of the fatigue protocol (normalized moment (%max CONC)); and (iii) normalized to the PRE EXT_{MVIC} (normalized moment (%max ISO)). RMS values were normalized to the highest value recorded during the 50 concentric contractions for each subject (RMS_{norm}). Neuromuscular efficiency (NME) was calculated for each repetition by dividing the peak moment by the corresponding normalized RF and VL RMS values (RF_{NME} and VL_{NME}) (24). BF and ST co-activation (BF_{COACT} and ST_{COACT}) was calculated as the ratio of EMG activity during the maximal extension contraction of the fatigue protocol (60°/s) to the EMG activity during the maximal flexion contraction (PRE test at 60°/s)*100. Mean peak

moments, co-activation and RMSnorm from the first and the last 5 contractions and mean moment of the 50 contractions were calculated. Moment fatigue index was also calculated: Moment FI (%) = 100 – (Moment final [mean 5 last contractions]/Moment initial [mean 5 first contractions]*100). The fatigue index was also calculated for RMS, NME and co-activations.

Statistical analysis

Discrete variables were expressed as median values [1st; 3rd quartiles] and continuous variables were expressed as mean and standard deviation (SD). Shapiro–Wilk tests were conducted before the statistical analysis and showed that the data were not normally distributed. A Friedman's 2-way analysis of variance (ANOVA) was performed. Paired Wilcoxon tests were performed on all significant results. The analysis involved the comparison of results from 4 evaluations (before rehabilitation (PRE and POST fatigue protocol) and after rehabilitation (PRE and POST fatigue protocol) the level of significance $p < 0.05$ was divided by 4 and was set as $p < 0.0125$ for each ANOVA (* $p < 0.0125$; ** $p < 0.00025$).

RESULTS

Strength

Peak moment during EXT_{MVIC} (PRE fatigue) increased significantly after the rehabilitation programme, ($p < 0.0125$, Table II). For the concentric contractions, the mean moment (raw data) during the first 5 contractions and the mean moment during the 50 contractions both increased significantly (both $p < 0.00025$, Fig. 1). Normalized moment during the first 5 contractions (%max ISO), expressed as percentage of PRE EXT_{MVIC}, increased significantly after rehabilitation ($p = 0.007$). RF_{RMS} and VL_{RMS} during the first 5 contractions were not modified after rehabilitation (respectively $p = 0.12$ and $p = 0.049$, Table II). The RF_{NME} and VL_{NME} during the first 5 contractions were both increased after rehabilitation ($p < 0.0125$, Table II).

Table II. Impact of rehabilitation on strength, fatigability, neuromuscular efficiency and co-activation

	Before rehabilitation		After rehabilitation	
	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)	Mean (SD)
Mean moment 50 contractions (N*m)		44.76 (17.73)		53.93 (21.47)**
EXT _{MVIC} (N*m)	PRE fatigue 76.36 (31.91)	POST fatigue 69.68 (27.88) ^a	PRE fatigue 87.54 (32.14)*	POST fatigue 81.75 (29.88)** ^a
% moment decrease EXT _{MVIC}		8.11 (8.91)		6.08 (8.82)
RF _{RMSnorm}	First 5 Contractions 79.08 (10.17)	Last 5 Contractions 69.4 (9.75) ^a	First 5 Contractions 83.24 (8.28)	Last 5 Contractions 63.36 (16.31) ^a
VL _{RMSnorm}	80.34 (10.01)	68.24 (12.66) ^a	85.55 (6.92)	64.46 (14.38) ^b
RF _{NME}	0.73 (0.28)	0.51 (0.21) ^b	0.90 (0.37)*	0.67 (0.35)**
VL _{NME}	0.75 (0.32)	0.54 (0.23) ^b	0.90 (0.37)*	0.65 (0.32) ^{b*}
BF _{COACT}	30.83 (24.25)	29.75 (26.75)	32.17 (25.72)	30.51 (25.78)
ST _{COACT}	16.45 (21.15)	17.76 (21.04)	16.14 (10.91)	18.21 (16.14)

SD: standard deviation; MVIC: maximal voluntary isometric contraction; RMS norm: normalized root mean square; NME: Neuromuscular efficiency; COACT: co-activation; RF: rectus femoris; VL: vastus lateralis; BF: biceps femoris; ST: semitendinosus; FI: Fatigue Index. (* $p < 0.0125$; ** $p < 0.00025$) between before and after rehabilitation; ^a $p < 0.0125$, ^b $p < 0.00025$ between PRE (first 5 contractions) and POST (last 5) fatigue protocol.

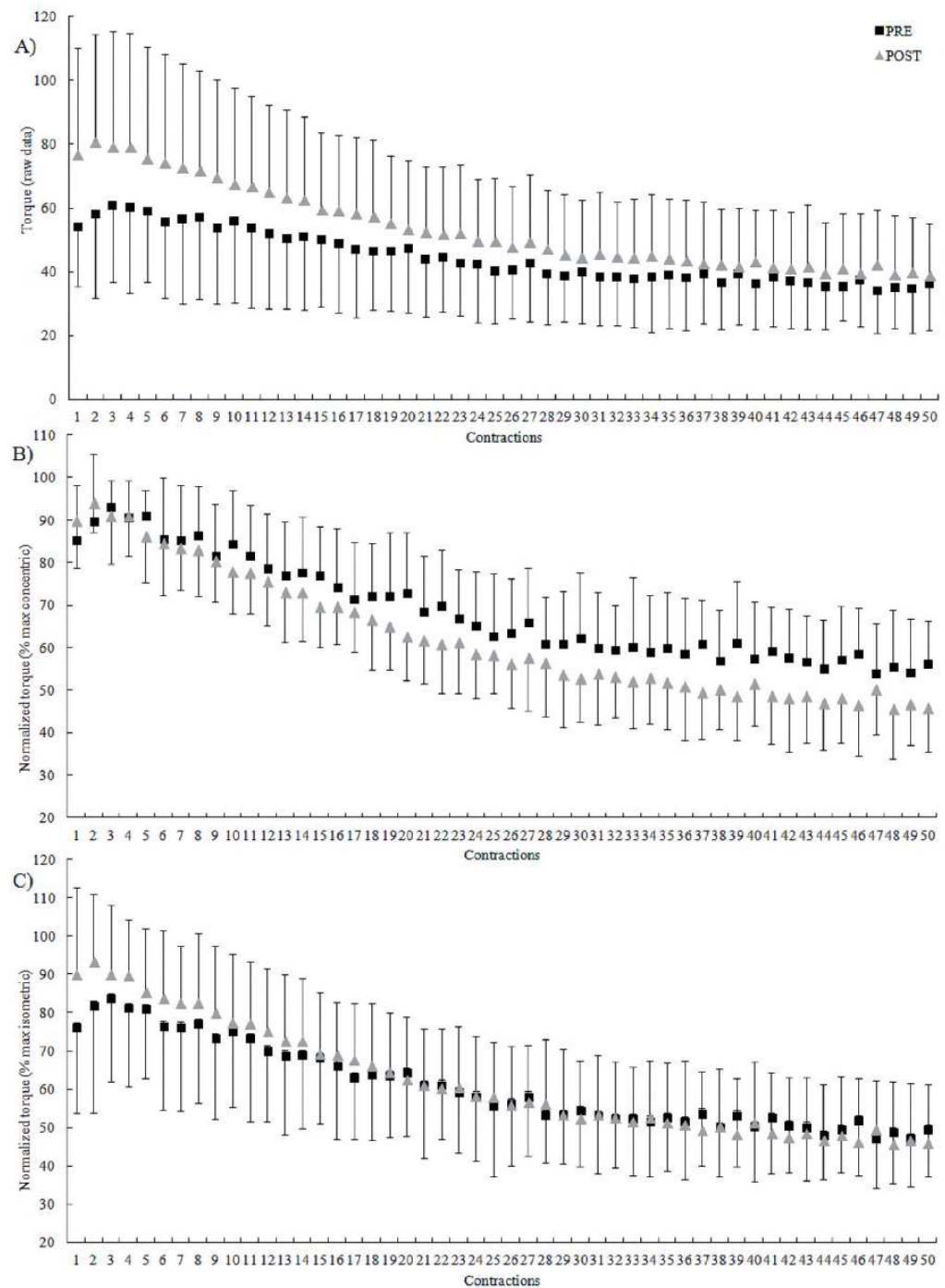


Fig. 1. (A) Moment (raw data), (B) Normalized moment (% max CONC), and (C) normalized moment (% max ISO) developed by the knee extensor muscles during fatigue protocol before and after rehabilitation.

Fatigability

Peak moment during EXT_{MVIC} decreased significantly from PRE to POST fatigue protocol, both before and after rehabilitation (respectively $p=0.001$ and $p=0.005$) (Table II). The percentage decrease from PRE to POST fatigue protocol did not change after rehabilitation ($p=0.28$). Moment fatigue index in men with pwMS was not statistically different from women with pwMS (respectively 39.4 (14.6) and 36.4 (12.8); $p=0.47$). This allows us to pool results for men and women for the statistical analysis. After rehabilitation, the moment fatigue index increased ($p=0.0068$) (Table III). During the concentric contractions, mean moment (raw data) and normalized (%max ISO) of the last 5 contractions did not change after rehabilitation (respectively $p=0.028$ and $p=0.37$). Normalized moment during the last 5 contractions (%max CONC) decreased significantly after rehabilitation ($p=0.008$). Peak extensor moment (raw data) and normalized moment (%max CONC and %max ISO) decreased from the first 5 to the last 5 contractions of the fatigue protocol, both before and after rehabilitation ($p=0.0002$) (Fig. 1).

The RF_{NME} and VL_{NME} during the last 5 contractions both increased after rehabilitation ($p<0.0125$). $RF_{RMSnorm}$, $VL_{RMSnorm}$, RF_{NME} and VL_{NME} fatigue indexes were not modified after rehabilitation (respectively $p=0.017$, $p=0.058$, $p=0.76$ and $p=0.71$). $RF_{RMSnorm}$, $VL_{RMSnorm}$ decreased significantly during the fatigue protocol both before and after rehabilitation (respectively $p=0.006$; $p=0.001$; $p=0.0087$; $p=0.00028$). RF_{NME} and VL_{NME} decreased significantly during the fatigue protocol both before ($p=0.00008$ and $p=0.00006$) and after rehabilitation ($p=0.001$ and $p=0.0009$). BF_{COACT} and ST_{COACT} did not change during the fatigue protocol.

Fatigue

The median MIFS fatigue score decreased significantly after rehabilitation (44 [33; 53]; 33.5 [16; 43]; $p<0.00025$). The median scores of the physical domains of the MFIS also decreased significantly (25 [22; 28]; 17 [12; 23]; $p<0.00025$).

Table III. Fatigue indexes before and after rehabilitation

	Before rehabilitation Mean (SD)	After rehabilitation Mean (SD)
Moment FI	37.70 (13.40)	48.10 (9.39)*
$RF_{RMSnorm}$ FI	10.99 (16.30)	22.95 (23.54)
$VL_{RMSnorm}$ FI	13.72 (18.68)	24.20 (19.08)
RF_{NME} FI	29.94 (11.31)	26.25 (22.66)
VL_{NME} FI	27.38 (13.80)	28.68 (15.18)

SD: standard deviation; FI: Fatigue Index; NME: neuromuscular efficiency, RMS norm: normalized root mean square.

DISCUSSION

These results show that a short, intensive, combined 4-week rehabilitation programme involving physiotherapy primarily focused on gait and balance, endurance and resistance training, increased both strength and neuromuscular efficiency. Contrary to our hypothesis, fatigability was not improved after the rehabilitation. Fatigability increased because moment increased at the beginning of the fatigue protocol (non-fatigued state), but there was no change in the moment produced at the end (fatigued state). As we hypothesized, perception of fatigue (MFIS score) decreased significantly.

Strength, neuromuscular efficiency and co-activations

After the short, intensive, combined rehabilitation programme, knee extensor muscle moment and NME of RF and VL improved, with no change in co-activations. This improvement in strength (17% for MVIC) was similar to that found in previous studies involving longer rehabilitation programmes for pwMS (25–27). This confirms that an intensive, short rehabilitation programme of 4 weeks' duration can significantly improve voluntary muscle strength. Moreover, normalized moment (% max ISO) during the first 5 concentric contractions was significantly increased after rehabilitation. Before rehabilitation, pwMS produced only 81% of the EXT_{MVIC} moment during the first 5 concentric contractions. This is lower than that reported in healthy subjects ($\approx 90\%$) (28). This exaggerated decline in normalized moment between isometric and concentric contractions ($60^\circ/s$), has also been found in patients with hemiparesis. It has been attributed to a reduction in neural drive, resulting in insufficient activation of agonist muscles during concentric contractions (29). The discrepancy between isometric ($0^\circ/s$) and concentric contractions ($60^\circ/s$) could also be explained by the selective non-use of fast twitch fibres, and overuse of slow twitch muscle fibres in upper neurone lesions (30). After the rehabilitation, the pwMS produced 90% of their EXT_{MVIC} moment, which is close to values reported in healthy subjects. If the increase in strength was due to a learning effect, it would be observed at the beginning and end of the fatigue protocol, but the increase in strength was present only at the beginning of the fatigue protocol, thus it appears to be due to adaptations of the rehabilitation programme. This improvement was not related to changes in co-activation, but appeared to be the result of increased NME without changes in RMS. NME is the ability to generate force

with the same level of muscle activation (RMS) (31). These results are important because activities of daily living frequently involve concentric contractions at low velocities, such as rising from a chair or walking upstairs. In conclusion, the short, intensive rehabilitation programme increased the strength of the knee extensor muscles, with an increase in the value of the moment-velocity relationship (%max ISO).

Fatigability

According to Gandevia's definition (4), the significant decrease in moment during the fatigue protocols, and between the PRE and POST isometric contractions, confirmed that fatigue was achieved. Our results showed that the relative decrease in moment during repeated maximal concentric contractions was greater after rehabilitation than before (moment fatigue index). This is contrary to our hypothesis. Previous studies have reported conflicting results regarding fatigability (10, 11). However, since most studies used different testing procedures (isometric vs concentric contractions (11) or low vs high velocity (10)), it is difficult to compare studies. Indeed, the dominant mechanism producing fatigability depends on the task (32). In our data, no correlation between strength during isometric and concentric contractions and moment fatigue index were found (data not presented). Since the correlation between strength and fatigability has been shown in healthy persons where stronger subjects were also less resistant to fatigability (33, 34) in persons with MS, mechanisms of fatigability appear to be more complex and probably involved more parameters.

Analysis of only the moment fatigue index showed that fatigability increased after rehabilitation. However, close analysis of the raw and normalized moments (%max ISO) showed that there was no change in strength at the end of the fatigue protocol after the rehabilitation programme, thus moment produced in the fatigued state remained unchanged. The similar end-test moment suggests that the critical moment remained the same during the maximal concentric contractions. Although the moment at the beginning of the fatigue protocol increased, the moment at the end of the test was unchanged. These results are consistent with previous studies that hypothesized that there is a critical moment during maximal contractions, above which rapid fatigability will occur, and below which the exercise can be continued for an extended period (35). NME was reduced at the end of the fatigue protocol, both before and after the rehabilitation, suggesting that peripheral fatigue occurred during the fatigue protocol (24). Since neither NME nor the RMS fatigue index changed after rehabilitation, the rehabilitation did not

change the type of fatigue that occurred during the fatigue protocol. In conclusion, the moment fatigue index was higher after rehabilitation because (i) moment at the beginning of the fatigue protocol was increased; and (ii) moment at the end of the fatigue protocol did not change after rehabilitation (same end-test moment). In order to decrease fatigability, the resistance training could have been more focused on strength-endurance with more repetitions and less resistance.

Fatigue

In the current study, 56% (13/23) of patients were categorized as having fatigue (MFIS total score higher than 38), before rehabilitation (36). This is similar to a previous study, which reported a prevalence of 58% (26). After 4 weeks of intensive, combined rehabilitation, fatigue (MFIS) decreased significantly. Results in the literature are conflicting. Previous endurance training programmes failed to show differences in fatigue (20, 22), while some studies involving progressive resistance training demonstrated decreases in fatigue (26, 37). In our study, the decrease in fatigue was particularly related to decreases in the physical domains of the MFIS. The decreases in physical fatigue and total fatigue were greater than the minimal clinically important differences (respectively 3.85 units (-7) and 7.9 units (-10.5)) (26). These results are significantly greater than the results of pharmacological or psychosocial treatments for fatigue (38). Fatigue strongly affects daily life and is a significant factor that influences both work capacity and health-related quality of life (39). The present results showed that a combined rehabilitation programme could have a positive impact on patients' quality of life. A short (4-week), combined rehabilitation programme therefore seems to effectively decrease fatigue.

Limitations

This study has some limitations. The results must be interpreted with caution because of the small sample size and lack of a control group. Indeed, this was a pilot study; a randomized controlled study is needed to confirm the results. RMS data have not been normalized with M waves so must also be interpreted with caution. Moreover, NME is an interesting parameter; however, the measure of voluntary activation ratio by the interpolated twitch technique was not conducted to specifically differentiate central from peripheral fatigue. This assessment was not included in our study design.

Conclusion

A short, intensive, combined rehabilitation programme could effectively decrease fatigue in pwMS, particularly

physical fatigue. Knee extensor muscle moment (ISO and CONC) increased, and the reduction in torque between isometric and concentric contractions decreased. Moreover, the moment fatigue index during concentric contractions increased. The combined programme did not lead to a change in the end-test moment of the fatigue protocol, suggesting that it was a critical moment. Although the rehabilitation programme was designed so that resistance training was carried out after endurance training to specifically work muscles in a fatigued state, the results showed an improvement in strength in the non-fatigued state, but not in the fatigued state. Further studies should investigate the impact of combined rehabilitation programmes on locomotor performance and activities of daily living in pwMS.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank Johanna Robertson for revising the English in this manuscript.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, Scheinberg LC. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1988; 45: 435–437.
- Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin Infect Dis* 1994; 18: S79–S83.
- Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Fatigue and multiple sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis. Washington, DC: Paralyzed Veterans of America; 1998, p. 1–33.
- Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev* 2001; 81: 1725–1789.
- Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 2013; 80: 409–416.
- Bakshi R. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult Scler J* 2003; 9: 219–227.
- Sheean GL, Murray NM, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ. An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120: 299–315.
- Skurvydas A, Brazaitis M, Andrejeva J, Mickeviciene D, Streckis V. The effect of multiple sclerosis and gender on central and peripheral fatigue during 2-min MVC. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 767–776.
- Heine M, Van de Port I, Rietberg MB, Van Wegen EEH, Kwakkel G. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Sep 11; (9): CD009956.
- Gehlsen GM, Grigsby SA, Winant DM. Effects of an aquatic fitness program on the muscular strength and endurance of patients with multiple sclerosis. *Phys Ther* 1984; 64: 653–657.
- Surakka J, Romberg A, Ruutiainen J, Aunola S, Virtanen A, Karppi S-L, et al. Effects of aerobic and strength exercise on motor fatigue in men and women with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2004; 18: 737–746.
- Gayda M, Choquet D, Ahmaidi S. Effects of exercise training modality on skeletal muscle fatigue in men with coronary heart disease. *J Electromyogr Kinesiol* 2009; 19: e32–e39.
- Groeneveldt L, Mein G, Garrod R, Jewell AP, Someren K Van, Stephens R, et al. A mixed exercise training programme is feasible and safe and may improve quality of life and muscle strength in multiple myeloma survivors. *BMC Cancer* 2013; 13: 31.
- Wens I, Dalgas U, Vandenabeele F, Grevendonk L, Verboven K, Hansen D, et al. High intensity exercise in multiple sclerosis: effects on muscle contractile characteristics and exercise capacity, a randomised controlled trial. *PLoS One* 2015; 10: e0133697.
- Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Mult Scler* 2008; 14: 35–53.
- Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 161–168.
- Hameau S, Bensmail D, Robertson J, Boudarham J, Roche N, Zory R. Isokinetic assessment of the effects of botulinum toxin injection on spasticity and voluntary strength in patients with spastic hemiparesis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2014; 50: 515–523.
- Boudarham J, Roche N, Teixeira M, Hameau S, Robertson J, Bensmail D, et al. Relationship between neuromuscular fatigue and spasticity in chronic stroke patients: a pilot study. *J Electromyogr Kinesiol* 2014; 24: 292–299.
- Hermens HJ, Freriks B, Disselhorst-Klug C, Rau G. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol* 2000; 10: 361–374.
- Rampello A, Franceschini M, Piepoli M, Antenucci R, Lenti G, Olivieri D, et al. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Phys Ther* 2007; 87: 545–555.
- Kerling A, Keweloh K, Tegtbur U, Kück M, Grams L, Horstmann H, et al. Effects of a short physical exercise intervention on patients with multiple sclerosis. *Int J Mol Sci* 2015; 16: 15761–15775.
- Petajan JH, Gappmaier E, White A T, Spencer MK, Mino L, Hicks RW. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1996; 39: 432–441.
- Brown LE, Whitehurst M, Gilbert R, Buchalter DN. The effect of velocity and gender on load range during knee extension and flexion exercise on an isokinetic device. *J Orthop Sports Phys Ther* 1995; 21: 107–112.
- Julienne R, Gauthier A, Davenne D. Fatigue-resistance of the internal rotator muscles in the tennis player's shoulder: Isokinetic and electromyographic analysis. *Phys Ther Sport* 2012; 13: 22–26.
- Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* 2009; 73: 1478–1484.
- Dodd KJ, Taylor NF, Shields N, Prasad D, McDonald E, Gillon A. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Mult Scler* 2011; 17: 1362–1374.
- Broekmans T, Roelants M, Feys P, Alders G, Gijbels D, Hanssen I, et al. Effects of long-term resistance training and simultaneous electro-stimulation on muscle strength and functional mobility in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 468–477.
- Bazzucchi I, De Vito G, Felici F, Dewhurst S, Sgadari A, Sacchetti M. Effect of exercise training on neuromuscular function of elbow flexors and knee extensors of type 2 diabetic patients. *J Electromyogr Kinesiol* 2015; 25: 815–823.
- Clark DJ, Condliffe EG, Patten C. Activation impairment alters muscle torque-velocity in the knee extensors of

- persons with post-stroke hemiparesis. Clin Neurophysiol 2006; 117: 2328–2337.
30. Edström L. Selective changes in the sizes of red and white muscle fibres in upper motor lesions and Parkinsonism. J Neurol Sci 1970; 11: 537–50.
 31. Tesch P a, Dudley G a, Duvoisin MR, Hather BM, Harris RT. Force and EMG signal patterns during repeated bouts of concentric or eccentric muscle actions. Acta Physiol Scand 1990; 138: 263–271.
 32. Enoka RM. Mechanisms of muscle fatigue: central factors and task dependency. J Electromyogr Kinesiol 1995; 5: 141–149.
 33. Pincivero DM, Gear WS, Sterner RL. Assessment of the reliability of high-intensity quadriceps femoris muscle fatigue. Med Sci Sports Exerc 2001; 33: 334–338.
 34. Bosquet L, Gouadec K, Berryman N, Duclos C, Gremeaux V, Croisier J-L. Physiological interpretation of the slope during an isokinetic fatigue test. Int J Sports Med 2015; 36: 680–683.
 35. Burnley M. Estimation of critical torque using intermittent isometric maximal voluntary contractions of the quadriceps in humans. J Appl Physiol 2009; 106: 975–983.
 36. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. Mult Scler 2002; 8: 523–526.
 37. Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Hansen HJ, Knudsen C, et al. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. Mult Scler 2010; 16: 480–490.
 38. Lee D, Newell R, Ziegler L, Topping A. Treatment of fatigue in multiple sclerosis: a systematic review of the literature. Int J Nurs Pract 2008; 14: 81–93.
 39. Flensner G, Landtblom A-M, Soderhamn O, Ek A-C. Work capacity and health-related quality of life among individuals with multiple sclerosis reduced by fatigue: a cross-sectional study. BMC Public Health 2013; 13: 224.

III. 3. Synthèse

L'objectif principal de cette étude était d'investiguer les adaptations de la fatigue et de la fatigabilité des muscles extenseurs du genou suite à un programme de rééducation combiné court et intensif (avec des séances de kinésithérapie ciblées sur la marche et l'équilibre, des séances de réentraînement à l'effort et de renforcement musculaire). Les résultats indiquaient à la fois une augmentation de la force et de l'efficacité neuromusculaire ainsi qu'une diminution de la fatigue perçue. De plus, une diminution de la différence du couple de force développé entre les contractions isométriques et concentriques était retrouvée. Contrairement à notre hypothèse, la fatigabilité était augmentée (augmentation de l'indice de fatigue) suite au programme de rééducation. L'interprétation de l'ensemble des données expliquait cette augmentation de l'indice de fatigue qui était liée à des gains de force à l'état de base sans modifications de la force en situation de fatigue (5 dernières contractions du protocole de fatigue). Les résultats montraient une absence de modification de la force en situation de fatigue que ce soit en données brutes ou normalisées. De plus, la présence du même niveau de force en situation de fatigue nous permettait comme dans l'étude 2, d'envisager la présence d'un seuil critique au-dessus duquel une perte de force rapide interviendrait et en dessous duquel le déclin de force serait beaucoup plus lent, lors de contractions maximales concentriques (Burnley, 2009).

L'application clinique directe de cette étude réside dans le choix d'un programme de renforcement au moyen de contractions maximales isocinétiques concentriques qui permet ainsi un gain de force à l'état de base mais pas de gain de force en situation de fatigue.

CHAPITRE IV. DISCUSSION

I. INTRODUCTION

L'objectif de ce travail était de caractériser la fatigue et la fatigabilité musculaire des patients atteints de SEP lors de contractions maximales volontaires isocinétiques concentriques et d'explorer les liens avec les performances locomotrices ainsi que leurs adaptations à un programme de rééducation combiné. Les patients atteints de SEP considèrent la fatigue comme un des pires symptômes. Elle touche jusqu'à 93% des patients (Forbes et al., 2006) avec un retentissement fonctionnel majeur ainsi qu'une restriction de la participation sociale. Quant à la fatigabilité, elle semble également être plus importante chez les patients atteints de SEP mais la plupart des études ont été menées à partir de contractions isométriques, peu représentatives des activités de la vie quotidienne (Andreasen et al., 2009; De Haan et al., 2000; Ng et al., 2004; Sheean et al., 1997). L'investigation de la fatigabilité au décours de contractions concentriques nous a semblé pertinente puisque de nombreuses activités de la vie quotidienne sont effectuées au cours de contractions dynamiques et en particulier concentriques des muscles extenseurs du genou ; en particulier, la montée des escaliers, le passage assis-debout et la marche.

La première étude de ce travail a mis en évidence que la fatigue et la fatigabilité musculaire des extenseurs du genou des patients n'étaient pas en lien avec les performances locomotrices telles qu'elles sont habituellement évaluées en routine clinique. En revanche, la variance du test des 6 minutes s'expliquait en grande partie (83%) par : le score EDSS, la force globale des muscles du membre inférieur le plus déficitaire (MRC somme), le pic de couple isométrique des fléchisseurs du genou et le couple de force moyen développé par les extenseurs du genou lors des cinq dernières contractions du protocole de fatigue (donc en situation de fatigue). Les performances locomotrices ne seraient donc pas en lien avec la fatigabilité au sens du déclin de force mais avec le couple de force moyen des cinq dernières contractions du protocole de fatigue donc la force développée en situation de fatigue.

La seconde étude a permis de caractériser la fatigabilité musculaire des patients atteints de SEP afin de souligner ses spécificités par rapport aux sujets sains. Cette étude a mis en évidence une plus faible fatigabilité des patients atteints de SEP par rapport aux sujets sains lors d'une série de 50 contractions isocinétiques concentriques. Ces résultats

sont en contradiction avec les précédentes études sur la fatigabilité des patients atteints de SEP. Ces divergences sont en grande partie expliquées par le protocole de fatigue utilisé (contraction concentrique). En effet, les mécanismes impliqués dans la fatigabilité musculaire sont dépendants de la tâche réalisée (Enoka, 1995). La fatigabilité était expliquée dans les deux populations par une diminution de l'efficacité neuromusculaire sans modification des coactivations. Lorsque le pic de couple développé à chaque contraction du protocole de fatigue était normalisé par rapport au pic de couple maximal isométrique, les patients et les sujets sains finissaient le protocole de fatigue avec le même niveau de force relative (50%). Nos résultats étaient donc en faveur de la présence d'un seuil critique qui interviendrait à 50% du pic de couple isométrique.

La troisième étude a permis de révéler les adaptations de la fatigue et de la fatigabilité suite à un programme de rééducation combiné court et intensif. Ce programme de rééducation a permis à la fois une augmentation de la force et de l'efficacité neuromusculaire et une diminution de la fatigue perçue. En revanche, le programme de rééducation a engendré une augmentation de la fatigabilité, contrairement à notre hypothèse. En effet, l'indice de fatigue augmentait en raison des gains de force (5 premières contractions du protocole de fatigue) associés à une absence de modifications de la force en situation de fatigue (5 dernières contractions du protocole de fatigue). Ces résultats confortaient notre hypothèse sur la présence d'un seuil critique lors de la réalisation d'un protocole de fatigue basé sur de contractions isocinétiques concentriques (Burnley, 2009).

La première partie de cette discussion générale nous permettra de discuter des liens entre la fatigue et la fatigabilité puis dans un second temps, des liens entre fatigue fatigabilité et performances locomotrices. Les mécanismes de la fatigabilité chez les patients atteints de SEP seront ensuite abordés. Dans une quatrième partie, les facteurs déterminants de la fatigabilité avec en premier lieu l'influence du protocole puis l'influence du sujet avec en particularité l'effet du niveau de force initial. La cinquième partie sera consacrée aux coactivations puis la dernière partie à l'hypothèse de la présence d'un seuil critique lors de protocole de fatigue. Enfin, les intérêts cliniques issus de ce travail ainsi que ses limites seront présentés.

II. FATIGUE ET FATIGABILITE

Le terme de fatigue est couramment utilisé à tort de façon globale, incluant ainsi de nombreuses dimensions différentes. Il est en effet primordial de distinguer la fatigue et la fatigabilité qui sont toutes deux présentes chez les patients atteints de SEP. Récemment, de nombreux auteurs ont rappelé l'importance de différencier et de nommer précisément ces deux entités différentes (Kluger et al., 2013; Seamon and Harris-Love, 2016). Une des priorités des futures recherches selon Kluger et al., (2013) et Twomey et al., (2017) est de définir les liens entre fatigue et fatigabilité qui sont deux concepts différents (Kluger et al., 2013; Twomey et al., 2017). La fatigue est une sensation subjective qui est définie par le Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines comme « un manque subjectif d'énergie physique et/ou mentale qui est perçu par l'individu ou l'aidant comme interférant avec les activités usuelles et désirables » (Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice guidelines., 1998). En revanche, la fatigabilité fait référence à une baisse de la performance lors de la réalisation d'une activité qu'il est possible de quantifier objectivement. Gandevia, (2001) a défini la fatigabilité musculaire comme la diminution de la capacité du muscle à produire de la force ou de la puissance induite par l'exercice, que la tâche puisse être maintenue ou non (Gandevia, 2001).

Nous avons cherché à évaluer les liens entre la fatigue perçue et la fatigabilité musculaire. Dans la première étude, nous avons constaté une absence de corrélation entre la fatigue perçue évaluée par la FSS ou la MFIS et la fatigabilité musculaire des extenseurs du genou (respectivement $r=0,05$ et $r=-0,25$ données non présentées). De plus dans l'étude 2, la fatigabilité musculaire des patients « non fatigués » (score MFIS < 38) n'était pas significativement différente de celle des patients « fatigués » (score MFIS ≥ 38). Dans cette seconde étude, le score total de fatigue sur la MFIS et l'indice de fatigabilité n'étaient pas corrélés ($r=0,2$). Enfin, dans la troisième étude, le score global de la MFIS n'était pas corrélé à l'indice de fatigabilité (en pré rééducation ($r=0,14$) et en post rééducation ($r=0,12$)).

Actuellement, l'existence d'un lien entre la fatigue et la fatigabilité est controversée. La majorité des études qui ont étudié cette relation ont rapporté une absence de lien (Iriarte and De Castro, 1998; Kent-Braun et al., 1994; Romani et al., 2004; Sharma et al., 1995; Surakka et al., 2004b), en particulier, concernant la fatigabilité des extenseurs du

genou (Surakka et al., 2004b). En revanche, deux études réalisées par la même équipe sur la fatigabilité du premier interosseux dorsal, ont indiqué une association entre la fatigabilité musculaire et la fatigue perçue, évaluée avec l'échelle FSS (Steens et al., 2012; Wolkorte et al., 2015) ou avec le score physique de la MFIS (Wolkorte et al., 2015). La fatigue centrale, évaluée par l'activation volontaire était également associée au score sur l'échelle FSS (Steens et al., 2012). La fatigabilité était mesurée par le déclin de la force lors d'une contraction maximale maintenue avec la particularité d'une correction par rapport aux valeurs de force maximale, exprimé en écart type par rapport à la moyenne des sujets sains du même sexe. Cette étude a adopté une méthodologie particulière en exprimant la fatigabilité en fonction de la force moyenne des sujets sains du même sexe. Ce lien entre fatigue et fatigabilité était d'ailleurs uniquement présent lorsque la correction de la force maximale était réalisée (Steens et al., 2012).

D'autres hypothèses pourraient expliquer ces résultats divergents. Tout d'abord, la relation entre fatigue perçue et fatigabilité musculaire pourrait dépendre du groupe musculaire testé mais également du protocole de fatigue utilisé. En effet, les études qui ont trouvé une association entre fatigue et fatigabilité investigaient toutes les deux le membre supérieur et les sujets développaient une force (CMV) similaire au sujets sains (Steens et al., 2012) ce qui semble être difficilement généralisable à la population de patients atteints de SEP qui présente des faiblesses musculaires. L'atteinte motrice dans la SEP est plus marquée aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs et peut ainsi induire des résultats différents (Ponichtera et al., 1992; Schwid et al., 1999).

Lors de l'évaluation de la fatigue perçue, les scores sur l'échelle MFIS ont mis en évidence que le sous-groupe de patients avec une atteinte modérée ($4 \leq \text{EDSS} < 6$) ressentait plus de fatigue que le sous-groupe de patients avec une atteinte légère ($\text{EDSS} < 4$). Cette différence ne ressortait pas avec l'utilisation de l'échelle FSS. L'échelle MFIS semble ainsi plus sensible que l'échelle FSS. Plusieurs éléments peuvent expliquer ces différences. Tout d'abord, l'échelle FSS est une échelle de sévérité de la fatigue alors que l'échelle MFIS est une échelle évaluant l'impact de la fatigue sur la vie quotidienne. De plus, l'échelle FSS est unidimensionnelle alors que l'échelle MFIS tient compte des aspects physiques, cognitifs et psychosociaux. Une étude sur les propriétés psychométriques de ces deux échelles a conclu à un niveau bas d'effet plancher et plafond pour la MFIS alors que la FSS a un faible effet plancher mais un effet plafond important (Amtmann et al., 2012). L'échelle FSS est ainsi moins précise dans la mesure

des niveaux de fatigue extrêmes en comparaison de l'échelle MFIS (Amtmann et al., 2012). C'est pourquoi pour les études suivantes, nous avons utilisé plus spécifiquement l'échelle MFIS.

Dans notre étude pilote sur les adaptations de la fatigue et de la fatigabilité suite à un programme de rééducation combiné de 4 semaines, nos résultats ont révélé une diminution du score total de la fatigue perçue (-10,5) ainsi que du sous-score de fatigue physique (-7) de l'échelle MFIS. Ces diminutions étaient supérieures aux différences minimales cliniquement pertinentes respectivement de 7,9 et 3,8 unités (Dodd et al., 2011). D'autres études ont également mis en évidence un bénéfice des programmes de rééducation sur la fatigue globale (score total) et plus précisément sur la dimension physique de la fatigue (Dodd et al., 2011; Filipi et al., 2011). Une récente méta-analyse qui s'appuie sur 7 études (319 patients dans le groupe entraînement et 176 dans le groupe contrôle) a apporté la preuve de l'efficacité de l'entraînement combiné sur la fatigue avec une diminution moyenne attendue de 12,6 sur l'échelle MFIS (Heine et al., 2015). Cette baisse attendue de la fatigue est très proche de celle obtenue dans notre troisième étude (10,5). Cette récente méta-analyse a démontré que le réentraînement à l'effort et l'entraînement combiné seraient plus efficaces que des programmes de renforcement musculaire (Heine et al., 2015). Comme la fatigue affecte directement la vie quotidienne des patients et est un facteur qui influence à la fois la capacité de travailler et la qualité de vie (Flensner et al., 2013), cette amélioration post-entraînement pourrait avoir un impact positif sur la qualité de vie des patients.

En conclusion, la distinction entre les notions de fatigue et de fatigabilité est primordiale avec la nécessité d'utiliser des termes différents pour plus de clarté et non pas le terme générique de fatigue. Les liens entre la fatigue et la fatigabilité sont ainsi définis comme un axe de recherche majeur pour ces prochaines années (Twomey et al., 2017).

Dans nos trois études, la fatigue évaluée par l'échelle FSS ou MFIS et la fatigabilité (pourcentage de diminution ou pente) ne sont pas corrélées ce qui est concordant avec la majorité des études qui ont rapporté une absence de lien entre la fatigue et la fatigabilité (Iriarte and de Castro P, 1998; Kent-Braun et al., 1994; Romani et al., 2004; Sharma et al., 1995; Surakka et al., 2004b), en particulier, concernant la fatigabilité des extenseurs du genou (Surakka et al., 2004b).

III. FATIGABILITE MUSCULAIRE, FATIGUE ET PERFORMANCES LOCOMOTRICES

La première étude a montré que la fatigue et la fatigabilité musculaire des extenseurs du genou des patients n'étaient pas en lien avec les performances locomotrices telles qu'elles sont habituellement évaluées en routine clinique (test des 6 minutes, test des 10mètres, TUG, montée et descente des escaliers). La fatigabilité au sens du déclin de force pendant le protocole de fatigue n'était donc pas corrélée aux performances locomotrices, en revanche, le couple de force moyen des cinq dernières contractions du protocole de fatigue donc la force en situation de fatigue était corrélée aux performances locomotrices et expliquait une partie de la variance du test des 6 minutes avec le score EDSS, la force globale des muscles des membres inférieurs (MRC somme) et le pic de couple isométrique des fléchisseurs du genou. Nous allons aborder dans un premier temps, l'absence de relation entre la fatigue et les performances locomotrices puis entre la fatigabilité et les performances locomotrices.

L'absence de lien entre la fatigue et la distance parcourue au test des 6 minutes confirment les résultats obtenus dans de précédentes études (Chetta et al., 2004; Dalgas et al., 2014). Cependant certaines études suggèrent un lien entre la fatigue et les performances locomotrices (Andreasen et al., 2009; Motl et al., 2012). La fatigue serait le plus fort facteur prédictif de la performance lors du test des 6 minutes (Motl et al., 2012). Ces résultats contradictoires pourraient s'expliquer par le faible niveau d'atteinte des patients inclus dans ces deux dernières études (Andreasen et al., 2009; Motl et al., 2012) (respectivement EDSS score ≤ 3.5 et score médian sur l'échelle des étapes de la maladie déterminée par le patient=2 (patient determined disease steps scale)).

L'absence de lien entre la fatigabilité musculaire et les performances locomotrices chez des patients avec une atteinte légère à modérée a également été rapportée précédemment. En effet, l'endurance des extenseurs du genou n'était pas corrélée aux performances locomotrices dans le groupe avec une atteinte légère (ratio des 3 premières/3 dernières d'un protocole de 20 contractions à vitesse rapide) (Broekmans et al., 2013). En revanche chez des sujets avec un niveau d'atteinte plus élevé, un lien a été mis en évidence (Broekmans et al., 2013). Cette relation dépendrait donc de l'importance de l'atteinte. Dans notre étude le score médian sur l'EDSS était de 3,75, il

semblerait donc intéressant d'explorer un groupe de patient avec un score médian sur l'EDSS plus élevé.

Dans nos résultats, l'indice de fatigue n'était pas corrélé aux performances locomotrices et en particulier au test des 6 minutes mais en revanche, la moyenne du couple de force développé en situation de fatigue (5 dernières contractions) était corrélée aux performances au test des 6 minutes. En effet, la force moyenne des cinq dernières contractions du protocole de fatigue était un facteur prédictif des performances au test des 6 minutes. Ce résultat intéressant révèle que ce ne serait pas le déclin de force qui limiterait les performances locomotrices mais plutôt le niveau de force que le sujet développe en situation de fatigue. Dans l'étude 3, la force développée en situation de fatigue n'était pas modifiée suite à un programme d'entraînement combiné, donc les gains sur la distance parcourue lors du test des 6 minutes post entraînement doivent s'expliquer par un autre paramètre explicatif de la performance au test des 6 minutes comme par exemple des gains de force isométrique des fléchisseurs du genou ou du score total sur la MRC.

Les tests couramment utilisés en routine clinique ne semblaient donc pas être pertinent pour évaluer la fatigabilité lors de la marche. Certaines études ont évalué le pattern de vitesse de marche lors du test des 6 minutes mais les résultats sont contradictoires. Certaines études ont montré un déclin initial de la vitesse de marche suivi d'un rythme constant durant les 3 ou 4 dernières minutes. Cette diminution de la distance parcourue n'interviendrait que chez un tiers des patients atteints de SEP plus fréquemment chez les sujets les plus atteints (Leone et al., 2016). Les sujets avec une atteinte légère auraient une décélération dans la première minute puis une accélération dans la dernière minute comme les sujets sains. Ce pattern de vitesse montre donc une stratégie de conservation plutôt qu'un profil de fatigue durant le test des 6 minutes. Les patients avec une atteinte modérée à sévère pour certains se stabilisent après la première minute (Dalgas et al., 2014; Goldman et al., 2008) ou après la 3^{ème} minute (Gijbels et al., 2011) ou pour d'autres continuent à décélérer tout au long du test (Goldman et al., 2008). Par ailleurs, aucune corrélation n'a été retrouvée entre la fatigabilité musculaire et un indice de fatigue conçu lors d'un test de marche de 500 mètres (Schwid et al., 1999). Lors de ces tests de marche, les patients sont informés de la distance à parcourir, ils peuvent ainsi moduler leur vitesse de marche en fonction de la longueur du test ainsi on peut émettre l'hypothèse qu'ils ne débutent pas le test des 6

minutes à vitesse maximale mais à une vitesse inférieure en prévision de la longueur de ce test.

La fatigue et la fatigabilité au sens du déclin de force pendant le protocole de fatigue ne sont pas corrélées aux performances locomotrices chez des patients avec une atteinte modérée ; en revanche, la force développée en situation de fatigue est corrélée aux performances locomotrices et explique une partie de la variance du test des 6 minutes. En conclusion, un test clinique simple d'évaluation de la fatigabilité et en particulier lors de la marche fait actuellement défaut dans le bilan des patients atteints de SEP et reste à l'heure actuelle à développer afin d'évaluer au mieux la fatigabilité des patients.

IV. MECANISMES DE FATIGABILITE ET SEP

Les résultats de l'étude 2 ont montré que l'efficacité neuromusculaire chute au cours du protocole de fatigue chez les sujets sains et chez les patients atteints de SEP. Cette baisse de l'efficacité neuromusculaire est plus importante chez les sujets sains que chez les patients atteints de SEP, plus particulièrement pour le muscle VL. Lors d'un protocole de fatigue, la diminution de l'efficacité neuromusculaire est un paramètre indiquant la présence d'une fatigabilité périphérique (Julienne et al., 2012; Pasquet et al., 2000). La conclusion semblait donc être une moindre fatigabilité périphérique des patients atteints de SEP. Ce résultat confirme une partie de la littérature montrant que les patients atteints de SEP ont une majoration de la fatigabilité centrale associée à une moindre fatigabilité périphérique (Skurvydas et al., 2011; Steens et al., 2012). Ceci a été montré au cours d'une contraction maintenue 2 minutes des extenseurs du genou (Skurvydas et al., 2011) et du premier interosseux dorsal (Steens et al., 2012). Cette hypothèse quant au pattern de fatigabilité pourrait être remise en cause par des études montrant une plus grande fatigabilité des patients atteints de SEP par rapport aux sujets sains, lors de stimulations électriques répétées (De Haan et al., 2000; Lenman et al., 1989; Sharma et al., 1995). En effet, les résultats de ces études pourraient amener à conclure à une plus grande fatigabilité périphérique chez les patients atteints de SEP par rapport aux sujets sains (Lenman et al., 1989). En effet, lors de stimulation induite électriquement des extenseurs du genou, chez les sujets sains, la fatigabilité est

majoritairement périphérique par un déficit de propagation neuromusculaire (diminution de l'onde M), sans contribution d'une fatigabilité centrale (absence de modification du niveau d'activation volontaire) (Zory et al., 2005). Mais les protocoles de stimulation électrique shuntent par définition la commande volontaire centrale et entraînent ainsi une fatigabilité accrue qui est différente de celle observée lors de contractions volontaires, dans la vie courante. Une première hypothèse pour justifier l'augmentation de la fatigabilité périphérique par rapport aux sujets sains réside dans le fait que la stimulation électrique recrute en particulier les fibres rapides qui sont majoritaires chez les sujets atteints de SEP (Wens et al., 2014). Ces fibres nécessitent un haut niveau de tension et ne sont probablement pas activées fréquemment chez les sujets atteints de SEP expliquant ainsi une plus grande fatigabilité. Cette augmentation de la fatigabilité chez les patients atteints de SEP semble donc dépendante du protocole utilisé à base de contraction électriquement induite qui stimule à une fréquence élevée et constante, ce qui est différent du phénomène intervenant en conditions physiologiques lors de contractions volontaires avec une fréquence plus basse et modulable. Une autre hypothèse pourrait être que les patients ont une diminution de la fatigabilité périphérique lors de contractions volontaires. Du fait de l'altération de la commande volontaire, ils n'ont pas une sollicitation du système musculaire suffisante pour engendrer une fatigabilité périphérique. En revanche, en sollicitant directement via électrostimulation et ainsi en shuntant la commande centrale défectueuse, une fatigabilité périphérique importante est présente. La combinaison d'une fatigabilité périphérique accrue lors de stimulation électrique (Lenman et al., 1989) et d'une fatigabilité périphérique moins importante lors de contractions volontaires met ainsi en évidence que la commande centrale pourrait être incapable de solliciter correctement toutes les unités motrices. Plusieurs études vont dans ce sens. En effet, une altération de l'activation volontaire est corrélée à la fatigabilité périphérique chez les patients atteints de SEP (Skurvydas et al., 2011). De même, Nordlund et al., (2004) ont montré que les sujets qui ne peuvent pas recruter leur muscle de façon complète développent moins de force et ont une moindre fatigabilité. Ce mécanisme peut s'expliquer par une incapacité à recruter les fibres rapides entraînant moins de perturbations métaboliques et par conséquent moins de fatigabilité (Nordlund et al., 2003).

Lors de contractions volontaires, l'altération de la commande centrale peut ainsi être source de diminution de la fatigabilité périphérique. Ce phénomène a également été

mis en évidence chez des sujets hémiparétiques. En effet, dans une revue de la littérature, Knorr et al (2012) ont rapporté que les groupes musculaires du membre parétique étaient plus résistant à la fatigue que ceux de l'hémicorps sains ou que les groupes musculaires des sujets sains avec principalement une augmentation de la fatigabilité centrale et une diminution de la fatigabilité périphérique (Toffola et al., 2001). L'hypothèse principale qui justifierait cette diminution de la fatigabilité périphérique est le déficit d'activation volontaire du muscle (Knorr et al., 2012).

En conclusion, les patients atteints de SEP sont confrontés à une augmentation de la fatigabilité centrale et une diminution de la fatigabilité périphérique lors de contractions maximales volontaires (Skurvydas et al., 2011; Steens et al., 2012). Lors de contractions volontaires, l'altération de la commande centrale peut ainsi être source d'augmentation de la fatigabilité centrale et de diminution de la fatigabilité périphérique (Toffola et al., 2001). L'hypothèse principale qui justifierait cette diminution de la fatigabilité périphérique est le déficit d'activation volontaire du muscle qui est présent dans diverses pathologie du SNC, comme chez les patients hémiparétiques (Knorr et al., 2012)

V. FACTEURS DETERMINANT DE LA FATIGABILITE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SEP

V. 1. Influence du protocole de fatigue : type de contraction

Le principal résultat de l'étude 2 est la plus grande résistance à la fatigue des patients atteints de SEP par rapport aux sujets sains lors de contractions concentriques. En effet, l'indice de fatigue est plus élevé chez les sujets sains par rapport aux patients atteints de SEP.

Comme énoncé précédemment, la majorité des études chez les patients atteints de SEP ont exploré la fatigabilité lors de contractions isométriques. Lors de contractions isométriques, les sujets atteints de SEP sont plus fatigables que les sujets sains (Andreasen et al., 2009; De Haan et al., 2000; Ng et al., 2004; Sheean et al., 1997). Par

exemple, le déclin de force est significativement plus élevé chez les patient atteints de SEP par rapport aux sujets sains lors de trois tâches différentes sollicitant les fléchisseurs des doigts, les releveurs de pied et les extenseurs du genou avec un déclin de force calculé entre 32 et 49% (Schwid et al., 1999).

Nous avons émis l'hypothèse que la plus faible fatigabilité des patients atteints de SEP dans notre étude s'expliquait par le type de contractions effectuées. En effet, notre raisonnement s'est basé sur la notion de dépendance à la tâche des mécanismes impliqués dans la fatigabilité. En particulier, le type de contractions influence la fatigabilité. Des profils de fatigabilité ont été mis en évidence en fonction du type de contractions. Les contractions isométriques induisent majoritairement une fatigue centrale, alors que les contractions dynamiques qu'elles soient concentriques ou excentriques engendrent principalement une fatigabilité périphérique (Babault et al., 2006; Kay et al., 2000). Pour une tâche fatigante de même durée (100 sec), une fatigabilité centrale a été mise en évidence par une chute de l'activité EMG et une modification de la fréquence du signal EMG lors de contractions isométrique alors qu'à l'inverse l'activité EMG est maintenue voir à tendance à augmenter lors de contractions concentriques (Kay et al., 2000). De même Babault et al., (2006) ont montré des profils de fatigabilité différents selon le type de contractions avec pour particularité d'avoir comparé différents types de contractions avec le même déclin de force. Lors de contractions concentriques, une fatigabilité périphérique apparaît en premier suivie d'une fatigabilité centrale alors que le profil est inversé lors de contractions isométriques (Babault et al., 2006).

Ces différences peuvent en partie s'expliquer par la contribution des fuseaux neuromusculaires (FNM) à la modulation spinale de fatigabilité. Lors de contraction isométrique maintenue, les afférences des FNM entraînent une fatigabilité centrale au niveau spinal (Gandevia, 1998). En revanche, lors de contractions concentriques, un raccourcissement du muscle est observé engendrant ainsi une période de silence des FNM. Lors de contractions concentriques, ces afférences musculaires ne vont ainsi pas entrainer comme lors de contractions isométriques des altérations spinales (Al-Falahe et al., 1990; Burke et al., 1978).

Parmi l'ensemble des études réalisées sur la fatigabilité des patients atteints de SEP en comparaison à des sujets sains, à notre connaissance très peu ont ciblé leurs expérimentations sur des contractions concentriques. En premier lieu, une seule étude

a comparé la fatigabilité des muscles extenseurs du genou chez les sujets sains et atteints de SEP, lors de contractions concentriques au moyen de trois séries de 30 contractions séparées par une minute de pause (Lambert et al., 2001). Il en ressort une absence de différence de fatigabilité des extenseurs du genou (indice de fatigue et travail total) et une plus grande fatigabilité des fléchisseurs du genou chez les patients atteints de SEP uniquement du côté dominant. Dans cette étude, la vitesse d'exécution du mouvement était de 180°/sec, cette vitesse est rapide pour des patients atteints de SEP avec un EDSS médian de 3.5 (1.5-6). De plus, il s'agissait de séries de contractions intermittentes (avec 1 min de pause) donc un protocole avec des caractéristiques différentes de celui que nous avons proposé aux patients. L'ensemble des autres études ciblant des contractions dynamiques ont été réalisées au membre supérieur. Dans une étude, la fatigabilité a été analysée sur quatre groupes musculaires lors de contractions isométriques mais également lors de contractions concentriques pour la tâche de fermeture de la main et une plus grande fatigabilité a été rapportée chez les patients atteints de SEP. Le protocole de fatigue consistait en des contractions répétées de fermeture de la main à une vitesse imposée d'une contraction volontaire maximale par seconde avec suivi d'un métronome. Ce protocole était également réalisé à vitesse rapide, certains patients étant incapables de suivre cette cadence (Schwid et al., 1999). Une autre étude a également exploré une tâche de fermeture de la main à la fois en statique et en dynamique, aucune différence entre la fatigabilité des sujets sains et des patients atteints de SEP n'a été mise en évidence lors des contractions concentriques (15 contractions à la vitesse de confort du patient)(Severijns et al., 2015). En revanche, lors d'une tâche isotonique de fermeture de la main avec un indice de fatigue basé sur 11 contractions avec une pause de 5 secondes entre chacune d'entre elles, les patients atteints de SEP étaient plus fatigables que les sujets sains (Iriarte and De Castro, 1998). La sélection des patients de cette étude entraîne des biais puisqu'ils n'avaient pas de déficit clinique au membre supérieur testé afin d'éviter les problèmes liés à la parésie, aux troubles cérébelleux ou sensitifs. Cette étude est difficilement généralisable aux patients atteints de SEP puisque les patients ont des déficiences motrices et/ou sensitives.

La comparaison de nos résultats avec ces précédentes études était difficile puisque les protocoles utilisés ont de nombreux éléments de divergence avec le nôtre or l'ensemble des paramètres du protocole peut faire appel à des mécanismes de fatigabilité différents. En effet, la vitesse, le fait de procéder à des séries avec pauses mais également

le groupe musculaire investigué sont des paramètres qui impactent les mécanismes au même titre que le type de contractions.

La vitesse d'exécution du mouvement lors du protocole de fatigue a une influence sur le développement de la fatigue (Linnaam et al., 1998). En effet des contractions à vitesse lente 30°/sec induisent une fatigabilité qui a une origine principalement périphérique lors de contractions concentriques des fléchisseurs du coude (Gandevia et al., 1998). En revanche, un protocole à base de contractions explosives (5 séries de 10 à vitesse rapide) génère une fatigabilité majoritairement centrale avec moins de fatigabilité périphérique comparé à un protocole à base de contractions maximales volontaires (Linnaam et al., 1998). En résumé, une vitesse lente serait en faveur d'une fatigabilité périphérique alors qu'une vitesse rapide telle que celle utilisée dans la majorité des études réalisées chez les patients SEP aurait tendance à induire une fatigabilité centrale. Dans l'étude sur la fatigabilité des extenseurs du genou de Lambert et al., (2001), la vitesse était trois fois plus rapide que celle que nous avons utilisée. Ceci pourrait ainsi justifier la différences de résultats avec ces précédentes études (Lambert et al., 2001; Schwid et al., 1999).

Par ailleurs, lors de contractions concentriques, les patients atteints de SEP ont des difficultés à recruter leurs groupes musculaires. En effet dans l'étude 2, le déclin de force entre contraction isométrique et concentrique a été mis en évidence. Celui-ci est physiologique mais il est fortement majoré avec la vitesse du test lors de pathologies neurologiques centrales (Clark et al., 2006). Ce déclin de force est majoré chez les patients atteints de SEP, mais les mécanismes sont inconnus : baisse de l'activation volontaire, frein des muscles antagonistes. En effet, certains patients sont incapables de contracter leurs muscles extenseurs du genou, à une vitesse de 180°/sec, (Knutsson and Mårtensson, 1980). C'est pourquoi un protocole à une vitesse rapide ne nous semblait pas pertinent car présentant le risque que les patients n'atteignent pas la vitesse souhaitée lors du protocole.

Les tâches intermittentes sont également en faveur d'une moindre fatigabilité centrale par rapport à une tâche de contractions maintenues. En effet, à fatigabilité égale (même déclin de force), lors d'une tâche de contractions maximales maintenues des extenseurs du coude, la contraction de type intermittente (maintien 3 min avec 5 sec de récupération toutes les 30 secondes) génère moins de fatigabilité centrale que la contraction continue (maintien 3 minutes)(Bilodeau, 2006). Lors de contractions

isocinétiques concentriques, le temps de retour en flexion est passif pour le groupe musculaire des extenseurs du genou et permet ainsi un temps de repos donc le protocole à base de contractions concentriques est par définition intermittent.

Par ailleurs le type de muscle investigué a également un impact sur la fatigue développée. De nombreuses études ont évalué de petits groupes musculaires du membre supérieur tels que le premier interosseux dorsal ou l'adducteur du pouce. C'est pourquoi dans cette analyse, les comparaisons ont été réalisées de préférence avec les études explorant le même groupe musculaire, c'est-à-dire, les extenseurs du genou comme celle de Lambert et al., 2001 (Lambert et al., 2001). En effet, Bigland-Ritchie et al., (1986) ont montré des différences dans les mécanismes de fatigabilité en fonction du type de muscle. Lors de contractions intermittentes isométriques sous-maximales, le soléaire, muscle résistant à la fatigue développe plus de fatigabilité centrale que le quadriceps, moins résistant à la fatigue qui développe principalement une fatigabilité périphérique. Lors de contractions volontaires, il existerait ainsi un lien entre les mécanismes impliqués dans la fatigabilité et la nature du muscle (résistant ou non à la fatigue). De plus le membre testé pourrait avoir une influence puisque l'atteinte motrice est plus importante aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs (Ponichtera et al., 1992; Schwid et al., 1999). En effet, dans l'étude de Schwid et al., (1999), les sujets atteints de SEP étaient plus faibles uniquement sur un des six groupes musculaires testé au membre supérieur alors qu'ils l'étaient pour tous les groupes musculaires du membre inférieur (Schwid et al., 1999).

En conclusion, le protocole mis en place dans notre étude semble réunir l'ensemble des paramètres conduisant à une mise en jeu préférentielle d'une fatigabilité périphérique avec le choix du groupe musculaire, de contractions concentriques, intermittentes, maximales et d'une vitesse de test lente. Les comparaisons avec les précédentes études sont ainsi difficiles car les protocoles divergent sur différents aspects qui peuvent ainsi spécifiquement faire appel à des mécanismes de fatigabilité différents. En résumé, le type de contractions (concentrique/isométrique/excentrique), mais également le mode de contraction (volontaire/électriquement induit), l'intensité de la contraction (maximale/sous maximale), le mode continu ou intermittent de la tâche, la vitesse de la tâche (rapide/lente), le type de muscles investigué (résistant à la fatigue ou non) vont ainsi induire plus ou moins de fatigabilité centrale/périphérique.

V. 2. Influence du sujet : niveau de force initial

Nos résultats sur l'influence du niveau de force initial sur la fatigabilité vont dans le sens d'une absence de lien entre niveau de force et fatigabilité. Dans l'étude 2, l'indice de fatigue aurait une tendance à être en partie expliqué par le niveau de force initial. En revanche, une analyse des corrélations dans chaque groupe a montré que chez les sujets sains, la fatigabilité était corrélée au niveau de force initial (lors de contractions isométriques $r=0.61$ et concentriques $r=0.72$) alors qu'elle ne l'était pas chez les sujets atteints de SEP (respectivement $r=0.13$ et $r=0.26$). Dans la première étude, la fatigabilité est plus importante dans le groupe de patients avec une atteinte modérée ($4 \leq \text{EDSS} < 6$) par rapport au groupe de patients avec une atteinte légère ($\text{EDSS} < 4$). Il semblerait donc qu'avec la progression du handicap, la fatigabilité augmenterait. Mais l'analyse des corrélations dans cette série de données ne montrait aucune corrélation entre la pente et la force isométrique ou concentrique initiale (idem à l'étude 2). Les mécanismes impliqués dans la fatigabilité des patients atteints de SEP seraient plus complexes que chez les sujets sains et engageraient plus de paramètres.

Dans la littérature, les avis divergent sur le lien entre fatigabilité et force musculaire chez les patients atteints de SEP. En effet, certains auteurs ont rapporté une absence de lien entre force et fatigabilité (Schwid et al., 1999; Severijns et al., 2015; Steens et al., 2012). Selon Schwid et al., (1999), il s'agit de deux caractéristiques différentes des troubles moteurs, sans lien entre elles (Schwid et al., 1999). Dans l'étude de Surakka et al (2004) les résultats sont contradictoires, aucune corrélation n'est rapportée entre la fatigabilité des extenseurs du genou et la force isométrique ; en revanche pour les fléchisseurs du genou, la force est corrélée à l'indice de fatigue mais uniquement avec un mode de calcul de l'indice de fatigue sur les trois proposés (en enlevant les 5 premières secondes du test)(Surakka et al., 2004b). En revanche, pour d'autres auteurs, il existe une association positive entre ces deux paramètres (Steens et al., 2012). En effet, une force importante est associée à une plus grande fatigabilité (Wolkorte et al., 2015) bien que lorsque l'âge et la force sont inclus dans le modèle de régression uniquement l'âge devient un facteur prédictif de la fatigabilité (Wolkorte et al., 2015).

L'influence du niveau de force initial sur la fatigabilité musculaire est en revanche établie chez les sujets sains. La fatigabilité est dépendante du niveau de force initiale des sujets : plus un sujet est fort plus il est fatigable (Bosquet et al., 2015; Hunter and Enoka, 2001; Nordlund et al., 2003; Pincivero et al., 2000a). Dans une étude chez 20 hommes cyclistes entraînés, la pente du couple de force calculée sur 30 contractions maximales est fortement inversement corrélée au pic de couple à la fois des muscles extenseurs et fléchisseurs du genou (Bosquet et al., 2015). Chez des sujets sains non sportifs, le déclin de force des muscles extenseurs du genou est également en lien avec le niveau de force initial (Pincivero et al., 2000a). Une étude sur la fatigabilité des fléchisseurs plantaires de la cheville a mis en évidence que la fatigabilité périphérique (diminution de la secousse évoquée au repos) était corrélée au niveau d'activation volontaire et au niveau de force initial (Nordlund et al., 2003).

Les fibres musculaires du muscle évalué pourrait jouer un rôle puisque selon le principe de la taille, les unités motrices de type I sont recrutées avant les unités motrices de type II, lorsque la force augmente (Henneman et al., 1965). Les sujets pathologiques qui ont un niveau d'activation volontaire faible, sont donc dans l'incapacité de recruter leurs unités motrices rapides à la fréquence de décharge optimale ce qui modifie ainsi leur fatigabilité. Les muscles avec une proportion importante de fibres rapides sont donc par définition plus fatigables que les muscles avec une proportion importante de fibres lentes. La proportion de fibres rapides ou lentes est un facteur qui peut expliquer les variations de fatigabilité d'un individu à l'autre et en fonction des groupes musculaires. (Thorstensson and Karlsson, 1976).

En conclusion, la fatigabilité des patients atteints de SEP ne semble pas être directement en lien avec la force initiale alors que cette relation est présente chez les sujets sains pour le groupe musculaire des extenseurs du genou (Bosquet et al., 2015; Pincivero et al., 2000a). Les mécanismes impliqués dans la fatigabilité des patients atteints de SEP seraient plus complexes que chez les sujets sains et engageraient plus de paramètres.

VI. FATIGABILITE ET SEUIL CRITIQUE

Nos résultats, en particulier, l'aspect de la courbe contraction/couple de force développé, mettent en évidence un plateau en fin de protocole. De plus, le couple de force généré en fin de protocole de fatigue normalisé par rapport au pic de couple maximal isométrique pré protocole de fatigue est de 50% en moyenne, à la fois chez les sujets sains et chez les sujets atteints de SEP. Ces résultats sont donc en faveur de la présence d'un seuil critique.

La notion de seuil critique est présente à la fois pour l'analyse musculaire mais aussi pour une activité plus globale mettant en jeu l'ensemble du corps. Lors d'évaluations de la fatigabilité musculaire, le pic de couple diminue rapidement puis semble atteindre un plateau. Cette évolution du pic de couple lors d'un protocole de fatigue a été décrite par Gerdle et al., (1994) qui ont rapporté une diminution initiale durant les 40 premières contractions suivie d'une baisse moins prononcée sur les trente dernières contractions lors d'un protocole de 70 contractions maximales isocinétiques à 90°/sec (Gerdle and Elert, 1994). C'est par ailleurs, la présence de ce seuil critique qui nous a fait remettre en question l'utilisation de la pente qui semblait méthodologiquement discutable. En effet, lors de protocole de fatigue, deux parties distinctes sont visibles : une perte de force initiale rapide puis une baisse de force très lente donc la présence de deux pentes que l'on ne peut pas résumer à une seule pour une interprétation fiable des données (Fig 2 article 2). C'est pourquoi dans les deux dernières études nous avons fait le choix de nous attacher au pourcentage de diminution du couple de force plutôt qu'à la pente de celui-ci.

Ces valeurs que nous avons retrouvées dans les études 2 et 3 sont en totale adéquation avec les résultats de Burnley et al., (2009) et semblent montrer la présence d'un seuil critique. Le degré de diminution du pic de couple est variable selon les études mais souvent est réduit à moins de 50% du pic de couple initial (Taylor et al., 2000). Chez des sujets sains, lors d'un protocole de 60 contractions maximales isométriques répétées des extenseurs du genou (5min avec 3sec de contractions puis 2 sec de repos), un plateau apparaît sur la dernière minute du test, caractérisé par une absence de modification du pic de couple (Burnley, 2009). Ce seuil critique intervient à 25-35% du pic de couple maximal des extenseurs du genou (Burnley, 2009). Ce seuil semblerait être une limite au-dessus de laquelle les mécanismes de fatigabilité sont principalement d'origine

périphérique et en dessous de laquelle les mécanismes sont principalement d'origine centrale (Burnley, 2009; Jones et al., 2008). En effet, la réponse métabolique musculaire est différente, si l'exercice est réalisé au-dessus ou en dessous du seuil critique. En dessous de ce seuil, les valeurs de phosphocréatine (PCr), de phosphate inorganique (Pi) et du pH sont rapidement stabilisées et maintenues à des valeurs proches de celles de repos alors qu'au-dessus, un changement brusque du pH et du Pi ou progressif de la PCr pourraient prédisposer le muscle au développement de la fatigue (Jones et al., 2008). Ces éléments sont également en faveur du développement de fatigue périphérique lors de tâches réalisées au-dessus du seuil critique. C'est donc un argument de plus en faveur d'un mécanisme d'origine périphérique lors de notre protocole à base de contractions maximales donc par définition au-dessus du seuil critique.

Dans notre étude chez les patients atteints de SEP, un entraînement combiné est proposé avec un réentraînement à l'effort continu à une intensité supérieure au seuil critique. Celui-ci n'a pas mis en évidence de modifications du seuil critique qui reste en post entraînement à 50% du pic de couple isométrique. Ceci est concordant avec les travaux de Jenkins et al., (1993) sur l'entraînement à intensité supérieure au seuil critique. Chez des sujets sains, un entraînement intermittent à haute intensité 3 fois par semaine pendant 8 semaines a montré une augmentation du potentiel de travail au-dessus du seuil critique mais sans modification de la pente de la relation donc du seuil critique (Jenkins and Quigley, 1993). En revanche, un entraînement réalisé au seuil critique à une fréquence de 3 entraînements par semaine pendant 8 semaines a mis en évidence une augmentation du seuil critique (Jenkins and Quigley, 1992).

En conclusion, l'intensité de l'entraînement proposé semble donc trop élevée pour induire des modifications du seuil critique mais il a permis une modification de la quantité de travail réalisée au-dessus du seuil. Il semble ainsi qu'un protocole d'exercice au seuil serait préférable dans l'optique de décaler le seuil critique et ainsi d'avoir de répercussion plus importante sur les performances locomotrices et en particulier sur le test des 6 minutes puisque la force au seuil est un paramètres explicatif de la performance.

VII. COACTIVATIONS

Dans notre deuxième étude, les coactivations des fléchisseurs du genou lors de contractions concentriques maximales des extenseurs du genou étaient plus importantes chez les patients atteints de SEP que chez les sujets sains avec respectivement pour le BF 31% et 18% et pour le Semi Tendineux 20% et 9% de coactivations (Hameau et al., 2017). Lors du protocole de fatigue avec des contractions maximales isocinétiques concentriques, le niveau de coactivations restait inchangé au cours de la tâche (Hameau et al., 2017) (voir étude 2 et étude 3) ce qui est concordant avec de précédents résultats chez les sujets sains de Kellis, (1999) (Kellis, 1999).

La participation du muscle antagoniste est un facteur à prendre en compte lors d'un protocole de fatigue. En effet, le moment de force enregistré par le dynamomètre isocinétique est la résultante du moment de force développé par le muscle agoniste, dans notre cas, les extenseurs du genou, auquel est soustrait le moment de force qui s'y oppose développé par les antagonistes, les fléchisseurs du genou. La mesure de l'activité EMG des muscles antagonistes peut ainsi permettre une meilleure compréhension de la mesure du moment de force résultant. L'activité des muscles antagonistes lors d'une contraction volontaire du muscle agoniste est physiologique et a un rôle protecteur de l'articulation afin d'éviter toute lésion (Psek and Cafarelli, 1993). Il permet ainsi de stabiliser l'articulation lors de mouvement lié à la contraction du muscle agoniste. Chez des sujets sains, lors de contractions sous maximales isométriques répétées des extenseurs du genou, une augmentation de l'activité EMG des muscles antagonistes a été rapportée montrant ainsi la participation des muscles antagonistes dans la diminution du moment de force développé (Psek and Cafarelli, 1993). Les coactivations sont dépendantes de la pratique sportive puisque lors de contractions isocinétiques des extenseurs du genou, les coactivations des fléchisseurs sont de 57% chez les sprinteurs et de 14% chez les coureurs de fond (Osternig et al., 1986). Par ailleurs, lors d'un protocole de fatigue par stimulation électrique du quadriceps, les coactivations du biceps femoris ont une tendance à la diminution (Zory et al., 2005). En revanche lors d'un protocole de fatigue basé sur des contractions concentriques des extenseurs du genou, les coactivations sont maintenues au même niveau pendant tout le protocole de fatigue (Kellis, 1999). Il semblerait que, de nouveau le type de protocole ait une influence majeure sur les mécanismes mis en jeu et dans ce cas sur la participation des muscles

antagonistes à la fatigabilité. Ces différentes études montrent encore une fois la spécificité des mécanismes de fatigabilité en fonction de la tâche réalisée. Lors de contractions concentriques répétées, le muscle antagoniste a une activité sous maximale excentrique dont le moment de force est estimé à environ 15% du moment de force résultant (Kellis and Baltzopoulos, 1997).

Dans notre étude, les coactivations sont inchangées en fin de protocole ce qui est concordant avec les résultats d'une étude réalisée chez des sujets sains lors de contractions maximales isocinétiques concentriques des extenseurs du genou. La perte de force est en lien avec une diminution de l'activité EMG des agonistes, les extenseurs du genou sans modification de l'activité EMG des antagonistes, les fléchisseurs du genou. A la vue de ces résultats, le muscle antagoniste ne semble pas être directement impliqué dans le mécanisme de fatigue. Mais la diminution de l'activité EMG des muscles agonistes sans modifications de celle des antagonistes peut également s'interpréter comme une augmentation de la force d'opposition au mouvement au cours du protocole de fatigue (Moreau et al., 2016).

Dans une autre pathologie neurologique, la paralysie cérébrale, la régulation des coactivations semble faire partie d'un mécanisme compensatoire pour permettre de générer de la force malgré une grande faiblesse musculaire. Cette hypothèse a été avancée par Moreau et al., (2016) devant la diminution concomitante de l'activité EMG du muscle agoniste et de l'antagoniste donc une diminution de la force d'opposition au mouvement. Ce serait un des mécanismes explicatifs du plus faible déclin du couple de force chez les sujets atteints de paralysie cérébrale par rapport aux sujets sains. En effet la fatigabilité musculaire des extenseurs du genou lors de protocole de fatigue à base de contractions concentriques montre également une moindre fatigabilité chez les patients atteints de paralysie cérébrale par rapport aux sujets sains (Moreau et al., 2008). De plus, plus le niveau de coactivations est important, moins la fatigabilité est importante (Moreau et al., 2009). Dans cette population, le pattern de recrutement des fléchisseurs du genou est différent de celui des sujets sains et de celui mis en évidence chez les patients atteints de SEP dans notre étude. Le niveau des coactivations n'est pas modifié par la fatigue donc cette justification n'est pas applicable pour expliquer le plus faible déclin du pic de couple chez les patients atteints de SEP par rapport aux sujets sains et n'a ainsi pas la même origine que chez les sujets atteints de paralysie cérébrale.

Suite à notre programme de rééducation combiné, le niveau des coactivations était inchangé. Chez les sujets sains, les effets de l'entraînement sur les coactivations sont controversés avec dans certaines études une augmentation, pour d'autres une absence de changement voir une diminution des coactivations (Tillin et al., 2011). Suite à un programme de 8 semaines d'entraînement sur robot du membre supérieur, des patients hémiparétiques chroniques avaient une diminution des coactivations au niveau de l'épaule et du coude (Hu et al., 2006). Une diminution des coactivations devrait entraîner une augmentation du couple de force développé mais avec un possible risque pour la stabilité de l'articulation (Tillin et al., 2011). Cette diminution peut également être interprétée comme une amélioration de la commande sélective d'un groupe musculaire. Aucun de ces deux mécanismes n'était présent chez les patients atteints de SEP puisque les coactivations n'étaient pas modifiées par l'entraînement.

En conclusion, les coactivations sont inchangées en fin de protocole de fatigue chez les patients atteints de SEP. L'absence de modification de l'activité EMG des antagonistes associée à la diminution de l'activité EMG des muscles agonistes peut s'interpréter comme une augmentation de la force d'opposition au mouvement au cours du protocole de fatigue (Moreau et al., 2016). Les mécanismes de régulation des coactivations semblent différer dans les différentes pathologies du SNC (paralysie cérébrale et SEP).

VIII. INTERETS CLINIQUES

Les intérêts cliniques de ce travail sont multiples : avec en premier lieu, l'utilisation d'une taxonomie spécifique pour désigner la fatigue et la fatigabilité ; ce travail met également en exergue la tâche dépendance des mécanismes de fatigue chez les patients atteints de SEP et donc la nécessité d'établir un protocole de fatigue harmonisé afin d'évaluer les patients ; cette évaluation standardisée permettra ainsi une évaluation des techniques de rééducation afin de proposer aux patients les techniques efficaces pour diminuer de la fatigabilité musculaire.

Ce travail a pour premier intérêt de scinder l'évaluation de la fatigue et de la fatigabilité qui sont deux troubles différents présents chez les patients atteints de SEP et pour lesquels les méthodes d'évaluation et de prise en charge sont différentes. Nos résultats vont dans le sens de deux entités différentes puisqu' i) aucun lien entre la fatigue et la fatigabilité n'a été montré, ii) la fatigue diminue en post entraînement sans qu'il n'y ait de baisse de la fatigabilité. En effet, pour la fatigue, il s'agit d'un symptôme, d'une perception et pour la fatigabilité, d'une performance lors de la réalisation d'une tâche (Seamon and Harris-Love, 2016). Cette distinction est nécessaire et conditionne la compréhension des troubles de ces patients. Kluger et al., (2013) a également insisté sur cette nécessité d'utiliser des termes différents pour décrire la fatigue générale perçue nommée fatigue et pour la performance le terme de fatigabilité (Kluger et al., 2013). En revanche, à l'heure actuelle cette distinction n'est pas présente dans le thésaurus de référence MeSH (Medical Subject Headings) où la désignation reste « muscle fatigue».

L'évaluation de la force sur dynamomètre isocinétique est une évaluation couramment réalisée en routine clinique actuellement décrite comme le « gold standard » chez les patients atteints de pathologies neurologiques et en particulier chez les patients atteints de SEP. En revanche, l'évaluation de la fatigabilité est très peu réalisée. Grâce à cette étude, il semble primordial de concevoir un protocole spécifique et de le reproduire dans les mêmes conditions expérimentales afin d'avoir des données comparables. En effet, ce travail a mis en évidence les conséquences de l'ensemble des paramètres du protocole de fatigue sur l'intensité et les mécanismes de fatigue impliqués. En effet, les mécanismes impliqués dans la fatigabilité sont dépendants de la tâche et de ses caractéristiques (type de contractions, vitesse, groupe musculaire,

caractère continu ou intermittent..). Une réflexion autour d'un protocole harmonisé d'évaluation de la fatigabilité chez les patients atteints de SEP est à mener afin de permettre une standardisation et une réalisation de cette évaluation en routine clinique. Cette évaluation doit nécessairement impliquer des groupes musculaires clés lors de tâches fonctionnelles tels que les extenseurs du genou et dans des conditions expérimentales se rapprochant le plus possible des activités de la vie quotidienne.

Cette démarche préalable, de terminologie adaptée, de standardisation du protocole d'évaluation sont les étapes indispensables pour valider les techniques de rééducation les plus appropriées afin de diminuer la fatigabilité musculaire des patients atteints de SEP. Le but clinique est de proposer des techniques de rééducation optimales aux patients atteints de SEP afin de limiter les déficits et leurs conséquences fonctionnelles. Or jusqu'à présent peu de techniques de rééducation ont fait leur preuve dans la prise en charge des patients atteints de SEP. Ce travail a permis de montrer l'efficacité d'un programme de rééducation combiné sur la force et la fatigue mais sans effet bénéfique sur la fatigabilité.

IX. LIMITES

L'ensemble de ce travail de thèse présente plusieurs limites.

Dans ces différentes études sur la fatigabilité musculaire, nous n'avons pas réalisé d'évaluation électrophysiologique. Cette analyse nous aurait permis de déterminer précisément l'origine de la fatigabilité. En effet, une distinction entre la fatigabilité d'origine centrale et périphérique aurait ainsi pu être mise en exergue. Par ailleurs, une étude électrophysiologique avec une analyse de l'onde M aurait permis de normaliser le signal EMG et donc de s'affranchir d'éventuels changements de l'excitabilité membranaire. En effet, la normalisation des valeurs EMG par rapport à l'onde M est nécessaire pour éviter l'influence des modifications périphériques associées à la fatigue (Duchateau, 1995). Nos résultats sur le signal EMG sont donc à interpréter avec précaution et ne reflètent pas les adaptations centrales de la fatigue.

Dans ces différentes études, le choix a été fait de cibler nos investigations sur des contractions isocinétiques concentriques dans l'optique de se rapprocher des activités de la vie quotidienne des patients et en particulier de la marche. En effet, les patients décrivent une grande fatigabilité qui se manifeste à la marche par une augmentation

progressive des difficultés aboutissant à un arrêt de la marche. Cependant, on peut se questionner sur l'utilisation de contractions maximales puisque ce sont des niveaux de force que les patients n'utilisent pas dans leur vie quotidienne. En effet, lors de la marche, les contractions sont sous-maximales. Ce protocole ne permet pas de refléter les activités de la vie quotidienne car elles mettent en jeu des contractions bilatérales dynamiques avec la participation de masses musculaires importantes (différents groupes musculaires), avec la particularité de procéder à des accélérations et des décélérations, avec pour certaines activités des changements de type de contractions (concentriques/excentriques) (Twomey et al., 2017) et avec une sollicitation d'intensité sous-maximale. Il est donc difficile d'investiguer la fatigabilité musculaire dans des conditions similaires à la vie quotidienne du patient. Les liens entre la fatigabilité mesurée lors de protocoles standardisés et celle ressentie par les patients lors de la marche reste une question en suspens. En effet, afin d'évaluer cette fatigabilité décrite par les patients lors de la marche il serait préférable de faire une évaluation de la fatigabilité en condition écologique. Une évaluation après une tâche fatigante écologique telle que la marche est envisageable avec une évaluation avant et après la tâche mais pose la difficulté d'une évaluation immédiate en fin de tâche écologique. En effet, la rapidité de récupération de certains processus de fatigue oblige à réaliser l'évaluation immédiatement à l'arrêt de la tâche (Twomey et al., 2017). Cette contrainte est donc difficilement compatible avec une évaluation sur dynamomètre isocinétique qui demande un temps d'installation non compressible ce qui induirait une pause entre la fin de la marche et l'évaluation sur dynamomètre isocinétique. En revanche, une équipe vient de développer un outil qui permettrait de réaliser une tâche fatigante bilatérale dynamique sous-maximale et qui pourrait en stoppant le mouvement procéder immédiatement à l'évaluation quantifiée de la force (Twomey et al., 2017). Cet outil permettrait ainsi de procéder à une tâche fatigante qui s'approche des caractéristiques de la marche.

D'autre part, l'ensemble de ces études a été réalisé chez des patients atteints de SEP avec une atteinte légère à modérée. Une investigation chez des sujets avec une atteinte plus importante serait également pertinente à conduire mais ceci aurait nécessité de mettre en place un protocole différent de fatigabilité musculaire. Ceci aurait rendu difficile la comparaison des résultats avec les autres études issues de la littérature. En effet, avec l'augmentation des déficiences, les patients ont plus de difficultés à parcourir

le secteur articulaire lors de contractions musculaires ou peuvent développer une force inférieure au poids de la jambe ce qui nécessite ainsi d'adapter le mode de contraction en passant en actif aidé lors de l'évaluation sur ergomètre isocinétique.

Par ailleurs, l'étude 3 qui portait sur l'adaptation de la fatigabilité suite à un programme de rééducation combiné court et intensif était une étude pilote. Dans cette étude, il n'y avait donc pas de groupe contrôle. Il serait ainsi pertinent méthodologiquement de réaliser une étude contrôlée randomisée avec des évaluateurs en aveugle du traitement du patient afin de valider ces résultats préliminaires.

Par ailleurs, la SEP est une pathologie très complexe avec une association de diverses déficiences et la présence de trois formes différentes (rémittente récurrente, progressive primaire et secondaire). Une sous-analyse en fonction de la forme de la pathologie mais également des déficiences présentes affinerait la compréhension de la fatigabilité chez les patients atteints de SEP. En effet, on peut émettre l'hypothèse que la fatigabilité pourrait être différente selon les formes et les déficiences.

CHAPITRE V. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

I. CONCLUSION

L'objectif de ce travail était de caractériser la fatigue et la fatigabilité musculaire des patients atteints de SEP lors de contractions maximales volontaires concentriques isocinétiques en comparaison avec des sujets sains mais également d'explorer les liens avec les performances locomotrices ainsi que leurs adaptations suite à un programme de rééducation combiné.

Le premier chapitre de ce travail a permis de préciser les différents symptômes présents dans la SEP avec une partie spécifique sur les notions de fatigue et de fatigabilité. Puis, ce chapitre a permis de faire le point sur les différents programmes de rééducation proposés aux patients et leurs bénéfices en général et plus spécifiquement sur la fatigue et la fatigabilité.

Le second chapitre présentait la méthodologie utilisée pour répondre à nos différentes questions en précisant les différents outils, les échelles et les tests cliniques choisis.

Le troisième chapitre analysait au décours de trois études la fatigue et la fatigabilité chez les patients atteints de SEP. Dans l'étude 1, la relation entre fatigue, fatigabilité et performances locomotrices a été explorée. Dans la seconde étude, une caractérisation de la fatigabilité des patients atteints de SEP en comparaison avec celle des sujets sains a été menée. Puis au cours de la troisième étude, une analyse de l'impact d'un programme de rééducation combiné et intensif sur la fatigue et la fatigabilité a été présentée.

Le quatrième chapitre a eu pour but de discuter ces différents résultats en particulier sur les liens entre fatigue et fatigabilité, entre ces deux symptômes et les performances locomotrices puis de revenir sur la notion de tâche dépendance mais également de développer celle de seuil critique lors de protocole de fatigue. Les intérêts cliniques de l'évaluation de la fatigabilité chez les patients atteints de SEP au moyen d'un bilan standardisé dans un but secondaire de validation des techniques de rééducation ont été proposés.

Les principaux résultats de ce travail ont mis en évidence les spécificités de la fatigabilité chez les sujets atteints de SEP. La découverte importante de ce travail est la plus grande résistance à la fatigue des patients atteints de SEP par rapport aux sujets

sains, lors de contractions concentriques maximales isocinétiques. Ce résultat, allant à l'inverse de précédentes études réalisées lors de contractions isométriques s'expliquerait à la fois par la notion de tâche dépendance des mécanismes de fatigue impliqués et à la fois par la commande volontaire des patients atteints de SEP qui ne permet pas d'atteindre des niveaux de sollicitations suffisamment élevés du système musculaire périphérique pour conduire à l'apparition d'une fatigabilité périphérique. La seconde information importante est la mise en évidence d'un seuil critique qui apparaît à 50% de la force maximale exprimée en pourcentage de la force isométrique pour les sujets atteints de SEP et les sujets sains qui montre sur ce plan un comportement similaire face à une tâche fatigante des patients et des sujets sains. Par ailleurs, l'étude 1 a établi l'absence de lien entre les performances locomotrices évaluées avec des tests couramment utilisés en routine clinique et à la fois la fatigue et la fatigabilité bien que la force développée en situation de fatigue soit un facteur explicatif de la performance au test des 6 minutes. En outre, bien qu'un programme de rééducation combiné et intensif permette une diminution de la fatigue et un gain de force, la fatigabilité musculaire des extenseurs du genou s'avère majorée car la force développée en situation de fatigue (fin de protocole) reste inchangée. Il semble ainsi que le protocole combiné et intensif proposé soit efficace en termes de gain de force mais pas en gain de force en situation de fatigue mettant de nouveau en lumière la présence d'un seuil critique qui n'est pas modifié par le programme de rééducation.

II. PERSPECTIVES

Les perspectives de ce travail de recherche se situent à deux niveaux : à la fois, à un niveau clinique et à un niveau scientifique. Au niveau de la clinique, les perspectives sont d'établir un protocole d'évaluation de la fatigabilité standardisé et ainsi de permettre une évaluation des effets des programmes de rééducation proposés aux patients atteints de SEP. Du point de vue scientifique, les perspectives sont de mettre en exergue la part de la participation de la fatigue centrale et périphérique dans le protocole de fatigabilité utilisé dans ce travail à base de contractions maximales concentriques isocinétiques ainsi que de déterminer quels protocoles de rééducation sont efficaces sur la fatigabilité chez les patients atteints de SEP.

II. 1. Apport d'une étude électrophysiologique dans la mise en évidence des processus mis en jeu dans la fatigabilité

Une analyse des mécanismes impliqués dans le processus de fatigabilité de ce protocole semble incontournable afin de valider nos hypothèses. En effet, l'apport d'une étude électrophysiologique permettrait d'approfondir la compréhension des mécanismes de fatigabilité lors de contractions concentriques et ainsi de différencier la fatigabilité d'origine centrale et périphérique chez les patients atteints de SEP. Dans l'interprétation de nos résultats, nous avons ainsi émis l'hypothèse que ce protocole mettait en jeu principalement une fatigabilité d'origine périphérique et que celle-ci était moins importante chez les sujets atteints de SEP par rapport aux sujets sains. La première hypothèse posée s'appuie sur l'origine des mécanismes de fatigabilité en fonction du type de contractions réalisées et la seconde se base sur la notion d'une commande volontaire altérée qui ne permet pas de solliciter de façon complète, le système musculaire pour générer une fatigabilité périphérique. Ces deux hypothèses sont ainsi à vérifier grâce à la mise en place d'une étude électrophysiologique au décours du protocole. La fatigabilité périphérique serait ainsi évaluée grâce à une secousse évoquée (nerf fémoral) à la fois sur un muscle au repos (secousse évoquée) et immédiatement après une contraction maximale volontaire (secousse évoquée potentiée). La fatigabilité centrale serait quant à elle, mise en évidence par surimposition d'une stimulation électrique du nerf fémoral lors d'une contraction maximale volontaire. Cette stimulation surimposée serait réalisée au décours d'une contraction isométrique pré-test de fatigue et post-test de fatigue. Dans la littérature, cette analyse a été effectuée lors de contractions maximales isométriques car la phase de plateau de la contraction est maintenue en général 5 secondes et permet ainsi que la secousse surimposée intervienne en contraction maximale ce qui semble beaucoup plus aléatoire lors d'une contraction concentrique et donc difficile à mettre en place au décours du protocole de fatigue. La fatigabilité centrale serait également investiguée grâce à l'analyse du signal EMG normalisé par rapport à l'onde M ce qui éviterait ainsi le biais lié aux changements périphériques potentiels consécutifs à la fatigue (Zory et al., 2005).

Dans un second temps, afin de valider l'influence du type de contraction utilisée dans le protocole de fatigabilité, une investigation du déclin de force associé à une analyse électrophysiologique pourrait être menée lors d'une étude comparative au moyen de deux type de contractions différentes. En effet, un protocole comparant des contractions concentriques versus isométriques s'avère pertinent pour valider cette hypothèse. Notre choix de ce type de contraction s'appuyait sur le désir de s'approcher au mieux de situation vécue dans la vie de tous les jours par les patients. En effet, dans les activités de la vie quotidienne, de nombreuses activités sont réalisées au moyen de contractions concentriques. De même, dans l'idée d'explorer la fatigabilité en se rapprochant des conditions de la vie de tous les jours, l'utilisation d'un protocole avec des contractions sous-maximales s'avèrerait également pertinent. Cette analyse électrophysiologique comparative des patients atteints de SEP et des sujets sains permettrait ainsi de valider ou de réfuter les hypothèses proposées dans ce travail quant à l'origine périphérique de la fatigue survenue au cours d'un protocole de contractions concentriques et à la moindre fatigabilité périphérique des sujets atteints de SEP.

Par ailleurs, ce travail a soulevé la spécificité de la fatigabilité chez les patients atteints de SEP par rapport à d'autres pathologies neurologiques centrales. En effet, une comparaison avec des sujets présentant d'autres pathologies neurologiques pourrait être intéressante car de précédentes études ont également montré une moindre fatigabilité des sujets présentant une hémiparésie ou une paralysie cérébrale par rapport à des sujets sains (Moreau et al., 2009). Cette moindre fatigabilité lors de contractions concentriques pourrait être généralisable aux pathologies neurologiques centrales quand la commande volontaire n'atteint pas des niveaux de sollicitations du système musculaire périphérique conduisant à l'apparition de fatigabilité. Seule une analyse comparative du comportement des patients atteints de différentes pathologies neurologiques permettrait de répondre à cette question.

II. 2. Développement d'un programme optimal de rééducation dans l'optique d'une diminution de la fatigabilité

Le programme de rééducation combiné proposé dans l'étude 3 n'a pas obtenu les résultats escomptés en termes de diminution de la fatigabilité des patients atteints de SEP. Nous avons proposé un programme combiné intensif avec des séances de kinésithérapie ciblées sur le travail de l'équilibre et de la marche, réentraînement à l'effort et renforcement musculaire. Suite à ce programme de rééducation combiné, des gains de force musculaire ont été mis en évidence mais en revanche, la fatigabilité a été augmentée. Les gains de force suite à un programme combiné ont largement été prouvés dans la littérature (Golzari et al., 2010; Wens et al., 2015) mais les effets sur la fatigabilité étaient méconnus. L'augmentation de la fatigabilité s'explique par le fait que la force à l'état de base était augmentée alors que la force en situation de fatigue restait inchangée ce qui a pour conséquence une augmentation du déclin de force et donc de la fatigabilité. En revanche, ce protocole permettait de réduire la fatigue.

Le programme de renforcement a été placé en fin de session après une heure de séance de kinésithérapie et quarante minutes de réentraînement à l'effort afin que le renforcement musculaire soit réalisé sur un muscle en état de fatigue. Mais ce protocole n'a pas permis de modifier la force développée par les sujets en situation de fatigue post entraînement. En effet, cette condition de fatigue du muscle est un prérequis de l'efficacité du programme de renforcement musculaire (Rooney et al., 1994). Or, comme nos résultats l'ont montré, les patients atteints de SEP ont une plus grande résistance à la fatigue lors de contractions concentriques par rapport aux sujets sains. Pour les futures études, il semble pertinent de sélectionner un autre type de contraction musculaire pour le programme de renforcement musculaire.

Plusieurs pistes sont à explorer chez les patients atteints de SEP dans l'optique de diminuer la fatigabilité et principalement de la fatigabilité centrale. Suite à un programme de renforcement musculaire, les adaptations se font à plusieurs niveaux : à la fois des adaptations nerveuses et des adaptations musculaires. Celles-ci sont dépendantes de l'intensité et du type de contractions musculaires (Babault et al., 2006). La première serait d'analyser l'effet de programme de renforcement musculaire en endurance de force afin de s'assurer de l'état de « pré-fatigue » du muscle. Par ailleurs,

des protocoles ciblant différents types de contractions musculaires sont ainsi à explorer. En effet, de nombreux protocoles de renforcement musculaire progressif (Dalgas et al., 2009b; Dodd et al., 2011) proposés aux patients atteints de SEP font généralement état d'un départ à 3 séries de 10 répétitions à une charge de 15RM (résistance maximale) puis en progression jusqu'à 4 séries de 8 répétitions à une charge de 8RM ce qui implique une phase de contraction concentrique rapide associée au retour à une phase de contraction excentrique lente. Cette modalité d'exercice impliquant deux types de contractions à la fois concentrique et excentrique pourrait ainsi induire des modifications de la fatigabilité. Il semble en effet, primordial d'établir quel programme a un impact positif sur la fatigabilité dans le but d'en faire bénéficier les patients atteints de SEP. Cependant, il faut noter que le programme combiné proposé dans notre étude permet une diminution de la fatigue qui est corrélée à la qualité de vie. Il serait donc pertinent d'établir l'impact fonctionnel de la fatigabilité sur les activités de la vie quotidienne du patient. Dans nos études, aucun lien entre la fatigabilité et les performances locomotrices n'a été mis en évidence. Une évaluation de la fatigabilité est à construire afin de s'approcher au mieux de la fatigabilité ressentie par les patients lors de la marche.

II. 3. Elaboration d'une évaluation clinique de la fatigabilité

Au niveau clinique, il semble important de construire une méthode d'évaluation qui puisse être appliquée en routine clinique car devant l'absence de protocole établi cette évaluation ne fait pas partie intégrante du bilan du patient atteint de SEP. Dans ce travail, il a été mis en évidence qu'une modification d'un paramètre du protocole (vitesse, intensité, type de contraction...) entraîne une modification des mécanismes de fatigabilité impliqués et rend ainsi impossible toute comparaison des données. Afin d'être applicable au quotidien dans l'évaluation du patient atteint de SEP, ce protocole doit répondre à un premier critère qui est un temps de passation faible. En effet, grâce à l'utilisation du dynamomètre isocinétique, l'évaluation de la fatigabilité peut être couplée à celle de l'évaluation de la force maximale volontaire du groupe musculaire en particulier pour les muscles fléchisseurs et extenseurs du genou. En routine clinique,

l'utilisation de l'EMG ne semble pas être pertinente étant donné les temps d'installation et de traitements nécessaires à l'exploitation des données.

En combinant nos résultats et les données issues de la littérature, un protocole étudiant la fatigabilité au cours d'une contraction isométrique maximale maintenue présente de nombreux intérêts : i) à la fois en terme de temps de passation, la contraction est maintenue 30 (Schwid et al., 1999; Surakka et al., 2004b) ou 45 secondes (Sheean et al., 1997) et ii) en terme de sollicitation plus spécifique d'une fatigabilité centrale (Skurvydas et al., 2011). A l'heure actuelle, ce protocole semble être le plus pertinent mais de nouveaux outils sont actuellement en cours de développement et pourraient modifier l'étude de la fatigabilité. En effet, ces outils permettraient d'étudier la fatigabilité en s'approchant des conditions écologiques. La fatigabilité serait ainsi étudiée dans des mouvements de l'ensemble du corps du patient et non d'un groupe musculaire unique (Twomey et al., 2017). Cette approche nouvelle dans l'évaluation de la fatigabilité permet ainsi d'être au plus proche de la physiologie des mouvements tels que la locomotion, avec des mouvements alternatifs des deux membres inférieurs mettant en jeu de nombreuses masses musculaires. Il a été démontré que les mécanismes impliqués dans la fatigabilité musculaire étaient différents en fonction du versant unilatéral ou bilatéral de la tâche (Matkowski et al., 2011). Cette équipe du Canada développe un cycloergomètre permettant d'effectuer une tâche fatigante impliquant les deux membres inférieurs qui en moins d'une seconde permettrait une mesure d'une contraction maximale volontaire isométrique des extenseurs du genou. Cette exploration permettrait ainsi de s'approcher de la fatigabilité intervenant lors de la locomotion grâce à une tâche impliquant les deux membres inférieurs avec des contractions dynamiques sous-maximales (Doyle-Baker et al., 2017).

Pour conclure cette partie, standardiser l'évaluation de la fatigabilité afin de mieux l'appréhender dans la prise en charge au quotidien des patients atteints de SEP mais également afin de déterminer le programme optimal de rééducation à mettre en place est un objectif majeur des suites de ce travail. Il est également primordial de mettre en évidence les mécanismes impliqués dans la fatigabilité chez les patients atteints de SEP, lors de contractions concentriques et éventuellement de détacher des mécanismes communs aux pathologies avec une atteinte du SNC.

REFERENCES

- A**hlgren, C., Odén, A., Lycke, J., 2011. High nationwide prevalence of multiple sclerosis in Sweden. *Mult. Scler.* 17, 901–8.
- Al-Falahe, N.A., Nagaoka, M., Vallbo, A.B., 1990. Lack of fusimotor modulation in a motor adaptation task in man. *Acta Physiol. Scand.* 140, 23–30.
- Allen, D.G., Lamb, G.D., Westerblad, H., 2008. Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol. Rev.* 88, 287–332.
- Amtmann, D., Bamer, A.M., Noonan, V., Lang, N., Kim, J., Cook, K.F., 2012. Comparison of the psychometric properties of two fatigue scales in multiple sclerosis. *Rehabil. Psychol.* 57, 159–66.
- Andreasen, A.K., Jakobsen, J., Petersen, T., Andersen, H., 2009. Fatigued patients with multiple sclerosis have impaired central muscle activation. *Mult. Scler.* 15, 818–27.
- Armstrong, L.E., Winant, D.M., Swasey, P.R., Seidle, M.E., Carter, A.L., Gehlsen, G., 1983. Using isokinetic dynamometry to test ambulatory patients with multiple sclerosis. *Phys. Ther.* 63, 1274–9.
- Ayalon, M., Ben-Sira, D., Hutzler, Y., Gilad, T., 2000. Reliability of isokinetic strength measurements of the knee in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 42, 398–402.
- B**abault, N., Desbrosses, K., Fabre, M.-S., Michaut, A., Pousson, M., 2006. Neuromuscular fatigue development during maximal concentric and isometric knee extensions. *J. Appl. Physiol.* 100, 780–785.
- Bach, J., 2017. Causality and complex disease: The example of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 21.
- Baert, I., Freeman, J., Smedal, T., Dalgas, U., Romberg, A., Kalron, A., Conyers, H., Elorriaga, I., Gebara, B., Gumse, J., Heric, A., Jensen, E., Jones, K., Knuts, K., Maertens de Noordhout, B., Martic, A., Normann, B., Eijnde, B.O., Rasova, K., Santoyo Medina, C., Truyens, V., Wens, I., Feys, P., 2014. Responsiveness and clinically meaningful improvement, according to disability level, of five walking measures after rehabilitation in multiple sclerosis: a European multicenter study. *Neurorehabil. Neural Repair* 28, 621–31.

- Bakshi, R., 2003. Fatigue associated with multiple sclerosis: diagnosis, impact and management. *Mult. Scler. J.* 9, 219–227.
- Bakshi, R., Shaikh, Z.A., Miletich, R.S., Czarnecki, D., Dmochowski, J., Henschel, K., Janardhan, V., Dubey, N., Kinkel, P.R., 2000. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult. Scler.* 6, 181–5.
- Bamer, A.M., Johnson, K.L., Amtmann, D., Kraft, G.H., 2008. Prevalence of sleep problems in individuals with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 14, 1127–30.
- Bansi, J., Bloch, W., Gamper, U., Kesselring, J., 2013a. Training in MS: influence of two different endurance training protocols (aquatic versus overland) on cytokine and neurotrophin concentrations during three week randomized controlled trial. *Mult. Scler.* 19, 613–21.
- Bansi, J., Bloch, W., Gamper, U., Riedel, S., Kesselring, J., 2013b. Endurance training in MS: short-term immune responses and their relation to cardiorespiratory fitness, health-related quality of life, and fatigue. *J. Neurol.* 260, 2993–3001.
- Barry, B.K., Enoka, R.M., 2007. The neurobiology of muscle fatigue: 15 years later. *Integr. Comp. Biol.* 47, 465–473.
- Belanger, A.Y., McComas, A.J., 1981. Extent of motor unit activation during effort. *J. Appl. Physiol.* 51, 1131–5.
- Benedetti, M.G., Piperno, R., Simoncini, L., Bonato, P., Tonini, A., Giannini, S., 1999. Gait abnormalities in minimally impaired multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 5, 363–368.
- Benito-León, J., Morales, J.M., Rivera-Navarro, J., Mitchell, A., 2003. A review about the impact of multiple sclerosis on health-related quality of life. *Disabil. Rehabil.* 25, 1291–303.
- Bergamaschi, R., Romani, A., Versino, M., Poli, R., Cosi, V., 2007. Clinical aspects of fatigue in multiple sclerosis. *Funct. Neurol.* 12, 247–51.
- Bermel, R.A., Bakshi, R., 2006. The measurement and clinical relevance of brain atrophy in multiple sclerosis. *Lancet. Neurol.* 5, 158–170.
- Bigland-Ritchie, B., 1981. EMG/force relations and fatigue of human voluntary contractions. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 9, 75–117.
- Bigland-Ritchie, B., Johansson, R., Lippold, O.C., Smith, S., Woods, J.J., 1983a. Changes in motoneurone firing rates during sustained maximal voluntary contractions. *J. Physiol.* 340, 335–46.

- Bigland-Ritchie, B., Johansson, R., Lippold, O.C., Woods, J.J., 1983b. Contractile speed and EMG changes during fatigue of sustained maximal voluntary contractions. *J. Neurophysiol.* 50, 313–324.
- Bilodeau, M., 2006. Central fatigue in continuous and intermittent contractions of triceps brachii. *Muscle and Nerve* 34, 205–213.
- Bogdanis, G.C., 2012. Effects of physical activity and inactivity on muscle fatigue. *Front. Physiol.* 3, 142.
- Bohannon, R.W., Smith, M.B., 1987. Assessment of strength deficits in eight paretic upper extremity muscle groups of stroke patients with hemiplegia. *Phys. Ther.* 67, 522–5.
- Boniface, S.J., Mills, K.R., Schubert, M., 1991. Responses of single spinal motoneurons to magnetic brain stimulation in healthy subjects and patients with multiple sclerosis. *Brain* 114 (Pt 1, 643–62.
- Borghi, M., Cavallo, M., Carletto, S., Ostacoli, L., Zuffranieri, M., Picci, R.L., Scavelli, F., Johnston, H., Furlan, P.M., Bertolotto, A., Malucchi, S., 2013. Presence and Significant Determinants of Cognitive Impairment in a Large Sample of Patients with Multiple Sclerosis. *PLoS One* 8, 1–9.
- Bosquet, L., Gouadec, K., Berryman, N., Duclos, C., Gremeaux, V., Croisier, J.-L., 2015. Physiological Interpretation of the Slope during an Isokinetic Fatigue Test. *Int. J. Sports Med.* 36, 680–3.
- Boudarham, J., Roche, N., Pradon, D., Delouf, E., Bensmail, D., Zory, R., 2014a. Effects of Quadriceps Muscle Fatigue on Stiff-Knee Gait in Patients with Hemiparesis. *PLoS One* 9, e94138.
- Boudarham, J., Roche, N., Teixeira, M., Hameau, S., Robertson, J., Bensmail, D., Zory, R., 2014b. Relationship between neuromuscular fatigue and spasticity in chronic stroke patients: a pilot study. *J. Electromyogr. Kinesiol.* 24, 292–9.
- Boyas, S., Guével, A., 2011. Neuromuscular fatigue in healthy muscle: Underlying factors and adaptation mechanisms. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 54, 88–108.
- Briken, S., Gold, S.M., Patra, S., Vettorazzi, E., Harbs, D., Tallner, A., Ketels, G., Schulz, K.H., Heesen, C., 2014. Effects of exercise on fitness and cognition in progressive MS: a randomized, controlled pilot trial. *Mult. Scler.* 20, 382–90.
- Broekmans, T., Gijbels, D., Eijnde, B.O., Alders, G., Lamers, I., Roelants, M., Feys, P., 2013. The relationship between upper leg muscle strength and walking capacity in persons with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 19, 112–9.

- Broekmans, T., Roelants, M., Feys, P., Alders, G., Gijbels, D., Hanssen, I., Stinissen, P., Eijnde, B.O., 2011. Effects of long-term resistance training and simultaneous electrostimulation on muscle strength and functional mobility in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 17, 468–477.
- Burke, D., Hagbarth, K.E., Löfstedt, L., 1978. Muscle spindle responses in man to changes in load during accurate position maintenance. *J. Physiol.* 276, 159–64.
- Burnley, M., 2009. Estimation of critical torque using intermittent isometric maximal voluntary contractions of the quadriceps in humans. *J. Appl. Physiol.* 106, 975–983.
- Burrage, J.H., Wood, D.E., Hermens, H.J., Voerman, G.E., Johnson, G.R., Van Wijck, F., Platz, T., Gregoric, M., Hitchcock, R., Pandyan, A.D., 2005. Theoretical and methodological considerations in the measurement of spasticity. *Disabil. Rehabil.* 27, 69–80.
- C**akt, B.D., Nacir, B., Genç, H., Saraçoğlu, M., Karagöz, A., Erdem, H.R., Ergün, U., 2010. Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled study. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 89, 446–57.
- Carroll, C.C., Gallagher, P.M., Seidle, M.E., Trappe, S.W., 2005. Skeletal muscle characteristics of people with multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 86, 224–9.
- Cattaneo, D., De Nuzzo, C., Fascia, T., Macalli, M., Pisoni, I., Cardini, R., 2002. Risks of falls in subjects with multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 83, 864–7.
- Chen, W.Y., Pierson, F.M., Burnett, C.N., 1987. Force-time measurements of knee muscle functions of subjects with multiple sclerosis. *Phys. Ther.* 67, 934–40.
- Chetta, A., Rampello, A., Marangio, E., Merlini, S., Dazzi, F., Aiello, M., Ferraro, F., Foresi, A., Franceschini, M., Olivieri, D., 2004. Cardiorespiratory response to walk in multiple sclerosis patients. *Respir. Med.* 98, 522–529.
- Clark, B.C., Collier, S.R., Manini, T.M., Ploutz-Snyder, L.L., 2005. Sex differences in muscle fatigability and activation patterns of the human quadriceps femoris. *Eur. J. Appl. Physiol.* 94, 196–206.
- Clark, D.J., Condliffe, E.G., Patten, C., 2006. Activation impairment alters muscle torque-velocity in the knee extensors of persons with post-stroke hemiparesis. *Clin. Neurophysiol.* 117, 2328–2337.
- Cohen, J.T., 2010. Walking speed and economic outcomes for walking-impaired patients with multiple sclerosis. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 10, 595–603.

- Collett, J., Dawes, H., Meaney, A., Sackley, C., Barker, K., Wade, D., Izardi, H., Bateman, J., Duda, J., Buckingham, E., 2011. Exercise for multiple sclerosis: a single-blind randomized trial comparing three exercise intensities. *Mult. Scler.* 17, 594–603.
- Comi, G., Leocani, L., Rossi, P., Colombo, B., 2001. Physiopathology and treatment of fatigue in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 248, 174–9.
- Confavreux, C., Vukusic, S., Adeleine, P., 2003. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: An amnesic process. *Brain* 126, 770–782.
- Coote, S., Garrett, M., Hogan, N., Larkin, A., Saunders, J., 2009. Getting the balance right: a randomised controlled trial of physiotherapy and Exercise Interventions for ambulatory people with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 9, 34.
- D**algas, U., Ingemann-Hansen, T., Stenager, E., 2009a. Physical Exercise and MS Recommendations. *Int. MS J.* 16, 5–11.
- Dalgas, U., Kjølhed, T., Gijbels, D., Romberg, A., Santoyo, C., De Noordhout, B.M., Knuts, K., Feys, P., 2014. Aerobic intensity and pacing pattern during the six-minute walk test in patients with multiple sclerosis. *J. Rehabil. Med.* 46, 59–66.
- Dalgas, U., Stenager, E., Ingemann-Hansen, T., 2008. Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training. *Mult. Scler.* 14, 35–53.
- Dalgas, U., Stenager, E., Jakobsen, J., Petersen, T., Hansen, H.J., Knudsen, C., Overgaard, K., Ingemann-Hansen, T., 2009b. Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis. *Neurology* 73, 1478–84.
- Dalgas, U., Stenager, E., Jakobsen, J., Petersen, T., Hansen, H.J., Knudsen, C., Overgaard, K., Ingemann-Hansen, T., 2010a. Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training. *Mult. Scler.* 16, 480–490.
- Dalgas, U., Stenager, E., Jakobsen, J., Petersen, T., Overgaard, K., Ingemann-Hansen, T., 2010b. Muscle fiber size increases following resistance training in multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 16, 1367–1376.
- Davis, J.M., Bailey, S.P., 1997a. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 29, 45–57.
- Davis, J.M., Bailey, S.P., 1997b. Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 29, 45–57.

- De Haan, A., De Ruiter, C.J., Van Der Woude, L.H., Jongen, P.J., 2000. Contractile properties and fatigue of quadriceps muscles in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 23, 1534–41.
- De Luca, C.J., 2006. Electromyography, in: *Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*. John Wiley Publisher, pp. 98–109.
- DeBolt, L.S., McCubbin, J.A., 2004. The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 85, 290–297.
- Debouverie, M., Pittion, S., Guillemin, F., Vespignani, H., 2002. Fatigue scales used in multiple sclerosis. *Rev. Neurol. (Paris)*. 158, 1139–43.
- Di Fabio, R.P., Choi, T., Soderberg, J., Hansen, C.R., 1997. Health-related quality of life for patients with progressive multiple sclerosis: influence of rehabilitation. *Phys. Ther.* 77, 1704–16.
- Di Fabio, R.P., Soderberg, J., Choi, T., Hansen, C.R., Schapiro, R.T., 1998. Extended outpatient rehabilitation: its influence on symptom frequency, fatigue, and functional status for persons with progressive multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 79, 141–6.
- Dietz, V., Sinkjaer, T., 2007. Spastic movement disorder: impaired reflex function and altered muscle mechanics. *Lancet Neurol.* 6, 725–733.
- Ditor, D.S., Hicks, A.L., 2000. The effect of age and gender on the relative fatigability of the human adductor pollicis muscle. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 78, 781–90.
- Djaldetti, R., Ziv, I., Achiron, A., Melamed, E., 1996. Fatigue in multiple sclerosis compared with chronic fatigue syndrome: A quantitative assessment. *Neurology* 46, 632–5.
- Dodd, K.J., Taylor, N.F., Shields, N., Prasad, D., McDonald, E., Gillon, A., 2011. Progressive resistance training did not improve walking but can improve muscle performance, quality of life and fatigue in adults with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Mult. Scler.* 17, 1362–74.
- Doyle-Baker, D., Temesi, J., Medysky, ME., Holash, RJ., Millet, GY., 2017. An Innovative Ergometer to Measure Neuromuscular Fatigue Immediately after Cycling. *Med Sci Sports Exerc.* 19.
- Duchateau, J., 1995. Bed rest induces neural and contractile adaptations in triceps surae. *Med. Sci. Sports Exerc.* 27, 1581–9.

- E**dström, L., 1970. Selective changes in the sizes of red and white muscle fibres in upper motor lesions and Parkinsonism. *J. Neurol. Sci.* 11, 537–50.
- Edwards, R.H., 1981. Human muscle function and fatigue, in: Pitman Medical, L. (Ed.), *Human Muscle Fatigue: Physiological Mechanisms*. pp. 1–18.
- Eng, J.J., Kim, C.M., Macintyre, D.L., 2002. Reliability of lower extremity strength measures in persons with chronic stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 83, 322–8.
- Engardt, M., Knutsson, E., Jonsson, M., Sternhag, M., 1995. Dynamic muscle strength training in stroke patients: effects on knee extension torque, electromyographic activity, and motor function. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 76, 419–25.
- Enoka, R.M., 1995. Mechanisms of muscle fatigue: Central factors and task dependency. *J. Electromyogr. Kinesiol.* 5, 141–149.
- Enoka, R.M., Stuart, D.G., 1992. Neurobiology of muscle fatigue. *J. Appl. Physiol.* 72, 1631–48.
- European Multiple Sclerosis Platform (EMSP), 2008. A code of good practice on the rights and quality of life of people affected by multiple sclerosis [WWW Document]. <http://www.emsp.org/attachments/article/134/1code08.pdf>.
- F**ilipi, M.L., Kucera, D.L., Filipi, E.O., Ridpath, A.C., Leuschen, M.P., 2011. Improvement in strength following resistance training in MS patients despite varied disability levels. *NeuroRehabilitation* 28, 373–82.
- Filippi, M., Rocca, M.A., Colombo, B., Falini, A., Codella, M., Scotti, G., Comi, G., 2002. Functional Magnetic Resonance Imaging Correlates of Fatigue in Multiple Sclerosis. *Neuroimage* 15, 559–567.
- Fimland, M.S., Helgerud, J., Gruber, M., Leivseth, G., Hoff, J., 2010. Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients. *Eur. J. Appl. Physiol.* 110, 435–43.
- Finlayson, M.L., Peterson, E.W., Cho, C.C., 2006. Risk Factors for Falling Among People Aged 45 to 90 Years With Multiple Sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 87, 1274–1279.
- Fisk, J.D., Pontefract, A., Ritvo, P.G., Archibald, C.J., Murray, T.J., 1994a. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 21, 9–14.

- Fisk, J.D., Ritvo, P.G., Ross, L., Haase, D.A., Marrie, T.J., Schlech, W.F., 1994b. Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clin. Infect. Dis.* 18, S79-83.
- Flachenecker, P., Kümpfel, T., Kallmann, B., Gottschalk, M., Grauer, O., Rieckmann, P., Trenkwalder, C., Toyka, K. V, 2002. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult. Scler.* 8, 523–526.
- Flensner, G., Ek, A.C., Landtblom, A.M., Söderhamn, O., 2008. Fatigue in relation to perceived health: People with multiple sclerosis compared with people in the general population. *Scand. J. Caring Sci.* 22, 391–400.
- Flensner, G., Landtblom, A.-M., Soderhamn, O., Ek, A.-C., 2013. Work capacity and health-related quality of life among individuals with multiple sclerosis reduced by fatigue: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 13, 224.
- Folland, J.P., Williams, A.G., 2007. The adaptations to strength training : morphological and neurological contributions to increased strength. *Sports Med.* 37, 145–68.
- Forbes, A., While, A., Mathes, L., Griffiths, P., 2006. Health problems and health-related quality of life in people with multiple sclerosis. *Clin. Rehabil.* 20, 67–78.
- Frankel, D., 1990. Multiple sclerosis, in: *Neurological Rehabilitation*. C.V. Mosby, St Louis, pp. 531–550.
- Freal, J.E., Kraft, G.H., Coryell, J.K., 1984. Symptomatic fatigue in multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 65, 135–8.
- Freeman, J.A., 2001. Improving mobility and functional independence in persons with multiple sclerosis. *J. Neurol.* 248, 255–9.
- Freeman, J.A., Langdon, D.W., Hobart, J.C., Thompson, A.J., 1997. The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 42, 236–244.
- Fuglevand, A.J., Macefield, V.G., Bigland-Ritchie, B., 1999. Force-frequency and fatigue properties of motor units in muscles that control digits of the human hand. *J. Neurophysiol.* 81, 1718–1729.
- G**andevia, S.C., 1998. Neural control in human muscle fatigue: changes in muscle afferents, motoneurons and motor cortical drive [corrected]. *Acta Physiol. Scand.* 162, 275–283.
- Gandevia, S.C., 2001. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol. Rev.* 81, 1725–89.

- Gandevia, S.C., Herbert, R.D., Leeper, J.B., 1998. Voluntary activation of human elbow flexor muscles during maximal concentric contractions. *J. Physiol.* 512, 595–602.
- Gayda, M., Choquet, D., Ahmaidi, S., 2009. Effects of exercise training modality on skeletal muscle fatigue in men with coronary heart disease. *J. Electromyogr. Kinesiol.* 19, e32-9.
- Gehlsen, G.M., Grigsby, S.A., Winant, D.M., 1984. Effects of an aquatic fitness program on the muscular strength and endurance of patients with multiple sclerosis. *Phys. Ther.* 64, 653–7.
- Gerdle, B., Elert, J., 1994. The temporal occurrence of the mean power frequency shift of the electromyogram during maximum prolonged dynamic and static working cycles. *Int. J. Sports Med.* 15 Suppl 1, S32-7.
- Gijbels, D., Alders, G., Van Hoof, E., Charlier, C., Roelants, M., Broekmans, T., Eijnde, B.O. 't, Feys, P., 2010. Predicting habitual walking performance in multiple sclerosis: relevance of capacity and self-report measures. *Mult. Scler.* 16, 618–26.
- Gijbels, D., Eijnde, B., Feys, P., 2011. Comparison of the 2- and 6-minute walk test in multiple sclerosis. *Mult. Scler. J.* 17, 1269–1272.
- Girard, O., Mendez-Villanueva, A., Bishop, D., 2011. Repeated-sprint ability - part I: factors contributing to fatigue. *Sports Med.* 41, 673–94.
- Goldman, M.D., Marrie, R.A., Cohen, J.A., 2008. Evaluation of the six-minute walk in multiple sclerosis subjects and healthy controls. *Mult. Scler.* 14, 383–90.
- Golzari, Z., Shabkhiz, F., Soudi, S., Kordi, M.R., Hashemi, S.M., 2010. Combined exercise training reduces IFN- γ and IL-17 levels in the plasma and the supernatant of peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis. *Int. Immunopharmacol.* 10, 1415–1419.
- Grau-López, L., Sierra, S., Martínez-Cáceres, E., Ramo-Tello, C., 2011. Analysis of the pain in multiple sclerosis patients. *Neurologia* 26, 208–13.
- Greim, B., Engel, C., Apel, A., Zettl, U.K., 2007. Fatigue in neuroimmunological diseases. *J. Neurol.* 254, 102–106.
- Griffin, L., Ivanova, T., Garland, S.J., 2000. Role of limb movement in the modulation of motor unit discharge rate during fatiguing contractions. *Exp. brain Res.* 130, 392–400.

- Groeneveldt, L., Mein, G., Garrod, R., Jewell, A.P., Someren, K. Van, Stephens, R., D'Sa, S.P., Yong, K.L., 2013. A mixed exercise training programme is feasible and safe and may improve quality of life and muscle strength in multiple myeloma survivors. *BMC Cancer* 13, 31.
- Grytten, N., Glad, S.B., Aarseth, J.H., Nyland, H., Midgard, R., Myhr, K.-M., 2006. A 50-year follow-up of the incidence of multiple sclerosis in Hordaland County, Norway. *Neurology* 66, 182–6.
- Gutierrez, G.M., Chow, J.W., Tillman, M.D., McCoy, S.C., Castellano, V., White, L.J., 2005. Resistance training improves gait kinematics in persons with multiple sclerosis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 86, 1824–9.
- H**amada, T., Sale, D.G., MacDougall, J.D., Tarnopolsky, M.A., 2003. Interaction of fibre type, potentiation and fatigue in human knee extensor muscles. *Acta Physiol. Scand.* 178, 165–173.
- Hameau, S., Bensmail, D., Roche, N., Zory, R., 2017. Fatigability in Patients With Multiple Sclerosis During Maximal Concentric Contractions. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*
- Hansen, D., Feys, P., Wens, I., Eijnde, B.O., 2014. Is Walking Capacity in Subjects with Multiple Sclerosis Primarily Related to Muscle Oxidative Capacity or Maximal Muscle Strength? A Pilot Study. *Mult. Scler. Int.* 2014, 1–7.
- Hayes, H.A., Gappmaier, E., LaStayo, P.C., 2011. Effects of high-intensity resistance training on strength, mobility, balance, and fatigue in individuals with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *J. Neurol. Phys. Ther.* 35, 2–10.
- Heesen, C., Bohm, J., Reich, C., Kasper, J., Goebel, M., Gold, S., 2008. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult. Scler.* 14, 988–991.
- Heine, M., Van de Port, I., Rietberg, M.B., Van Wegen, E.E.H., Kwakkel, G., 2015. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane database Syst. Rev.* 9, CD009956.
- Held, J., Pierrot-Desseilligny, E., 1969. Rééducation motrice des affections neurologiques, JB Baillière. ed. Paris.
- Henneman, E., Somjen, G., Carpenter, D.O., 1965. Functional significance of cell size in spinal motoneurons. *J. Neurophysiol.* 28, 560–80.

- Hermens, H.J., Freriks, B., Disselhorst-Klug, C., Rau, G., 2000. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J. Electromyogr. Kinesiol.* 10, 361–74.
- Hicks, A.L., Kent-Braun, J., Ditor, D.S., 2001. Sex differences in human skeletal muscle fatigue. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 29, 109–12.
- Houk, J., Henneman, E., 1967. Responses of Golgi tendon organs to active contractions of the soleus muscle of the cat. *J. Neurophysiol.* 30, 466–81.
- Hu, X.L., Song, R., Tong, K.Y., Tsang, S.F., Leung, O.Y., Li, L., 2006. Coactivations of Elbow and Shoulder Muscles in Hemiplegic Persons with Chronic Stroke during Robot-Assisted Training, in: 2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE, pp. 4933–4935.
- Hunter, S.K., 2009. Sex differences and mechanisms of task-specific muscle fatigue. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 37, 113–22.
- Hunter, S.K., Critchlow, A., Shin, I.-S., Enoka, R.M., 2004. Fatigability of the elbow flexor muscles for a sustained submaximal contraction is similar in men and women matched for strength. *J. Appl. Physiol.* 96, 195–202.
- Hunter, S.K., Enoka, R.M., 2001. Sex differences in the fatigability of arm muscles depends on absolute force during isometric contractions. *J. Appl. Physiol.* 91, 2686–2694.
- I**nduruwa, I., Constantinescu, C.S., Gran, B., 2012. Fatigue in multiple sclerosis - a brief review. *J. Neurol. Sci.* 323, 9–15.
- Iriarte, J., De Castro, P., 1998. Correlation between symptom fatigue and muscular fatigue in multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 5, 579–585.
- Iriarte, J., Subirá, M.L., Castro, P., 2000. Modalities of fatigue in multiple sclerosis: correlation with clinical and biological factors. *Mult. Scler.* 6, 124–30.
- J**enkins, D.G., Quigley, B.M., 1992. Endurance training enhances critical power. *Med. Sci. Sports Exerc.* 24, 1283–9.
- Jenkins, D.G., Quigley, B.M., 1993. The influence of high-intensity exercise training on the Wlim-Tlim relationship. *Med. Sci. Sports Exerc.* 25, 275–82.

- Jones, A.M., Wilkerson, D.P., DiMenna, F., Fulford, J., Poole, D.C., 2008. Muscle metabolic responses to exercise above and below the “critical power” assessed using ³¹P-MRS. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 294, R585-93.
- Joubrel, I., Nicolas, B., Robineau, S., De Crouy, A., Edan, G., Brissot, R., Gallien, P., 2000. Isokinetic assessment of knee flexor and extensor in ambulatory patients with multiple sclerosis. *Ann. réadaptation médecine Phys.* 43, 138–144.
- Julienne, R., Gauthier, A., Davenne, D., 2012. Fatigue-resistance of the internal rotator muscles in the tennis player’s shoulder: Isokinetic and electromyographic analysis. *Phys. Ther. Sport* 13, 22–26.
- K**alron, A., Dvir, Z., Achiron, A., 2011. Effect of a cognitive task on postural control in patients with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 47, 579–86.
- Kamen, G., Caldwell, G.E., 1996. Physiology and interpretation of the electromyogram. *J. Clin. Neurophysiol.* 13, 366–84.
- Katz, R., Penicaud, A., Rossi, A., 1991. Reciprocal Ia inhibition between elbow flexors and extensors in the human. *J. Physiol.* 437, 269–86.
- Kay, D., St Clair Gibson, A., Mitchell, M.J., Lambert, M.I., Noakes, T.D., 2000. Different neuromuscular recruitment patterns during eccentric, concentric and isometric contractions. *J. Electromyogr. Kinesiol.* 10, 425–31.
- Kellis, E., 1999. The effects of fatigue on the resultant joint moment, agonist and antagonist electromyographic activity at different angles during dynamic knee extension efforts. *J. Electromyogr. Kinesiol.* 9, 191–9.
- Kellis, E., Baltzopoulos, V., 1997. The effects of antagonist moment on the resultant knee joint moment during isokinetic testing of the knee extensors. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 76, 253–259.
- Kent-Braun, J.A., 1999. Central and peripheral contributions to muscle fatigue in humans during sustained maximal effort. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 80, 57–63.
- Kent-Braun, J.A., Ng, A. V, Castro, M., Weiner, M.W., Gelinas, D., Dudley, G.A., Miller, R.G., 1997. Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis. *J. Appl. Physiol.* 83, 1998–2004.

- Kent-Braun, J.A., Sharma, K.R., Miller, R.G., Weiner, M.W., 1994. Postexercise phosphocreatine resynthesis is slowed in multiple sclerosis. *Muscle and Nerve* 17, 835–841.
- Kent-Braun, J.A., Sharma, K.R., Weiner, M.W., Miller, R.G., 1994. Effects of exercise on muscle activation and metabolism in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 17, 1162–9.
- Kerling, A., Keweloh, K., Tegtbur, U., Kück, M., Grams, L., Horstmann, H., Windhagen, A., 2015. Effects of a Short Physical Exercise Intervention on Patients with Multiple Sclerosis (MS). *Int. J. Mol. Sci.* 16, 15761–15775.
- Kjølhede, T., Vissing, K., Dalgas, U., 2012. Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review. *Mult. Scler.* 18, 1215–28.
- Kluger, B.M., Krupp, L.B., Enoka, R.M., 2013. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology* 80, 409–16.
- Knorr, S., Ivanova, T.D., Doherty, T.J., Campbell, J.A., Garland, S.J., 2011. The origins of neuromuscular fatigue post-stroke. *Exp. brain Res.* 214, 303–15.
- Knorr, S., Rice, C.L., Garland, S.J., 2012. Perspective on neuromuscular factors in poststroke fatigue. *Disabil. Rehabil.* 34, 2291–9.
- Knutsson, E., Mårtensson, A., 1980. Dynamic motor capacity in spastic paresis and its relation to prime mover dysfunction, spastic reflexes and antagonist co-activation. *Scand. J. Rehabil. Med.* 12, 93–106.
- Koch, M., Mostert, J., Heerings, M., Uyttenboogaart, M., De Keyser, J., 2009. Fatigue, depression and disability accumulation in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *Eur. J. Neurol.* 16, 348–52.
- Koller, A., Sumann, G., Schobersberger, W., Hoertnagl, H., Haid, C., Maffulli, N., 2006. Decrease in eccentric hamstring strength in runners in the Tirol Speed Marathon. *Br. J. Sports Med.* 40, 850–852.
- Krupp, L., 2003. *The most common complaints: fatigue*, Elsevier S. ed. Philadelphia: Butterworth Heinemann.
- Krupp, L.B., Alvarez, L.A., LaRocca, N.G., Scheinberg, L.C., 1988. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 45, 435–7.
- Krupp, L.B., LaRocca, N.G., Muir-Nash, J., Steinberg, A.D., 1989. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch. Neurol.* 46, 1121–3.

- Krupp, L.B., Pollina, D.A., 1996. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Curr. Opin. Neurol.* 9, 456–460.
- Krupp, L.B., Serafin, D.J., Christodoulou, C., 2010. Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Rev. Neurother.* 10, 1437–47.
- Kurtzke, J.F., 1983. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33, 1444–52.
- Kurtzke, J.F., 1991. Multiple sclerosis: changing times. *Neuroepidemiology* 10, 1–8.
- Kurtzke, J.F., Page, W.F., Murphy, F.M., Norman, J.E., 1992. Epidemiology of multiple sclerosis in US veterans. 4. Age at onset. *Neuroepidemiology* 11, 226–35.
- L**acour, J.-R., 2011. Activité musculaire et dépense d'énergie. *Rev. Mal. Respir.* 28, 1278–1292.
- Laforest, S., St-Pierre, D.M., Cyr, J., Gayton, D., 1990. Effects of age and regular exercise on muscle strength and endurance. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 60, 104–11.
- Lambert, C.P., Archer, R.L., Evans, W.J., 2001. Muscle strength and fatigue during isokinetic exercise in individuals with multiple sclerosis. *Med. Sci. Sports Exerc.* 33, 1613–9.
- Lance, J., 1980. Symposium synopsis, in: Feldman, R., Young, R. (Eds.), . Koella WP Eds, Chicago, p. 485.
- Latimer-Cheung, A.E., Pilutti, L.A., Hicks, A.L., Martin Ginis, K.A., Fenuta, A.M., MacKibbin, K.A., Motl, R.W., 2013. Effects of Exercise Training on Fitness, Mobility, Fatigue, and Health-Related Quality of Life Among Adults With Multiple Sclerosis: A Systematic Review to Inform Guideline Development. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 94, 1800–1828..
- Lattier, G., Millet, C.Y., Martin, A., Martin, V., 2004. Fatigue and recovery after high-intensity exercise part I: Neuromuscular fatigue. *Int. J. Sports Med.* 25, 450–456.
- Learmonth, YC., Paul, L., McFadyen, AK., Mattison, P., Miller, L., 2012. Reliability and clinical significance of mobility and balance assessments in multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res.* 35:69-74.
- Lenman, A.J.R., Tulley, F.M., Vrbova, G., Dimitrijevic, M.R., Towle, J.A., 1989. Muscle fatigue in some neurological disorders. *Muscle Nerve* 12, 938–942.
- Leocani, L., Colombo, B., Comi, G., 2008. Physiopathology of fatigue in Multiple Sclerosis. *Neurol. Sci.* 29, 241–243.

- Leocani, L., Colombo, B., Magnani, G., Martinelli-Boneschi, F., Cursi, M., Rossi, P., Martinelli, V., Comi, G., 2001. Fatigue in Multiple Sclerosis Is Associated with Abnormal Cortical Activation to Voluntary Movement—EEG Evidence. *Neuroimage* 13, 1186–1192.
- Leone, C., Severijns, D., Doležalová, V., Baert, I., Dalgas, U., Romberg, A., Bethoux, F., Gebara, B., Santoyo Medina, C., Maamâgi, H., Rasova, K., Maertens de Noordhout, B., Knuts, K., Skjerbaek, A., Jensen, E., Wagner, J.M., Feys, P., 2016. Prevalence of Walking-Related Motor Fatigue in Persons With Multiple Sclerosis: Decline in Walking Distance Induced by the 6-Minute Walk Test. *Neurorehabil. Neural Repair* 30, 373–83.
- Lepers, R., Hausswirth, C., Maffiuletti, N., Brisswalter, J., Van Hoecke, J., 2000. Evidence of neuromuscular fatigue after prolonged cycling exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 32, 1880–6.
- Lerdal, A., Celius, E.G., Moum, T., 2003. Fatigue and its association with sociodemographic variables among multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 9, 509–14.
- Liepert, J., Mingers, D., Heesen, C., Bäumer, T., Weiller, C., 2005. Motor cortex excitability and fatigue in multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study. *Mult. Scler.* 11, 316–21.
- Lindström, B., Karlsson, S., Gerdle, B., 1995. Knee extensor performance of dominant and non-dominant limb throughout repeated isokinetic contractions, with special reference to peak torque and mean frequency of the EMG. *Clin. Physiol.* 15, 275–86.
- Linnamo, V., Häkkinen, K., Komi, P. V., 1998. Neuromuscular fatigue and recovery in maximal compared to explosive strength loading. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 77, 176–81.
- Lord, S.E., Wade, D.T., Halligan, P.W., Rehabilitation, R., 1998. A comparison of two physiotherapy treatment approaches to improve walking in multiple sclerosis: a pilot randomized controlled study. *Clin. Rehabil.* 2155, 477–486.
- Lord, S.R., Lloyd, D.G., Li, S.K., 1996. Sensori- motor function, gait patterns and falls in community- dwelling women. *Age Ageing* 25, 292.
- Lublin, F.D., Reingold, S.C., 1996. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 46, 907–11.

- M**anocchia, M., Keller, S., Ware, J.E., 2001. Sleep problems, health-related quality of life, work functioning and health care utilization among the chronically ill. *Qual Life Res* 10, 331–345.
- Marrie, R., Harwell, H., 2013. General health issues in multiple sclerosis: comorbidities, secondary conditions, and health behaviors. *Continuum* 19.
- Martin, P.G., Weerakkody, N., Gandevia, S.C., Taylor, J.L., 2008. Group III and IV muscle afferents differentially affect the motor cortex and motoneurons in humans. *J. Physiol.* 586, 1277–1289.
- Matkowski, B., Place, N., Martin, A., Lepers, R., 2011. Neuromuscular fatigue differs following unilateral vs bilateral sustained submaximal contractions. *Scand. J. Med. Sci. Sport.* 21, 268–276.
- Maughan, R.J., Harmon, M., Leiper, J.B., Sale, D., Delman, A., 1986. Endurance capacity of untrained males and females in isometric and dynamic muscular contractions. *Eur. J. Appl. Physiol. Occup. Physiol.* 55, 395–400.
- McCullagh, R., Fitzgerald, A.P., Murphy, R.P., Cooke, G., 2008. Long-term benefits of exercising on quality of life and fatigue in multiple sclerosis patients with mild disability: a pilot study. *Clin. Rehabil.* 22, 206–214.
- Merton, P.A., 1954. Voluntary strength and fatigue. *J. Physiol.* 123, 553–64.
- Millet, G.Y., Bachasson, D., Temesi, J., Wuyam, B., Féasson, L., Vergès, S., Lévy, P., 2012. Potential interests and limits of magnetic and electrical stimulation techniques to assess neuromuscular fatigue. *Neuromuscul. Disord.* 22 Suppl 3, S181-6.
- Millet, G.Y., Martin, V., Lattier, G., Ballay, Y., 2003. Mechanisms contributing to knee extensor strength loss after prolonged running exercise. *J. Appl. Physiol.* 94, 193–198.
- Mills, R., Young, C., Nicholas, R., Pallant, J., Tennant, A., 2009. Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 15:81-7.
- Moreau, N., Li, L., Damiano, D.L., 2008. A feasible and reliable muscle fatigue assessment protocol for individuals with cerebral palsy. *Pediatr. Phys. Ther.* 20, 59–65.
- Moreau, N.G., Knight, H., Olson, M.W., 2016. A potential mechanism by which torque output is preserved in cerebral palsy during fatiguing contractions of the knee extensors. *Muscle Nerve* 53, 297–303.
- Moreau, N.G., Li, L., Geaghan, J.P., Damiano, D.L., 2008. Fatigue resistance during a voluntary performance task is associated with lower levels of mobility in cerebral palsy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 89, 2011–6.

- Moreau, N.G., Li, L., Geaghan, J.P., Damiano, D.L., 2009. Contributors to fatigue resistance of the hamstrings and quadriceps in cerebral palsy. *Clin. Biomech. (Bristol, Avon)* 24, 355–60.
- Mostert, S., Kesselring, J., 2002. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 8, 161–8.
- Motl, R.W., Balantrapu, S., Pilutti, L., Dlugonski, D., Suh, Y., Sandroff, B.M., Lane, A., Fernhall, B., 2012. Symptomatic correlates of six-minute walk performance in persons with multiple sclerosis. *Eur J Phys Rehabil Med* 48, 1–8.
- Motl, R.W., Goldman, M., 2011. Physical inactivity, neurological disability, and cardiorespiratory fitness in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* 123, 98–104.
- Motl, R.W., Gosney, J.L., 2008. Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult. Scler.* 14, 129–35.
- Motl, R.W., McAuley, E., Snook, E.M., 2005. Physical activity and multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult. Scler.* 11, 459–63.
- Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice guidelines., 1998. *Fatigue and Multiple Sclerosis: evidence-based management strategies for fatigue in multiple sclerosis., Paralyzed.* ed. Washington, DC.
- N**agaoka, R., Yamashita, S., Mizuno, M., Akaike, N., 1994. Intracellular Na⁺ and K⁺ shifts induced by contractile activities of rat skeletal muscles. *Comp. Biochem. Physiol. A. Physiol.* 109, 957–65.
- Negahban, H., Mofateh, R., Arastoo, A.A., Mazaheri, M., Yazdi, M.J.S., Salavati, M., Majdinasab, N., 2011. The effects of cognitive loading on balance control in patients with multiple sclerosis. *Gait Posture* 34, 479–84.
- Newman, M.A., Dawes, H., Van den Berg, M., Wade, D.T., Burridge, J., Izadi, H., 2007. Can aerobic treadmill training reduce the effort of walking and fatigue in people with multiple sclerosis: a pilot study. *Mult. Scler. J.* 13, 113–119.
- Ng, A. V, Miller, R.G., Gelinas, D., Kent-Braun, J.A., 2004. Functional relationships of central and peripheral muscle alterations in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 29, 843–52.
- Ng, A. V, Miller, R.G., Kent-Braun, J.A., 1997. Central motor drive is increased during voluntary muscle contractions in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 20, 1213–8.

- Nilsagård, Y., Lundholm, C., Denison, E., Gunnarsson, L.-G., 2009. Predicting accidental falls in people with multiple sclerosis - a longitudinal study. *Clin. Rehabil.* 23, 259–69.
- Nilsagard, Y., Lundholm, C., Gunnarsson, L.-G., Dcnison, E., 2007. Clinical relevance using timed walk tests and “timed up and go” testing in persons with multiple sclerosis. *Physiother. Res. Int.* 12, 105–14.
- Nordlund, M.M., Thorstensson, A., Cresswell, A.G., 2003. Central and peripheral contributions to fatigue in relation to level of activation during repeated maximal voluntary isometric plantar flexions. *J. Appl. Physiol.* 96, 218–225.
- Noseworthy, J.H., Lucchinetti, C., Rodriguez, M., Weinshenker, B.G., 2000. Multiple sclerosis. *N. Engl. J. Med.* 343, 938–52.
- O**berg, T., Karsznia, A., Oberg, K., 1993. Basic gait parameters: reference data for normal subjects, 10-79 years of age. *J. Rehabil. Res. Dev.* 30, 210–23.
- Oken, B.S., Kishiyama, S., Zajdel, D., Bourdette, D., Carlsen, J., Haas, M., Hugos, C., Kraemer, D.F., Lawrence, J., Mass, M., 2004. Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis. *Neurology* 62, 2058–64.
- Osternig, L.R., Hamill, J., Lander, J.E., Robertson, R., 1986. Co-activation of sprinter and distance runner muscles in isokinetic exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 18, 431–5.
- P**altamaa, J., Sarasoja, T., Leskinen, E., Wikstrom, J., Malkia, E., 2008. Measuring deterioration in international classification of functioning domains of people with multiple sclerosis who are ambulatory. *Phys Ther* 88, 176–190.
- Paltamaa, J., West, H., Sarasoja, T., Wikstrom, J., Malkia, E., 2005. Reliability of physical functioning measures in ambulatory subjects with MS. *Physiother Res Int* 10, 93–109.
- Pandyan, A., Gregoric, M., Barnes, M., Wood, D., Wijck, F. Van, Burridge, J., Hermens, H., Johnson, G., 2005. Spasticity: Clinical perceptions, neurological realities and meaningful measurement. *Disabil. Rehabil.* 27, 2–6.
- Pasquet, B., Carpentier, A., Duchateau, J., Hainaut, K., 2000. Muscle fatigue during concentric and eccentric contractions. *Muscle and Nerve* 23, 1727–1735.
- Penner, I.K., Raselli, C., Stöcklin, M., Opwis, K., Kappos, L., Calabrese, P., 2009. The Fatigue Scale for Motor and Cognitive Functions (FSMC): validation of a new instrument to assess multiple sclerosis-related fatigue. *Mult. Scler.* 15, 1509–17.

- Petajan, J.H., Gappmaier, E., White, a T., Spencer, M.K., Mino, L., Hicks, R.W., 1996. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 39, 432–441.
- Petajan, J.H., White, A.T., 2000. Motor-evoked potentials in response to fatiguing grip exercise in multiple sclerosis patients. *Clin. Neurophysiol.* 111, 2188–2195.
- Pincivero, D.M., Gandaio, C.M.B., Ito, Y., 2003. Gender-specific knee extensor torque, flexor torque, and muscle fatigue responses during maximal effort contractions. *Eur. J. Appl. Physiol.* 89, 134–141.
- Pincivero, D.M., Gear, W.S., Sterner, R.L., 2001. Assessment of the reliability of high-intensity quadriceps femoris muscle fatigue. *Med. Sci. Sports Exerc.* 33, 334–8.
- Pincivero, D.M., Gear, W.S., Sterner, R.L., Karunakara, R.G., 2000a. Gender Differences in the Relationship Between Quadriceps Work and Fatigue During High-Intensity Exercise. *J. Strength Cond. Res.* 14, 202–206.
- Pincivero, D.M., Green, R.C., Mark, J.D., Campy, R.M., 2000b. Gender and muscle differences in EMG amplitude and median frequency, and variability during maximal voluntary contractions of the quadriceps femoris. *J. Electromyogr. Kinesiol.* 10, 189–196.
- Pittion-Vouyovitch, S., Debouverie, M., Guillemin, F., Vandenberghe, N., Anxionnat, R., Vespignani, H., 2006. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *J. Neurol. Sci.* 243, 39–45.
- Platta, M.E., Ensari, I., Motl, R.W., Pilutti, L.A., 2016. Effect of Exercise Training on Fitness in Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 97, 1564–72.
- Ploutz-Snyder, L.L., Manini, T., Ploutz-Snyder, R.J., Wolf, D.A., 2002. Functionally relevant thresholds of quadriceps femoris strength. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 57, B144-52.
- Podsiadlo, D., Richardson, S., 1991. The timed “Up & Go”: a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *J. Am. Geriatr. Soc.* 39, 142–8.
- Ponichtera-Mulcare, J.A., 1993. Exercise and multiple sclerosis. *Med. Sci. Sports Exerc.* 25, 451–65.
- Ponichtera-Mulcare, J.A., Mathews, T., Barrett, P.J., Gupta, S.C., 1997. Change in aerobic fitness of patients with multiple sclerosis during a 6-month training program. *Sport. Med. Train. Rehabil.* 7, 265–272.

- Ponichtera, A., Rodgers, M.M., Glaser, R.M., Mathews, T.A., Camaione, D.N., 1992. Concentric and Eccentric Isokinetic Lower Extremity Strength in Persons with Multiple Sclerosis b. *J Orthop Sport. Phys Ther* 16, 114–22.
- Prineas, J.W., Barnard, R.O., Kwon, E.E., Sharer, L.R., Cho, E.-S., 1993. Multiple Sclerosis: Remyelination of Nascent Lesions. *Ann Neurol* 33, 137–151.
- Psek, J.A., Cafarelli, E., 1993. Behavior of coactive muscles during fatigue. *J. Appl. Physiol.* 74, 170–5.
- Pugliatti, M., Rosati, G., Carton, H., Riise, T., Drulovic, J., Vécsei, L., Milanov, I., 2006. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur. J. Neurol.* 13, 700–22.
- Pugliatti, M., Sotgiu, S., Rosati, G., 2002. The worldwide prevalence of multiple sclerosis. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 104, 182–91.
- R**ampello, A., Franceschini, M., Piepoli, M., Antenucci, R., Lenti, G., Olivieri, D., Chetta, A., 2007. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Phys. Ther.* 87, 545–55.
- Rasova, K., Havrdova, E., Brandejsky, P., Zalisova, M., Foubikova, B., Martinkova, P., 2006. Comparison of the influence of different rehabilitation programmes on clinical, spirometric and spiroergometric parameters in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 12, 227–234.
- Ratamess, N.A., Alvar, B.A., Evetoch, T.K., Housh, T.J., Ben Kibler, W., Kraemer, W.J., Triplett, N.T., American college of sports medicine, 2009. Progression Models in Resistance Training for Healthy Adults. *Med. Sci. Sport. Exerc.* 41, 687–708.
- Rice, C.L., Vollmer, T.L., Bigland-Ritchie, B., 1992. Neuromuscular responses of patients with multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 15, 1123–32.
- Rimmer, J.H., Schiller, W., Chen, M.-D., 2012. Effects of Disability-Associated Low Energy Expenditure Deconditioning Syndrome. *Exerc. Sport Sci. Rev.* 40, 22–29.
- Rizzo, M.A., Hadjimichael, O.C., Preiningerova, J., Vollmer, T.L., 2004. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult. Scler.* 10, 589–95.
- Robineau, S., Nicolas, B., Gallien, P., Petrilli, S., Durufle, A., Edan, G., Rochcongar, P., 2005. Eccentric isokinetic strengthening in hamstrings of patients with multiple sclerosis. *Ann. Readapt. Med. Phys.* 48, 29–33.

- Roelcke, U., Kappos, L., Lechner-Scott, J., Brunnschweiler, H., Huber, S., Ammann, W., Plohmann, A., Dellas, S., Maguire, R.P., Missimer, J., Radü, E.W., Steck, A., Leenders, K.L., 1997. Reduced glucose metabolism in the frontal cortex and basal ganglia of multiple sclerosis patients with fatigue: a 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography study. *Neurology* 48, 1566–71.
- Romani, A., Bergamaschi, R., Candeloro, E., Alfonsi, E., Callieco, R., Cosi, V., 2004. Fatigue in multiple sclerosis: multidimensional assessment and response to symptomatic treatment. *Mult. Scler. J.* 10, 462–468.
- Rooney, K.J., Herbert, R.D., Balnave, R.J., 1994. Fatigue contributes to the strength training stimulus. *Med. Sci. Sports Exerc.* 26, 1160–4.
- Rösler, K.M., Scheidegger, O., Magistris, M.R., 2009. Corticospinal output and loss of force during motor fatigue. *Exp. Brain Res.* 197, 111–123.
- Rossman, M.J., Garten, R.S., Venturelli, M., Amann, M., Richardson, R.S., 2014. The role of active muscle mass in determining the magnitude of peripheral fatigue during dynamic exercise. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 306, R934–40.
- Rougier, P., Thoumie, P., Cantalloube, S., Lamotte, D., 2007. [What compensatory motor strategies do patients with multiple sclerosis develop for balance control?]. *Rev. Neurol. (Paris)*. 163, 1054–64.
- S**abapathy, N.M., Minahan, C.L., Turner, G.T., Broadley, S.A., 2011. Comparing endurance- and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study. *Clin. Rehabil.* 25, 14–24.
- Sadovnick, A.D., Ebers, G.C., 1993. Epidemiology of multiple sclerosis: a critical overview. *Can. J. Neurol. Sci.* 20, 17–29.
- Sandroff, B.M., Pilutti, L.A., Motl, R.W., 2015. Does the six-minute walk test measure walking performance or physical fitness in persons with multiple sclerosis? *NeuroRehabilitation* 37, 149–55.
- Schulz, K.-H., Gold, S.M., Witte, J., Bartsch, K., Lang, U.E., Hellweg, R., Reer, R., Braumann, K.-M., Heesen, C., 2004. Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 225, 11–8.

- Schwid, S.R., Thornton, C.A., Pandya, S., Manzur, K.L., Sanjak, M., Petrie, M.D., McDermott, M.P., Goodman, A.D., 1999. Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology* 53, 743–50.
- Seamon, B.A., Harris-Love, M.O., 2016. Clinical Assessment of Fatigability in Multiple Sclerosis: A Shift from Perception to Performance. *Front. Neurol.* 7, 1–5.
- Severijns, D., Lamers, I., Kerkhofs, L., Feys, P., 2015. Hand grip fatigability in persons with multiple sclerosis according to hand dominance and disease progression. *J. Rehabil. Med.* 47, 154–60.
- Sharma, K.R., Kent-Braun, J., Mynhier, M.A., Weiner, M.W., Miller, R.G., 1995. Evidence of an abnormal intramuscular component of fatigue in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 18, 1403–11.
- Sheean, G., 2002. The pathophysiology of spasticity. *Eur. J. Neurol.* 9 Suppl 1, 3-9-61.
- Sheean, G.L., Murray, N.M., Rothwell, J.C., Miller, D.H., Thompson, A.J., 1997. An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain* 120, 299–315.
- Simon, K.C., Munger, K.L., Ascherio, A., 2012. Vitamin D and multiple sclerosis: epidemiology, immunology, and genetics. *Curr. Opin. Neurol.* 25, 246–51.
- Skjerbæk, A.G., Næsby, M., Lützen, K., Møller, A.B., Jensen, E., Lamers, I., Stenager, E., Dalgas, U., 2014. Endurance training is feasible in severely disabled patients with progressive multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 20, 627–30.
- Skurvydas, A., Brazaitis, M., Andrejeva, J., Mickeviciene, D., Streckis, V., 2011. The effect of multiple sclerosis and gender on central and peripheral fatigue during 2-min MVC. *Clin. Neurophysiol.* 122, 767–76.
- Smith, K.J., McDonald, W.I., 1999. The pathophysiology of multiple sclerosis: the mechanisms underlying the production of symptoms and the natural history of the disease. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 354, 1649–73.
- Solari, A., Filippini, G., Gasco, P., Colla, L., Salmaggi, A., La Mantia, L., Farinotti, M., Eoli, M., Mendozzi, L., 1999. Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple sclerosis patients. *Neurology* 52, 57–62.
- Steens, A., De Vries, A., Hemmen, J., Heersema, T., Heerings, M., Maurits, N., Zijdwind, I., 2012. Fatigue perceived by multiple sclerosis patients is associated with muscle fatigue. *Neurorehabil. Neural Repair* 26, 48–57.

- Steens, A., Heersema, D.J., Maurits, N.M., Renken, R.J., Zijdwind, I., 2012. Mechanisms underlying muscle fatigue differ between multiple sclerosis patients and controls: a combined electrophysiological and neuroimaging study. *Neuroimage* 59, 3110–8.
- Strober, L.B., 2015. Fatigue in Multiple Sclerosis: A Look at the Role of Poor Sleep. *Front. Neurol.* 6, 1–7.
- Stroud, N.M., Minahan, C.L., 2009. The impact of regular physical activity on fatigue, depression and quality of life in persons with multiple sclerosis. *Health Qual. Life Outcomes* 7, 68.
- Surakka, J., Romberg, A., Ruutiainen, J., Aunola, S., Virtanen, A., Karppi, S.-L., Mäentaka, K., 2004a. Effects of aerobic and strength exercise on motor fatigue in men and women with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin. Rehabil.* 18, 737–46.
- Surakka, J., Romberg, A., Ruutiainen, J., Virtanen, A., Aunola, S., Mäentaka, K., 2004b. Assessment of muscle strength and motor fatigue with a knee dynamometer in subjects with multiple sclerosis: a new fatigue index. *Clin. Rehabil.* 18, 652–9.
- Sutherland, G., Andersen, M.B., 2001. Exercise and multiple sclerosis: physiological, psychological, and quality of life issues. *J. Sports Med. Phys. Fitness* 41, 421–32.
- T**aylor, J.L., Allen, G.M., Butler, J.E., Gandevia, S.C., 2000. Supraspinal fatigue during intermittent maximal voluntary contractions of the human elbow flexors. *J. Appl. Physiol.* 89, 305–313.
- Taylor, N.F., Dodd, K.J., Prasad, D., Denisenko, S., 2006. Progressive resistance exercise for people with multiple sclerosis. *Disabil. Rehabil.* 28, 1119–1126.
- Thorstensson, A., Karlsson, J., 1976. Fatiguability and fibre composition of human skeletal muscle. *Acta Physiol. Scand.* 98, 318–22.
- Thoumie, P., Lamotte, D., Cantalloube, S., Faucher, M., Amarenco, G., 2005. Motor determinants of gait in 100 ambulatory patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 11, 485–91.
- Tillin, N.A., Pain, M.T.G., Folland, J.P., 2011. Short-term unilateral resistance training affects the agonist-antagonist but not the force-agonist activation relationship. *Muscle Nerve* 43, 375–384.
- Toffola, E.D., Sparpaglione, D., Pistorio, A., Buonocore, M., 2001. Myoelectric manifestations of muscle changes in stroke patients. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 82, 661–665.

- Tremlett, H., Paty, D., Devonshire, V., 2006. Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 66, 172–177.
- Twomey, R., Aboodarda, S.J., Kruger, R., Culos-Reed, S.N., Temesi, J., Millet, G.Y., 2017. Neuromuscular fatigue during exercise: Methodological considerations, etiology and potential role in chronic fatigue. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* 47, 95–110.
- U**dupa, K., Chen, R., 2013. Central motor conduction time, in: *Handbook of Exploration and Environmental Geochemistry*. Elsevier B.V., pp. 375–386.
- V**an den Berg, M., Dawes, H., Wade, D.T., Newman, M., Burridge, J., Izadi, H., Sackley, C.M., 2006. Treadmill training for individuals with multiple sclerosis: a pilot randomised trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77, 531–3.
- Van Emmerik, R.E., Remelius, J.G., Johnson, M.B., Chung, L.H., Kent-Braun, J.A., 2010. Postural control in women with multiple sclerosis: effects of task, vision and symptomatic fatigue. *Gait Posture* 32, 608–14.
- VanderKamp, W., Denoordhout, A.M., Thompson, P.D., Rothwell, J.C., Day, B.L., Marsden, C.D., 1991. Correlation of Phasic Muscle Strength and Cortico-Motor-Neuron Conduction Time in Multiple-Sclerosis. *Ann. Neurol.* 29, 6.
- Vasconcelos, C.C.F., Miranda-Santos, C.M., Alvarenga, R.M.P., 2006. Clinical course of progressive multiple sclerosis in Brazilian patients. *Neuroepidemiology* 26, 233–9.
- Vøllestad, N.K., 1997. Measurement of human muscle fatigue. *J. Neurosci. Methods* 74, 219–227.
- Vukusic S, C.C., 2001. The natural history of MS, in: *Handbook of Multiple Sclerosis Thirdth Edition*. New York: Marcel Dekker Inc, pp. 433–447.
- W**ade TD, 1992. Measurement in neurological rehabilitation., in: *Personal Physical Disability*. Oxford:, pp. 78–79.
- Weinshenker, B.G., Bass, B., Rice, G.P., Noseworthy, J., Carriere, W., Baskerville, J., Ebers, G.C., 1989. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 112, 133–46.

- Wens, I., Hansen, D., 2017. Muscle strength, but not muscle oxidative capacity, varies between the Morning and the Afternoon in Patients with Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Am J Phys Med Rehabil.* Nov;96(11):828-830.
- Wens, I., Dalgas, U., Vandenabeele, F., Grevendonk, L., Verboven, K., Hansen, D., Eijnde, B.O., 2015. High Intensity Exercise in Multiple Sclerosis: Effects on Muscle Contractile Characteristics and Exercise Capacity, a Randomised Controlled Trial. *PLoS One* 10, e0133697.
- Wens, I., Dalgas, U., Vandenabeele, F., Krekels, M., Grevendonk, L., Eijnde, B.O., 2014. Multiple sclerosis affects skeletal muscle characteristics. *PLoS One* 9, e108158.
- Westing, S.H., Seger, J.Y., Thorstensson, A., 1990. Effects of electrical stimulation on eccentric and concentric torque-velocity relationships during knee extension in man. *Acta Physiol Scand* 140, 17–22.
- White, A.T., Wilson, T.E., Davis, S.L., Petajan, J.H., 2000. Effect of precooling on physical performance in multiple sclerosis 176–180.
- White, L.J., McCoy, S.C., Castellano, V., Gutierrez, G., Stevens, J.E., Walter, G. a, Vandenborne, K., 2004. Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 10, 668–74.
- Wiles, C.M., Newcombe, R.G., Fuller, K.J., Shaw, S., Furnival-Doran, J., Pickersgill, T.P., Morgan, A., 2001. Controlled randomised crossover trial of the effects of physiotherapy on mobility in chronic multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 70, 174–9.
- Wolkorte, R., Heersema, D.J., Zijdwind, I., 2015. Muscle Fatigability During a Sustained Index Finger Abduction and Depression Scores Are Associated With Perceived Fatigue in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurorehabil. Neural Repair* 29, 796–802.
- Wyatt, M.P., Edwards, A.M., 1981. Comparison of Quadriceps and Hamstring Torque Values during Isokinetic Exercise. *J. Orthop. Sports Phys. Ther.* 3, 48–56.
- Y**anagisawa, N., Tanaka, R., Ito, Z., 1976. Reciprocal ia inhibition in spastic hemiplegia of man. *Brain* 99, 555–574.
- Yelnik, A., Albert, T., Bonan, I., Laffont, I., 1999. A clinical guide to assess the role of lower limb extensor overactivity in hemiplegic gait disorders. *Stroke.* 30, 580–585.

- Z**ory, R., Boërio, D., Jubeau, M., Maffiuletti, N.A., 2005. Central and peripheral fatigue of the knee extensor muscles induced by electromyostimulation. *Int. J. Sports Med.* 26, 847–853.
- Zorzon, M., Zivadinov, R., Monti Bragadin, L., Moretti, R., De Masi, R., Nasuelli, D., Cazzato, G., 2001. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: A 2-year follow-up study. *J. Neurol. Sci.* 187, 1–5.
- Zwarts, M.J., Bleijenberg, G., van Engelen, B.G.M., 2008. Clinical neurophysiology of fatigue. *Clin. Neurophysiol.* 119, 2–10.

ANNEXES

ANNEXE 1: Echelle EDSS

Score	Critères
0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimales dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, cane anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).

7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10	Décès lié à la SEP.

Fonctions	Score	Critères
Fonction pyramidale	0	Normal
	1	Signes anormaux sans handicap
	2	Handicap minime
	3	Paraparésie ou hémiparésie légère ou modérée
	4	Paraparésie ou hémiparésie marquée ; tétraparésie modérée ; ou monoplégie
	5	Paraplégie, hémiparésie, ou tétraparésie marquée
	6	Tétraplégie
Fonction cérébelleuse	0	Normal.
	1	Anormal sans handicap.
	2	Légère ataxie.
	3	Ataxie modérée des membres ou du tronc.
	4	Ataxie sévère des quatre membres.

	5	Impossibilité de réaliser des mouvements coordonnés en raison de l'ataxie.
	X	À ajouter quand le déficit moteur (grade 3 ou plus du score pyramidal) interfère avec l'examen.
Fonction sensitive	0	Normal.
	1	Diminution du sens vibratoire ou seulement altération de la reconnaissance de figure dessinée sur la peau, affectant un ou deux membres.
	2	Légère diminution au touché-piqué ou au sens de position, et/ou diminution modérée du sens vibratoire, dans un ou deux membres ; ou diminution du sens vibratoire (ou de la reconnaissance de figure dessinée sur la peau) dans trois ou quatre membres.
	3	Diminution modérée au touché-piqué ou au sens de position, et/ou perte du sens vibratoire, dans un ou deux membres ; ou diminution légère du sens tactile nociceptif et/ou diminution modérée de tous les tests proprioceptifs de trois ou quatre membres.
	4	Diminution marquée au touché-piqué ou perte de la proprioception, isolées ou associées dans un ou deux membres ; ou diminution modérée au touché-piqué et/ou diminution sévère de la proprioception dans plus de deux membres.
	5	Perte (essentiellement) de la sensibilité dans un ou deux membres ; ou diminution modérée au touché piqué et/ou perte de la proprioception de l'ensemble du corps en-dessous de la tête.
	6	Perte de la sensibilité en-dessous de la tête.
Fonction du tronc cérébral	0	Normal.
	1	Signes uniquement.
	2	Nystagmus modéré ou autre handicap léger.
	3	Nystagmus sévère, faiblesse extra-oculaire marquée, ou handicap modéré d'autres nerfs crâniens.
	4	Dysarthrie marquée ou autre handicap marqué.
	5	Incapacité de déglutir ou parler.
Fonction sphinctérienne	0	Normal.
	1	Légère dysurie, impériosité ou rétention.
	2	Dysurie, impériosité modérées, rétention urinaire ou constipation modérée, ou incontinence urinaire rare.

	3	Incontinence urinaire fréquente.
	4	Nécessite des sondages quasi-constants.
	5	Perte de fonction urinaire.
Fonction visuelle	0	Normal.
	1	Scotome avec acuité visuelle corrigée > 0,67.
	2	Scotome sur l'oeil le plus atteint avec une acuité visuelle entre 0,34 et 0,67.
	3	Large scotome sur l'oeil le plus atteint, ou réduction du champ visuel, avec acuité visuelle comprise entre 0,2 et 0,33.
	4	Œil le plus atteint avec diminution marquée du champ visuel, acuité visuelle entre 0,1 et 0,2 ; ou grade 3 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3.
	5	Acuité visuelle de l'oeil le plus atteint < 0,1 ; ou grade 4 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3.
	6	Grade 5 avec acuité visuelle du meilleur œil < 0,3.
	X	À ajouter quand il y a pâleur temporale.
Fonction cérébrale	0	Normal
	1	Altération isolée de l'humeur (n'affecte pas le score EDSS)
	2	Diminution légère de l'idéation
	3	Diminution modérée de l'idéation
	4	Diminution marquée de l'idéation
	5	Démence
Autres fonctions	0	Normal
	1	Toute autre perturbation neurologique attribuable à la SEP

ANNEXE 2 : Echelle FSS

Pour ce questionnaire, on vous demande de noter les phrases suivantes entre 1 et 7. Le 7 signifie que vous êtes tout à fait en accord avec la phrase et 1 signifie que vous n'êtes pas du tout en accord avec la phrase. *Cochez le chiffre correspondant à votre état.*

Au cours de la semaine précédente, j'ai trouvé que :	Pas du tout d'accord = = = => Tout à fait d'accord						
1. Ma motivation est plus basse quand je suis fatigué	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
2. Faire de l'exercice me fatigue.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
3. Je suis facilement fatigué.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
4. La fatigue a des conséquences sur mon fonctionnement physique.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
5. La fatigue me cause des problèmes fréquents	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
6. La fatigue me contraint à un effort physique soutenu.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
7. La fatigue me pose des problèmes quant à certaines tâches ou certaines responsabilités.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
8. La fatigue est parmi les 3 symptômes qui me posent le plus de problèmes.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7
9. La fatigue interfère avec mon travail ma famille et ma vie sociale.	☐ 1	☐ 2	☐ 3	☐ 4	☐ 5	☐ 6	☐ 7

ANNEXE 3 : Echelle MFIS

Les questions qui suivent portent sur les conséquences de la fatigue. Veuillez lire attentivement chaque proposition, puis cocher la case correspondante à la réponse choisie en considérant la fatigue que vous avez ressentie pendant ces quatre dernières semaines. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la proposition la plus proche de votre situation.

En raison de ma fatigue, au cours des 4 dernières semaines :	Tout à fait vrai	Plutôt vrai	Ni vrai ni faux	Plutôt faux	Tout à fait faux
1. J'ai été moins attentif (ve) à ce qui se passait autour de moi.	☐	☐	☐	☐	☐
2. J'ai eu du mal à suivre très longtemps une conversation, une émission de télévision...	☐	☐	☐	☐	☐
3. Je n'ai pas pu garder les idées claires...	☐	☐	☐	☐	☐
4. J'ai été maladroit (e) ou moins précis (e) dans mes mouvements	☐	☐	☐	☐	☐
5. J'ai été distrait (e) ou étourdi (e)	☐	☐	☐	☐	☐
6. J'ai dû faire attention dans le choix de mes activités physiques.	☐	☐	☐	☐	☐
7. J'ai eu moins envie de faire des efforts physique.	☐	☐	☐	☐	☐
8. J'ai eu moins envie de sortir, de voir des amis...	☐	☐	☐	☐	☐
9. J'ai eu plus de mal à faire des choses qui m'obligeaient à sortir de chez moi.	☐	☐	☐	☐	☐
10. J'ai eu du mal à faire des efforts physiques prolongés.	☐	☐	☐	☐	☐
11. J'ai eu du mal à prendre des décisions.	☐	☐	☐	☐	☐
12. J'ai eu moins envie de commencer quelque chose qui m'obligeait à réfléchir.	☐	☐	☐	☐	☐
13. J'avais moins de force dans les muscles.	☐	☐	☐	☐	☐
14. J'ai été mal à l'aise physiquement.	☐	☐	☐	☐	☐

15. J'ai eu du mal à terminer des choses quand il fallait réfléchir.	☐	☐	☐	☐	☐
16. J'ai eu du mal à organiser mes idées à la maison ou au travail.	☐	☐	☐	☐	☐
17. J'ai eu du mal à terminer les choses qui demandaient un effort physique.	☐	☐	☐	☐	☐
18. J'ai eu l'impression d'être plus lent (e) pour réfléchir.	☐	☐	☐	☐	☐
19. J'ai eu du mal à me concentrer.	☐	☐	☐	☐	☐
20. J'ai réduit les activités qui demandaient un effort physique.	☐	☐	☐	☐	☐
21. J'ai eu besoin de me reposer plus souvent ou plus longtemps.	☐	☐	☐	☐	☐

ANNEXE 4 : Réentraînement à l'effort

Etude année	Sujets	Design	Score EDSS	Fréquence (jours/sem)/ Durée séance (min)	Durée programme (sem)	Programme (Outil, type d'entraînement, intensité)	Paramètres	Résultats
Petajan et al. 1996	n=46 RE : 21 C : 25	RCT	≤6	3/30 (séance45-50)	15	RE : Ergomètre bras et jambes. 30 min à 60% de la VO2 max (+5 min échauffement + 5 min retour au calme) + 5 à 10 minutes d'étirements C : pas de changement activité	- PMA,VO2max, FC, - Fatigue (FSS + POMS) , - QDV (Sickness Impact Scale), - Humeur (POMS), - Force (contractions isométriques max)	- Amélioration de la VO2 /C (22%),de la PMA /C (+48%) - Fatigue : Amélioration à la 10^{ème} sem (POMS). Absence de différence à 15^{ème} sem(POMS+FSS) - Force musculaire : Gain ext de genou, ext et flech épaule, flech coude/ C - QDV : Amélioration composante physique à la 15 ^{ème} sem Amélioration score total à la 10 ^{ème} sem - Humeur : Amélioration à la 10 ^{ème} sem dépression et colère, Absence de différence à la 15 ^{ème} sem
Mostert et Kesselring 2002	n=26 patients + 26 sujets sains RE: 13 C : 13 REsains:13 Csains:13	RCT Analyse pre/post	[1-6.5]	5/30	4	RE : cycloergomètre Entraînement au seuil aérobie (55% de la VO2max) C : programme de rééducation classique	- Fatigue (FSS) - PMA - VO2 - QDV (SF36) - Niveau d'activité (BAECKE Activity Questionnaire) - EFR	- Pas de changement de la VO2max, Augmentation VO2 au seuil +12% - Augmentation de 11% de la PMA Augmentation puissance au seuil +30%. Amélioration de la capacité vitale forcée (+ 13%), volume expiratoire forcée à la 1 ^{ère} seconde (+7%) et du débit expiratoire de pointe (+ 8%) - Fatigue : Tendance à la diminution dans groupe RE - QDV : amélioration 46% de la vitalité et 36% de la fonction sociale
Schulz et al. 2004	n=39 RE :23 C :16 Etude immuno endocrino RE :15 C : 13	RCT	<5	2/30	8	RE : cycloergomètre Intermittent à 60% de la VO2 max et au max 75% PMA C : liste d'attente	- PMA, - VO2max, - QDV (HAQUAMS, SF36) - Fatigue MFIS - Humeur (POMS, HAD) - Fonction coordinative - Equilibre (plateforme) - Paramètres métabolique, endocrinien, immunologique, neurotrophique	- CR : Augmentation de la PMA et VO2max mais sans différence significative avec C. - QDV : Amélioration score totale HAQUAMS et fonction sociale et humeur/C Pas de modif SF36 - Fatigue : Pas de modification ni score totale ni sous score physique - Dépression/Humeur : Pas d'effet - Facteurs endocrinien, immunologique, neurotrophique (BDNF, NGF) : pas d'effet - Facteur métabolique : diminution des lactates /C - Amélioration équilibre, pas d'effet sur test de marche
Rasova et al. 2006	n= 112	Etude contrôlée non	≤6.5	2/ 60 (MK), 2-30 (RE),	8	RE : cycloergomètre A 60% de la VO2max	- Fonction pulmonaire - Forme physique - (test effort)	- Absence d'augmentation de la VO2pic ds les 3 grps. Amélioration de la ventilation pulmonaire max ds les 3grps

	RE : 36 MK : 24 RE+MK:19 C : 16	randomisée		60 (RE+MK)		MK : Séance de kinésithérapie basée sur principe d'apprentissage et d'adaptation sensori-moteurs RE+MK : RE puis MK C : ne changent pas leurs habitudes	- Fatigue (MFIS), - QDV (MSQOL 54), - Dépression (BDI), - Déficiences (EDSS), - Handicap (Environment Status Scale)	Amélioration de l'impulsion maximale en oxygène pour le groupe RE+MK Amélioration performance musculaire max pour RE (Watt/kg) - Fatigue : Amélioration MFIS ds les 3 grps sans supériorité d'un programme /un autre - Dépression : Amélioration ds les 3 grps - QDV : Amélioration MSQOL dans les 3 grps items physique et mental - Amélioration score EDSS pour le groupe MK et RE+MK
Rampello et al. 2007	n=19 11 ont fini l'étude RE:8 (6) NR:11 (5)	RCT en cross over /8sem de Wash out	≤6	RE : 3/30 (séance45-50) C : 3/60	8	RE : cycloergomètre 30 min à 60-80% PMA (+5 min d'échauffement à 30% PMA +5 min récup) +15 min d'étirements NR : rééduc neuro avec exercices respiratoires et stretching et exercices actifs du tronc et des mb inf	- Marche (T6min-V02) - Fatigue (MFIS), - PMA, - VO2, - QDV (MSQOL 54), - Force des muscles respiratoire (Pimax et Pemax), - Fonction pulmonaire	- CR : Amélioration PMA groupe RE (+20%), de la VO2pic (+17%) - Pas de changement Force des muscles respiratoires dans les 2 groupes - Fatigue : pas de modification pour les 2 grps (ni score total et ni sous items) - QDV : amélioration groupe RE: des items : bien être émotionnel, énergie, détresse santé)/ groupe C: - Marche : amélioration distance et vitesse mais pas du cout énergétique de la marche RE/pas de modif groupe C.
Sosnoff et al. 2009	n= 22 RE : 12 C : 10	Etude non randomisée	≤6	3/30	4	RE : cycloergomètre Sans résistance	- Spasticité : réflexe d'Hoffmann, échelle d'Ashworth modifiée, - MSSS-88 (auto-évaluation de la spasticité)	-Spasticité : Pas de modifications des paramètres électrophysiologiques (ratio Hmax/Mmax) et clinique (MAS) -Effet sur perception de la spasticité MSSS-88: Amélioration du score global pour le groupe RE avec amélioration de l'item marche, douleur et inconfort
REENTRAINEMENT A L'EFFORT SUR TAPIS DE MARCHÉ								
Van den Berg et al. 2006	n=19 RE : 8 Attente= 8	RCT cross over	Marche 10m en 60 sec	3/30	4	RE : Tapis de marche Intensité : à vitesse confort ≈ 55-85% de la FCmax th	- FC pendant la marche, - Marche (10m, test des 2min) - Fatigue (FSS)	- CR : FC à la marche non modifiée - Marche : amélioration du test des 2 min dans les deux groupes - Test 10 mètres : Amélioration dans groupe RE immédiat - Fatigue : Absence de changement
Newman et al. 2007	n=19 RE: 16	Pre/post study	idem	3/30	4	RE : Tapis de marche Intensité : à vitesse confort ≈ 55-85% de la FCmax th	- Marche (test 10m, 2MWT, enregistrement paramètres de marche), - FC repos, - Ventilation par minute au repos,	-CR : Pas de changement FC repos mais diminution de la ventilation et de la consommation en O2 au repos et diminution de la FC à la marche -Marche : Amélioration de la vitesse de marche (12%) et de l'endurance : Vitesse de confort de marche plus rapide après RE. -Amélioration des paramètres spatio-temporels

							- Consommation en oxygène au repos et à la marche - Fatigue (FSS),	avec augmentation de la longueur du pas du côté fort, augmentation du temps en phase oscillante diminution du temps en phase portante du côté le plus déficitaire ; pas de modification de la cadence -Diminution du coût énergétique à vitesse spontanée après RE Fatigue : Absence de modification significative
COMPARAISON DE DIFFERENTS TYPES D'ENTRAINEMENT								
Cakt et al. 2010	n=45 RE:15(14) Ex:15(10) C:15(9)	RCT	≤6	2/ 60 RE (séance totale 90-95)	8	RE : cycloergomètre Intermittent 15 séries de 2 min pédalage à 40% de la PMA et 2 min de basse intensité (30-40W) ou 2 min de repos Progression : +10W si +12 séries de pédalage faites à charge donnée. + 5 min marche +20-25 min équilibre +5 min étirements Ex : Renforcement et équilibre au domicile C :. Continue leur quotidien	- Fatigue (FSS), - QDV (SF-36), - Dépression (BDI), - PMA - Equilibre (Timed Up and Go test, functional reach test), - Marche (Dynamic Gait Index, test 10m), - Peur de la chute (Falls Efficacy Test), - Mesure du temps d'exercice	- PMA : Amélioration groupes RE et Ex avec amélioration RE significative /Ex et C - Mesure du temps d'exercice : Augmentation de la durée d'exercice pour les groupes RE et Ex. Amélioration RE significative /Ex et C - Fatigue : Amélioration pour groupe RE (significatif / Ex et C) - QDV : amélioration pour les groupes RE (fonction et limitations physiques sur les AVQ et le travail) et Ex (fonction physique) mais sans différence entre groupe - Dépression : Amélioration pour le groupe RE - Equilibre : Amélioration des scores aux 2 tests groupe RE (TUG,FR) (significative/Ex et C) - Marche : Amélioration des scores aux 2 tests grp RE (test 10m, DGI) - Peur de la chute : Amélioration pour les grps RE et Ex (Amélioration RE significative /Ex et C)
Skjerbaek et al. 2013	n= 11 RE : 6 C : 5	RCT	[6.5-8.0]	10 sessions	4	RE : Rééducation standard + cycloergomètre Mb sup 10 sessions (5 min d'échauff + 6*3 min de travail intermittent à FC correspondant à 65%-75% de la VO2pic + 30 à 60sec de sprint max en fin de chaque session C : Rééducation standard	- VO2 pic : test d'effort	- Bonne tolérance - CR : Amélioration VO2pic en post entraînement (tendance à différence avec groupe contrôle)
Sabapathy et al. 2011	n =21(16) endurance puis renforcement ou inverse	Randomisé en cross over	Marche possible avec ou sans AT	2/50	8sem/8sem wash out/8sem	Endurance : circuit de 8 activités 5 min chaque (marche tapis roulant, escaliers, vélo...) Renforcement : 3exercices MS, 3 MI, un tronc et un	- Marche (test des 6min) - Fatigue (MFIS) - Dépression (BDI) - QDV (SF36, MSIS-29) - Force de préhension main droite (dynamomètre)	- Marche : Amélioration TUG, FRT et 6min sans différence entre les programmes - Fatigue : Amélioration MFIS physique et psychosocial sans difference entre les programmes - QDV : Absence de modification (SF36) Amélioration MSIS physique - Dépression : absence de modification (BDI)

						stabilité. 2-3 séries de 6-10 répétitions (élastiques) +15-20 min stretching 2 groupes	- Equilibre (TUG,FRT, four step square test)	Pas de différence entre les deux modalités d'entraînement
Bansi et al. 2012	n=52 RE : 28 REaq : 24	RCT	[1-6.5]	5/30	3	RE : cycloergomètre à sec REaq : cycloergomètre en piscine Intensité : à 70% Fcmax ou 60% VO2max (seuil de lactate) +Programme de rééducation : 2 séances de kiné (une séance de renforcement musculaire de 45 minutes et une séance de faible intensité de 30min) et 1 d 'ergo (AVQ 30 min) et une de neuropsych (30min) par jour	- Fatigue (FSMC) - PMA (test max aérobie) - VO2max - FCmax - Concentrations en cytokine/neurotrophine /interleukine - Perception de l'effort (échelle de Borg)	- CR : Amélioration PMA dans les 2 groupes: et de la VO2max dans les 2 grps Amélioration de la Fcmax dans les 2 grps, Mais sans différence entre les grps, Pas de changement dans la perception de l'effort Fatigue : Pas d'effet des entraînements pour aucun des 2 grps (score total FSMC et sous score fonction motrice et cognitive) - BDNF augmenté après REaq - Pas de changement cytokine et neurotrophique facteurs
Bansi et al. 2013							- Fatigue (FSMC, MFIS) - PMA - VO2max - FCmax - QDV (SF-36) - Concentration cytokine	- Fatigue : score total pas d'effet de l'entraînement sous-score "fatigue physique" du MFIS amélioré dans les deux groupes - QDV : Amélioration SF36 quelque soit le grp (avec amélioration de la santé physique) Pas de supériorité d'une technique/à l'autre entre cycloergomètre à sec et ds l'eau.
Briken et al. 2013	n=47 RE MS:10 RERam:11 RE MI:11 C : 10	Essai rando misé contrôlé	[4-6]	2-3/ 15-45	8-10	RE MS : Vélo à bras RE Ram : Rameur RE MI : Vélo MI Intensité : Seuil aérobie + Augmentation progressive de la puissance de l'exercice + augmentation de la durée C : liste d'attente	- Fatigue (MFIS) - VO2max, FC (test d'effort) - Dépression (version auto-évaluation IDS-SR) - Marche (T6min) - Fonctions cognitives (batteries de tests neuropsych)	CR : amélioration de la VO2 max pour les entraînements mais significatif /C pour le groupe RE MI Amélioration distance parcourue au test des 6 min suite à l'exercice mais pour les groupes RE MS et RE MI significatif /C Fatigue : Amélioration quand entraînement mais uniquement groupe RE MS significatif /C Dépression : Diminution symptômes dépressifs pour groupes RE MS et RE MI /C Fonctions cognitives Capacités attentionnelles (Test of Attentional Performance – sous test vigilance) amélioration RE MI
Collett et al. 2011	n= 61 RE C : 20 RE I : 18	Etude randomisé	NC	2/20	12	RE C : <i>Continu</i> 45% PMA RE I : <i>Intermittent</i> (30 sec 90% PMA /30 sec repos) RE Co : combiné	- Marche : Critère de jugement principal test 2 min de marche et TUG - Fatigue (FSS) - PMA (test d'effort) - QDV (SF-36) - Force : Puissance des extenseurs des MI	- Marche : Amélioration du test 2min et TUG à 6sem pour l'ensemble des sujets mais sans différence entre groupes - Tendance à une plus grande amélioration du test des 2 minutes dans groupe RE I /aux autres) - CR : Pas de modification de la puissance max au test d'effort quel que soit le groupe

	RE Co :17					10 min intermittent (30 sec 90%/30 sec repos, 10 min en continu (45%PMA)	- Indépendance AVQ (Barthel) - Activités physiques (PAR-Q)	- Amélioration de la puissance des MI à 6 sem et à 12 sem pour l'ensemble des sujets, pas de différence entre les groupes (tendance supériorité pour groupe RE I et RE Co /au RE C - Fatigue : Pas de modification - QDV : dégradation à 12 semaines
Dettmers et al. 2009	n=30 RE : 15 C : 15	Etude randomisée	<4.5	3/45 + programme de rééducation classique.	3	RE : échauffement, léger renforcement musculaire, endurance (marche/exercice ludique, sans contrôle de FC) et relaxation C : échauffement, étirement, équilibre, coordination et relaxation	- Fatigue (MFIS, FSMC) - QDV (HAQUAMS) - Humeur (BDI) - Marche : distance de marche maximale évaluée sur tapis roulant à vitesse de confort (Borg à 16-17) et durée de marche	- Marche : Amélioration de la distance de 66% (+650m) groupe RE et de 12% (+96m) groupe C. Amélioration du temps de marche (+11min RE, +1min C) Avec supériorité de RE/C - Fatigue : Pas d'amélioration significative dans groupe RE. (MFIS - FSMC) - QDV : Pas d'amélioration significative dans groupe RE.
Kerling et al. 2015	n= 60 RE C : 18 RE Co :19	RCT	≤6	2/40	12	RE C : 20min endurance cycloergomètre à 50% PMA+ 20min sur autre machine (stepper, rameur, TR, vélo MS Intensité fonction de FC RE Co : 20min endurance cycloergomètre + 20min renforcement (10 à 15 répétitions sur 6 machines (presse, abdos..)	- Fatigue : MFIS - VO2 pic - FC repos, FCmax - QDV : SF-36 - Force musculaire isocinétique concentrique 60°/s : fléchisseurs et extenseurs épaules et genoux.	- CR : VO2 pic et VO2 au seuil augmentée mais sans différence entre les 2 groupes - Pas de changement de la FC max - Fatigue : réduction du score MFIS pour les 2 groupes sans différence - QDV : amélioration pour les 2 grps concernant les axes : limitations des activités quotidiennes liées à la santé physique, perception de la santé en général, énergie, bien être social, santé mentale. - Force : amélioration pour les 2 grps sans différence pour fléchisseurs/extenseurs du genou et fléchisseurs/extenseurs d'épaule

ANNEXE 5 : Renforcement musculaire

Etude année	Sujets	Design	Score EDSS	Fréquence (jours/sem)/ Durée séance (min)	Durée programme (sem)	Programme (Outil, type d'entraînement, intensité)	Paramètres	Résultats
(Dalgas et al., 2009b)	N=38 R : 15	RCT	[3 ;5.5]	2	12	5 exercices MI (presse, E°G, F°H, F°G, E°H) Concentrique rapide et excentrique lent	-Force isométrique extenseurs genou, de saisie (Jamar), presse -Score fonctionnelles: lever chaise, monter 20 marches, test 10mètres et des 6 min -QDV : SF36 -Fatigue : FSS -Humeur : MDI	-Augmentation de la force des extenseurs du genou +15% et des fléchisseurs du genou +21% (pre/post et/C) -Amélioration de la force sur presse (+37%)
(Dalgas et al., 2010a)	C :16					3-4 séries de 8-12 Répets à 8-15RM, 2-3 minutes de repos entre séries et exos		-Amélioration des scores fonctionnels de 21% du score total des différents tests fonctionnels / C -Amélioration 12% test 10m, de 12% montée des escaliers, +15% test des 6min -QDV (composante physique) améliorée/C -Diminution fatigue /C -Humeur améliorée/C -Effet maintenu au follow up 12semaines
(Dalgas et al 2013)							-Biopsie du vaste latéral -Evaluation isocinétique couplée à l'EMG VL, RF, ST	-Augmentation de la surface de section moyenne des fibres musculaires (+8%) et hypertrophie des fibres de type II (+14%) -Augmentation iEMG de 36, 40 et 30% respectivement pour le VL,RF,ST
(Broekmans et al., 2011)	N=36 R:11 R+electrostim: 11 C:14	RCT	[2-6.5]	5 sur 2 sem/60	20	R :3 exos Renforcement Mb Inf unilat (presse, extension, curl) 1-2series de 10-15 Répets à 50-60% d'1RM, R+électrostim : idem +électro du quadriceps C : continue habitude de vie	-Force isométrique à 45 et 90° de flexion -Force concentrique à 60 et 180°/sec -Fatigabilité Extenseurs genou 20 C° 180°/sec -Test de marche (TUG, T25FWT, 2min) -Equilibre : FRT et rivermead mobility index	-Amélioration force maximale isométrique extenseurs (90°) R et des fléchisseurs (45°et 90°) R+electrostim -Amélioration de la RM (leg press, extension, curl) pour les 2 programmes -Gain de force concentrique dans les deux groupes -Diminution de la fatigabilité (Pourcentage de diminution) dans les trois groupes (dont contrôle) -Pas de modif capacités fonctionnelles (TUG, T25FWT, 2min) -Amélioration-équilibre (FRT) dans groupe R seul /C Stimulation + renforcement = renforcement seul
(DeBolt and McCubbin, 2004)	N=29 R :19 C:18		≤6.5	3/30	2+8	R : A domicile après apprentissage 2sem 30 min : 2-3 séries de 8-12repets avec vidéo, veste lestée +5min échauff +5min stretch C : continue habitude de vie	-Equilibre postural (oscillation antéropost, médiolatérale et vitesse) TUG - Puissance mb inf extenseurs du genou	-Equilibre, TUG :absence de modifications -Augmentation puissance des extenseurs du genou (90°flexion du genou et 40° Flexion de hanche) Puissance +37% dans groupe entraînement (pré post et /C)

(Fimland et al., 2010)	N=14 R :7 C :7	Pas RCT	[2;6.5]	5	3	R :Rééducation habituelle +Renf 4x4repet unilateral presse et flexion plantaire à 85-90%d'1RM C : Rééducation habituelle	-MVC flech plantaire Activité EMG du soléaire et surimposition de réflexe H et onde M,V - EMG RMS, coactivations tibial ant et vaste latéral	-Augmentation de la force musculaire :MVC fléchisseurs plantaires (+20%) et EMGRMS (+36%) -Ratio V/M augmente de 55% -Pas de modification des coactivations TA et VL --- -Augmentation onde V (microvolt)
(Dodd et al., 2011)	N=76 R :36 C :35	RCT		2/45 1	10 10	R :ciblé sur muscle clé des mb inf) 5mvts presse, E°genou,F°genou, flexion plantaire,3F° C : soin habituel + programme social 1h/sem yoga massage	-Test 2 min, test des 10m -Force musculaire (RM) endurance (nb de répétitions à 50% de la RM, - Fatigue (MFIS) - QDV (SF36, WHOQoL-BREF) - Spasticité sur MSSS88	- Pas d'augmentation test des 2min et test des 10m (taille échantillon) - Gain de force /C: +17% presse et +30 % reverse presse (3F°) +39% endurance reverse presse - Diminution fatigue physique et de la fatigue totale /C - QDV amélioré dans domaine physique /C - Déclin rapide après arrêt : à 12sem après l'arrêt du programme peu de différences entre les groupes uniquement sur endurance
(Taylor et al., 2006)	8	Pre/post	<5	2/60	4+10	2 séries de 10-12 repet de chaque exos 3mb sup 3mb inf (presse, TS, Q, GF) I=60-80% d'1RM et augmenté qd 2séries de 12 réalisées	-Force : RM - Endurance (nb repet à ½ RM sur presse), - -- Marche : vitesse de marche spontanée et max , test 2 min - - Escaliers (15marche),-- QDV : MSIS-29	- Amélioration de vitesse de marche max (+6%) mais pas de modif à v confort, temps escaliers et test 2min -Amélioration force mb sup (+14%), endurance (+171%) et force mb inf, Pas de modification endurance membre supérieur (presse mb sup) - MSIS physique améliorée
(White et al 2004)	8		[1;5]	2/30	8	1 ^{ere} sem 1série de 6-10 Répét à 50%MVC, 2 ^{eme} sem 1série de 10-15Répét à 60%MVC puis 10-15 Répét à 70%MVC Qd 15 Répets possible augmentation de 2 à 5% F°G, E°G et F°plantr, F°/E°tronc	-Force isométrique Q, IJ, releveur, TS -vdm (25feet) montée de marches 3min - Fatigue : MFIS -Incapacité :EDSS -Ratio d'activation centrale	-Gain force isométrique mb inf (ext genou (7.5%) et flech plantaire (52%) -Gain au test de 3min de montée de marche - Diminution de la Fatigue MFIS -Pas de modif 25Feet test -Pas de modif ratio d'activation centrale,
(Gutierrez 2005)	8	Pré/post	[2.5 ;5.5]	2/30 Idem White et al 2004	8	Idem	-Paramètres spatio-temporelle et cinématique -Force isométrique (ext, flech genou, fléch plantaire, dorsaux cheville), - montée de marche 3	-Amélioration force extenseurs genou (+7%), flech plantaire(+55%) pas significatif pour flech de genou et flech dorsaux -Amélioration des paramètres de marche (augmentation du temps de phase oscillante et diminution du temps de phase d' appui du côté le plus touché). Augmentation longueur foulée par augmentation de longueur du pas coté le moins touché)

							minutes, -Fatigue (MFIS)	-MFIS diminue significativement Test 3minutes d'escaliers amélioré
Hayes et al 2011	N=19 R :9 C :10			3/45-60	12	R : Standard+ Excentrique Travail excentrique (presse) à haute intensité des ext de genou et de hanche jusqu'à 14 min Borg entre 7 et 13/20 C : Standard (stretch endurance, force mb sup, équilibre)	-Force isométrique (F/E° hanche+ genou, F°plantr et dorsale (et la somme des forces) -Marche TUG, 10m vconfort et max, montée descente 10marches, 6min - Equilibre (BBS) -Fatigue (FSS)	-Augmentation de force plus importante ds groupe excentrique mais pas signif /groupe standard Augmentation flech et ext genou dans groupe excentrique - Pas d'effet au niveau fonctionnel (équilibre, marche TUG 6min) - Fatigue :Pas de différence entre les deux groupes mais diminution FSS après entrainement Groupe standard plus d'amélioration sur montée et descente d'escalier et sur équilibre (BBS) que exc
Filipi et al 2011	N=67	Rétros pectif	[1;8]	2/	26	échauffement 5-10 min (étirement dynamique) 30 min renforcement et 5-10 min étirement 10 mvts, 2 à 3 série de 10 Répét +équilibre	Force	-Gain de force des sujets quel que soit le score EDSS

ANNEXE 6 : Entraînement combiné

Romberg et al. 2004	n=95 E:47 (45) C:48(46)	RCT	[1.0-5.5]	4 à 5 Durée NC	26	3sem : en hospitalisation. 10 séances (renforcement 10 exercices 2series de 10-15 repets) et endurance aquatique) +23sem: au domicile. 3x/sem renf avec élastique 1x/sem endurance. 4 dernières sem 1 séance renf en plus/sem	- Marche (test 7.62m et test des 500m) - VO2 - Force isométrique ext et flech du genou) - Endurance MS (répétitions avec poids) - Equilibre statique (Equiscale) - Dextérité (box and block) - QDV (MSQOL-54) - MSFC - MIF	- Marche : Gain test 7.62mètres (diminution de 12%) test des 500mètres (diminution de 6%) et les 50 premiers mètres du 500mètres significatif / C - CR : Pas de différence entre les groupes pour VO2pic - Force : Augmentation force MI (fléchisseur du genou) mais non significatif /C et amélioration significative de l'endurance du MS/C - Equilibre : pas de changement avec l'entraînement dans les 2 groupes - Dextérité : Améliorée dans les 2 groupes sans différences
Romberg et al 2005								MSFC : Amélioration et en particulier Gain test 7.62mètres /C MIF : pas de modification QDV : Pas de changement significatif entre groupe Dépression : Pas de changement significatif entre groupe
Surakka et al 2004							-Fatigue musculaire :flech et ext genou C°30sec - Fatigue FSS	Diminution de l'index de fatigue de 3.3% du Quadriceps chez femme Index de fatigue des fléchisseurs du genou significatif /C chezfemme Gain de 1.9% chez E et surtout perte de 5% chez C Pas de différences pour les hommes Augmentation de la force
Bjarnadottir et al 2007	N=16 E : 6 C :10		<4	3/60	5	E : Vélo Monark (33-35%VO2peak) +13 exercices de renforcement musculaire(mb sup ; inf et tronc) (15-20 répétitions) C : pas de changement des habitudes	Capacité physique (charge, VO2peak, seuil anaérobie) EDSS QDV (SF36)	Amélioration VO2pic +4.54 mL/kg/min Amélioration PMA et Amélioration seuil anaérobie Tendance Amélioration QDV (amélioration SF36 vitalité) Pas de modif EDSS Pour groupe E : Amélioration EDSS
Golzari et al 2010	N=20 E :10 C :10	RCT	≤4	3/60	8	5min échauff +10min stretch +20min endurance +20 min renforcement +10min relaxation	EDSS Force musculaire Equilibre VO2max Molécule inflammatoires	Amélioration de la force musculaire et de l'équilibre dans le groupe entraînement Pas de modification de la VO2max Pas de modif dans groupe contrôle
Mc Cullagh 2007	N=30 E=12 C=12	RCT		40-60	12	E : 4 session de 10min (vélo tapis, renforcement mb sup, volley..) Borg 11-13 C : pas de changement	- Fatigue :MFIS - QDV:MSIS29, FAMS (fonctional assessment of multiple sclerosis) - Test d'effort	Amélioration fatigue /C Amélioration QDV (FAMS)/C Pas de modif QDV par MSIS29 Amélioration des capacités physique (Fc et Borg) pdt test d'effort 3mois après la fin entraînement différence significative pur Fatigue et QDV

Wens et al 2015	N=34 RE I : 12 REC : 11 C :11	RCT	1-5	5 sessions pdt 2 sem	12	RE I : Entraînement intermittent à hte intensité sur cycloergomètre (5 min échauff+ 5x1min puis 5x2min avec pause 1 min à 100% PMA (80-90% FCmax) pendant les 6^{es} sem Puis à 100-120% PMA (90-100% FCmax) les 6 dernières sem) RE C : Entraînement continu à hte intensité sur cycloergomètre, tapis de marche (1x6min jusqu'à 2x10min à 80-90%FCmax) + Renforcement (6 mvts MS et MI) presse 1-2 séries de 10 répets	- Surface de section des fibres du vaste latéral - Force musculaire - VO2 - PMA - Niveau d'activité physique	- CR : amélioration puissance maximale, durée du test, VO2max ds groupe RE I / au groupe C et RE C - Force musculaire : augmentation dans les 2 groupes /C - Surface de section des fibres : Augmentation dans les 2 groupes. Pas de modif dans groupe C -Type de fibres : Entraînement RE C augmente fibre type I Entraînement RE I augmente fibres II et IIa - Niveau d'activité physique augment dans 2 groupes RE I et RE C/groupe C Programme combiné bien supporté
----------------------------	--	-----	-----	-------------------------	----	---	--	---

ANNEXE 7 : Séance de kinésithérapie

Jour 1

15 min : travail de la marche en intérieur (endurance + schéma de marche)

15 min : travail de l'équilibre en SDR (genou dressé –chevalier servant –YO/YF – déséquilibre intrinsèques/extrinsèques (déplacer des cônes - lancer de ballon)

10 min : étirements (Triceps, RF/psoas, IJ, adducteurs - vers des auto-étirements à la maison)

10 min : passage assis –debout

10 min : parcours de marche (enjambement d'obstacle, fentes alternées, marche sur une ligne, changement de direction, ramassage d'objet au sol, montée et descente de marche ...)

Jour 2

15 min : travail de la marche sur tapis roulant

15 min : travail de l'équilibre avec sol instable mousse -plateau de freeman (placé sous le pied avant en position chevalier servant, en bipodal, en fente avec déséquilibre intrinsèques/ extrinsèques

10 min : renforcement musculaire (Fléchisseurs de hanche, Moyen et Grand fessier, Quadriceps, IJ, Triceps, Releveur en utilisant des élastiques et poids adaptés et des exercices fonctionnels qui utilisent le poids du corps.(Squat, flexion de hanche avec poids aux chevilles en position debout, montée sur la pointe des pieds, abduction bilatérale contre résistance des élastiques, extension de hanche en quadrupédie) 2x10 contractions

10 min : relevé du sol (en diminuant les aides et les appuis)

10 min : étirements (Triceps, RF/psoas, IJ, adducteurs - vers des auto-étirements à la maison)

Jour 3

15 min : travail de la marche en extérieur (montée, descente...)

15 min : travail de l'équilibre debout (bipodal pieds écartés, fentes, tandem, pieds serrés, unipodal....+ déséquilibre intrinsèques YO/YF

10 min : renforcement musculaire Fléchisseurs de hanche, Moyen et Grand fessier, Quadriceps, IJ, Triceps, Releveur en utilisant des élastiques et poids adaptés et des exercices fonctionnels qui utilisent le poids du corps.(Squat, flexion de hanche avec poids aux chevilles en position debout, montée sur la pointe des pieds, abduction bilatérale contre résistance des élastiques, extension de hanche en quadrupédie) 2x10 contractions

10 min : parcours de marche ((enjambement obstacle, fente alternées, marche sur une ligne, changement de direction, ramassage d'objet au sol, montée et descente de marche...))

10 min : relevé du sol (en diminuant les aides et les appuis)

Jour 4

15 min : travail de la marche dans une des 3 conditions

15 min : travail de l'équilibre dans une des 3 conditions. (ou Huber, plateforme ...)

10 min :renforcement musculaire (Fléchisseurs de hanche, Moyen et Grand fessier, Quadriceps, IJ, Triceps, Releveur 2x10 contractions

10 min : étirements (Triceps, RF/psoas, IJ, adducteurs - vers des auto-étirements à la maison)

10 min : parcours de marche (enjambement obstacle, fente alternées, marche sur une ligne, changement de direction, ramassage d'objet au sol, montée et descente de marche ...)