



HAL
open science

Etiologie de la fatigue chez les patients atteint de sclérose en plaques et rôle de l'activité physique

Nicolas Royer

► **To cite this version:**

Nicolas Royer. Etiologie de la fatigue chez les patients atteint de sclérose en plaques et rôle de l'activité physique. Médecine humaine et pathologie. Université Jean Monnet - Saint-Etienne, 2022. Français. NNT : 2022STET0042 . tel-04195822

HAL Id: tel-04195822

<https://theses.hal.science/tel-04195822>

Submitted on 4 Sep 2023

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.



THÈSE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITÉ JEAN MONNET SAINT-ETIENNE

Membre de l'Université de LYON

Ecole doctorale : Sciences, Ingénierie, Santé (488)

Discipline : Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Spécialité : Motricité humaine

Présentée et soutenue publiquement le 17 Novembre 2022 par :

Nicolas ROYER

**ÉTIOLOGIE DE LA FATIGUE CHEZ LES PATIENTS
ATTEINTS DE SCLEROSE EN PLAQUES ET ROLE DE
L'ACTIVITE PHYSIQUE**

Devant le jury composé de :

| | |
|---|--|
| Pr. Raphaël Zory (Rapporteur) | Université Nice Sophia Antipolis, Nice |
| Dr. Jeanne Dekerle (Rapporteur) | Université de Brighton (Royaume-Uni) |
| Dr. Cécile Donzé (Examinatrice) | Université Lille Nord-De-France |
| Pr. Guillaume Millet (Directeur de Thèse) | Université Jean Monnet, Saint-Etienne |
| Pr. Jean-Philippe Camdessanché (Co-directeur) | Université Jean Monnet, Saint-Etienne |

N°d'ordre NNT : **2022STET0042**

AVANT-PROPOS

Les travaux présentés dans ce manuscrit de thèse ont été réalisés au Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité au sein de l'Université Jean-Monnet de Saint-Etienne. Ce projet de thèse a été financé par le fellowship IDEXLYON obtenu par le **Pr Guillaume Millet**. Ce projet est le fruit de multiples collaborations et échanges que j'ai pu avoir avec de nombreuses personnes. Je tiens à vous exprimer par ces quelques lignes ma plus grande reconnaissance pour l'ensemble de votre contribution à ce travail.

Je remercie en premier lieu le **Pr Raphaël Zory** et le **Dr Jeanne Dekerle** d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse en qualité de rapporteur et d'expertiser ce manuscrit. Merci aussi au **Pr Raphaël Zory** et au **Pr Marc Debouverie** pour avoir suivi mon travail de thèse lors des comités de thèses. Les différents conseils et temps d'échanges m'ont toujours été d'une aide précieuse. Je remercie également le **Dr Cécile Donzé** d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. C'est un honneur pour moi de rassembler un jury de cette qualité pour ce travail de thèse.

Je tiens à remercier tout particulièrement mes deux directeurs de thèse, le **Pr Guillaume Millet** et le **Pr Jean-Philippe Camdessanché**. Votre complémentarité m'a permis de bien rire pendant les points thèses mais surtout de mener à bien ce projet. **Gui**, merci de m'avoir donné ma chance après cet entretien non réussi (et particulièrement en anglais). On m'avait pourtant bien prévenu, mais je n'avais jamais vu quelqu'un travailler autant. Ta disponibilité, tes qualités scientifiques, notamment en termes de rigueur et de précision, ont grandement contribué à faire avancer ce travail et m'ont permis d'évoluer. Par contre, tes qualités humoristiques méritent encore quelques ajustements mais je ne peux pas t'en vouloir, personne n'est parfait. D'ailleurs, je suis désolé de te le dire une nouvelle fois mais le basket-ball restera au-dessus de tes balades dans la nature ☺. En tout cas, je reste persuadé que l'homme mériterait d'être plus connu que le scientifique. Merci beaucoup pour avoir œuvré dans ce travail de thèse qui a été bien ralenti à cause de cette fameuse pandémie et merci pour ton soutien notable dans mes recherches de post-doctorat. **Jean-Philippe**, merci à toi d'avoir apporté l'ensemble de ton expertise clinique et scientifique. Je me demandais comment je devais me comporter face à un neurologue, qui plus est chef de service, mais tes qualités humaines ont grandement facilité les choses. Je te remercie pour m'avoir fait rencontrer le monde hospitalier ainsi que son personnel au combien important. J'ai énormément appris de ce milieu. J'ai eu de nouveau à faire avec un travailleur hors-pair, je reste bouche-bée face à ta capacité de combiner le côté recherche et hospitalier.

Merci à toi d'avoir fait confiance à un stapsien pour étudier une partie de tes patients, que tu suis de manière admirable.

Marc, merci à toi pour m'avoir fait découvrir le monde de la recherche et de m'avoir soutenu dans ma recherche de doctorat ainsi que de post-doctorat. C'est toujours un plaisir de discuter avec toi. Et pourquoi pas, retravailler un jour ensemble.

Merci à tous les membres du LIBM qui ont contribué de près ou de loin à ce projet de thèse, tant par leur soutien professionnel qu'amical. Je tiens à remercier le **Pr Léonard Féasson**, le **Dr Clément Foschia** et le **Pr Pascal Edouard**. Merci **Léo** pour ta disponibilité et ta réactivité pour l'ensemble des inclusions et prise de sang. Merci à toi **Clément** pour les prises de sang de dernières minutes. **Pascal**, je ne peux que te remercier pour ton suivi et tes précieux conseils après mon opération des croisés qui m'ont permis d'être opérationnel rapidement pour les entraînements avec les patients. Merci à **Marie-Pierre**, ou « MP » pour les vrais ! Ta bonne humeur et ta bienveillance ont permis de faciliter l'ensemble des protocoles autour des prises de sang. Et encore désolé pour la Zoé ! **Kevin**, le fidèle supporter, quelle rencontre au 2^{ème} étage. Alors déjà merci pour avoir centrifuger les prises de sang et de les avoir emmenées en biologie ; mais surtout merci pour les discussions qu'on a pu avoir autour de Saint-Etienne, l'ASSE, la muscu etc... c'était à chaque fois un régal et on aura bien rigolé. Merci à **Thomas** pour les soirées entre collègues, toujours très sympa malgré tes nombreuses promotions de la vibration ou encore tes blagues qui ne sont absolument pas au niveau du chercheur. Merci à **Vianney** pour les nombreux échanges qu'on a pu avoir et les cours que tu as pu me laisser. Merci à **Florianne**, d'avoir essayé de me transmettre ta passion de l'éthique clinique, et malgré l'obtention du fameux certificat, j'ai toujours du mal à « aimer » cela. Merci pour ta rigueur et les prises de sang rapides et efficaces ! Merci à **Diana** pour le temps passé dans les différents CPP. Merci à **Angèle**, pour ces nombreux conseils sur la thèse et de t'intéresser à la SEP.

Merci à **Rodolphe**, je ne pourrais dire le nombre de fois où tu m'as sauvé lors des manips. Merci pour ton expertise dans de nombreux domaines et pour l'ensemble des discussions qu'on a pu avoir sur la NBA. Et désolé, je n'ai toujours pas vu le spectacle sur l'histoire de Saint-Etienne, un jour peut-être ! Merci aussi à **Damien**, pour toutes les réparations efficaces et le temps passé sur ce fameux vélo assis !

L'ensemble des expériences ont été mené avec succès grâce à l'aide d'étudiants. Merci à **Clara** et **Suzon** pour ma première manip. Je tiens à remercier particulièrement **Rémi**, **Noa** et **Evolène**. Merci pour ces heures d'entraînements dédiées aux patients, vous m'avez libéré beaucoup de temps et vous avez été à la hauteur des demandes.

Evidemment, sans ces nombreux participants, il n'y aurait pas d'expérience. Il est évident que je ne peux être que reconnaissant pour leur investissement dans mes études et encore plus pour ceux qui ont participé aux entraînements. J'ai rencontré des personnes extraordinaires et voir vos progrès respectifs a été une grande satisfaction. Malgré la SEP, je peux vous assurer que vous êtes bien moins malades que certaines personnes que je connais.

Quand j'ai su que j'allais faire mon doctorat à Saint-Etienne, je me suis vraiment demandé où est ce que j'allais débarquer. C'est un secret pour personne, je ne suis pas tombé sous le charme de cette ville... Par contre, j'ai pu rencontrer les Stéphanois et les membres du LIBM, et ça c'est une toute autre histoire.

Merci aux différents doctorants/post-doctorants que j'ai pu côtoyer tout au long de cette thèse. Merci à **Clara**, **Marie-Caroline** (je continuerais à t'appeler « MCP » désolé !), **Marie** du sud (le sang tu connais). Merci à **Fred** et **Gigi**, le duo qu'on entend de l'autre bout du couloir sur des débats sans fin, calmez-vous les gars. Merci **Anders**, tu es arrivé à la fin de mon parcours mais tu as eu le temps de bien me faire rire. Merci **Eric** ou « BatEric » pour les intimes, le doyen des doctorants. Merci **Jaume**, « oh la vache », toujours le mot du matin qui faisait plaisir. Merci **Pedro** pour tes cookies et ces discussions de fin de journée, j'attends encore cette dégustation de vin ! Merci **Franck** pour tout le temps que tu m'auras dédié sur les statistiques, je t'ai embêté plus d'une fois mais ta pédagogie a résolu beaucoup de problèmes. Merci **Enrico**, toi aussi tu m'as expliqué les statistiques, mais je comprenais moins bien... pour ma défense tu avais tendance à dépasser la question de base ! Merci **Marie** et **Claire** pour votre gentillesse, vos conseils en APA et surtout le temps passé avec les patients au début des entraînements. Merci **Loïc**, le beau mâle ardéchois, mon camarade de chambre de l'UTMB et de l'ACAPS, on en aura passé du temps ensemble en manips ! Merci **José**, le pastei nata, ton aide dans les entraînements, les manips et la rédaction m'ont été très utile pour ma dernière étude, tu as été au top avec les patients. Merci **Callum**, le scottish guy du LIBM. Merci pour m'avoir appris l'anglais car mon niveau en arrivant était plutôt cata, nos nombreuses soirées (pas toujours bien terminées pour certains...) et nos discussions au bureau. Sans parler de ton aide dans mes papiers, dans la formulation d'idées, tes qualités rédactionnelles... Bref, je suis ravi d'avoir un

ami étranger avec un tel niveau scientifique. Tu es évidemment de nouveau le bienvenu à Héric city ! Merci **Thibault**, le Stéphanois pur souche qui fait partie des murs du LIBM. Merci pour ta gentillesse, tes conseils, ta bienveillance, d'avoir été là dans les moments moins agréables, de m'avoir présenté ta petite famille (attention à la tête de Nino) ainsi que tes amis. J'ai passé de bons moments avec toi, ton entourage et je ne peux qu'être reconnaissant. Et désolé pour l'ASSE, je sais que tu n'aimes pas ça, mais c'est plus fort que moi ! Merci à mes deux amis pseudos « crossfiteurs » du bureau C104. Une nouvelle fois, on aura bien rigolé pendant ces années. Merci **Yann**, le programmeur acharné, passionné par la performance. Tu arrives bientôt à la rédaction et je sens que tu vas apprécier ce moment. Merci pour ta sympathie, ton humour et pour les nombreux services rendus (déménagement, voiture, hébergement) ainsi que pour nos discussions sur tout et rien, c'était toujours très agréable. Je suis persuadé que la personne mérite d'être un peu plus connue. Merci **Djahid**, Djadja, l'homme de science, le Pr ou Dr Kennouche, le genou fragile... bref je vais m'arrêter là pour les surnoms. Merci à toi pour ta bonne humeur, ton rire à peine exagéré et ta gentillesse. J'ai rarement rencontré quelqu'un d'aussi serviable avec les autres, quitte à louper ses propres soirées et je ne pourrais dire le nombre de fois où tu m'as facilité la vie. Hâte de rencontrer le nouveau papa, qui sera forcément excellent s'il est du niveau du chercheur.

Merci **Baptiste**, mon kiné Stéphanois, quelle joie de faire sa rééducation/réathlétisation avec cette ambiance et tes compétences. Au plaisir de discuter à nouveau de football ou autre sujet...

Merci **Thomas** et **Elyse**, les camarades nantais du Master, comme disait Thomas, c'est vrai que ça faisait du bien de raconter nos galères de doctorants.

Lors de ces 4 dernières années, j'ai pu compter sur des amis qui étaient toujours là pour discuter et passer de bons moments. Tout d'abord, merci à mes amis d'enfance (plus lycée), **Ophélie, Laure, Kevin, Marion, Manon, Laurine**. C'est toujours un plaisir de vous voir et de vous avoir encore à mes côtés. Merci à la bande Blain/Héric/La Chre, les gars du coin quoi ! Souvent (voir même toujours) présent pour faire la fête et me changer les idées. Et même ceux que je vois moins à cause de la distance, je suis content et fier de vous compter parmi mes amis. Merci **Nathan**, le collègue du basket cuistot avec qui je peux passer des heures à discuter. Merci **Pierre, Jojo, André, Aurel**, des gars de la Chre avec qui on passe forcément de bons moments. Merci **Lorenzo**, ma bourriche de festival. Merci **Amine**, l'ancien coloc, tu dois être un des seuls à vraiment comprendre ce que je fais, vivement ta soutenance. Merci **Bastien**, le ptit Kiwi, tu

n'arrêteras jamais de me faire rire avec tes réflexions, change pas ! Merci **Thomas**, capitaine Toto, « toujours le mot pour rire » et jamais déçu de tes retours dans le coin, mais attention à mamie... Merci **Ludovic**, le globetrotteur, tu nous donnes l'occasion de te suivre dans des endroits sympas, parfois on n'a pas été, parfois on a été et je n'expliquerais pas la suite... Merci **Vincent**, le ptit Keutchik, toujours un plaisir d'être avec toi et continue ta vie comme bon te semble (mais pas à la Solfab...). Merci **Simon.B**, un des seuls qui connaît la muscu, tu vas réussir à devenir une masse ne t'inquiète pas « heuss ». Merci **Simon.C**, le chasseur (de quoi ? je ne sais pas...), toujours un plaisir de discuter avec toi, un peu la voix de la sagesse. Merci **Benjamin**, le ptit Grat, le plus Stéphanois des Nantais, ne change rien aussi, que de bons moments, hâte de tourner de nouvelles vidéos avec toi. Merci **Paul**, un bon « BMC » comme tu saurais si bien dire, par contre tu me saoules avec ta Corsa. Merci **Bazil**, le fin connaisseur en vin, là aussi, des grandes discussions sur la vie avec les Etienne. Merci **Maxime**, le ptit Gerbaud, te voilà expatrié loin de chez nous (je ne force même pas), mais ne t'inquiète pas, on continuera à passer de bons moments ensemble.

Merci à **Valérie** et **Rodolphe**, pour tous ces moments passés chez vous et ces discussions/débats qui n'en finissent pas. C'est toujours un plaisir de passer du temps avec vous et j'espère que cela continuera ainsi.

Pendant cette thèse, j'ai aussi pu compter sur une valeur sûre : la famille. Merci à mes cousins pour ces moments que nous avons pu passer, notamment lors de nos week-ends avec Papi et Mamie, quel bonheur. Merci à mes **grands-parents**, pour leur gentillesse, de toujours me suivre et être intéressés à ce que je fais. Merci à Tata, comme ma 3^{ème} **grand-mère**, d'être aussi forte et bienveillante. J'ai forcément une forte pensée à **Lulu** qui aurait aimé lire et assister à cette thèse.

Merci Guy, cet **oncle** globetrotteur qui est tout le temps prêt à échanger sur ces expériences à l'étranger. Quel plaisir de discuter avec toi de la vie à distance, tu maîtrises largement le sujet. Tes mots d'encouragements ont toujours été pleins de sens.

Merci à mes deux **frères**, François et Vincent. Paradoxalement, le temps et la distance nous auront rapprochés, ce qui me ravit. Merci pour votre intérêt sur ce que j'ai pu entreprendre depuis plusieurs années et de votre soutien.

Merci à mes **parents**. Vous avez toujours cru en moi et vous m'avez toujours soutenu dans mes projets, malgré les hauts et les bas. Vous avez été présents quand ça n'allait pas et je ne peux

que vous en remercier. Je ne vous le dis pas souvent, mais je vous aime. J'espère que vous serez fier de moi pour ce que j'ai accompli.

Margaux, ces dernières lignes sont forcément destinées pour toi. Je n'ai pas assez de mots pour te remercier de tout ce que tu m'as apporté. Tu as supporté mes sauts d'humeurs, mon stress, mes inquiétudes de ces dernières années mais tu es toujours restée présente. Cette distance n'aura pas toujours été facile mais on a su gérer la situation. Je te remercie aussi d'avoir accepté mon projet et de vivre de cette manière pendant 4 ans. Tous ces aller-retours étaient en priorité pour toi, car ta présence et tes mots me donnaient du courage. Je suis tellement heureux de te retrouver chaque jour que je n'ai maintenant qu'une hâte, c'est de continuer ma vie avec toi. Je t'aime.

Publications et communications associées à la thèse

Publications dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture :

Royer, N., Brownstein C.G., Kennouche, D., Espeit, L., Féasson, L., Camdessanché, J.P., Millet, G.Y. A comprehensive evaluation of multiple sclerosis-related fatigue with a special focus on fatigability. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. (Article soumis).

Royer, N., Coates, K.D., Aboodarda, S.J., Camdessanché, J.P., Millet, G.Y. How is neuromuscular fatigability affected by perceived fatigue and disability in people with multiple sclerosis? *Frontiers in Neurology*. (Accepté)

Royer, N., Duboeuf, M., Camdessanché, J. P., & Millet, G. (2022). Prevalence of fatigue and its explicative variables among people with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*, (Preprint), 1-9.

Communication dans des congrès internationaux sans actes :

Royer N., Brownstein, C. G., Kennouche, D., Espeit, L., Collet, S., Besson, T., Pfenninger, C., Camdessanché, J. P., Millet, G. Y. Neuromuscular origin of chronic fatigue among patients with multiple sclerosis. 19ème Congrès international de l'Association des Chercheurs en Activités Physiques et Sportives (ACAPS), Montpellier, France, 2021.

Publications et communications annexes à la thèse

Publications dans des revues scientifiques internationales à comité de lecture :

Millet, G. Y., Kennouche, D., Foschia, C., Brownstein, C. G., Gondin, J., Lapole, T., **Royer, N.** ... & Morel, J. (2022). Cardiorespiratory Fitness and Neuromuscular Function of Mechanically Ventilated ICU COVID-19 Patients. *Critical Care Medicine*, 10-1097.

Royer, N., Nosaka, K., Doguet, V., & Jubeau, M. (2022). Neuromuscular responses to isometric, concentric and eccentric contractions of the knee extensors at the same torque-time integral. *European Journal of Applied Physiology*, 122(1), 127-139.

Temesi, J., Besson, T., Parent, A., Martin, V., Brownstein, C. G., **Royer, N.**, & Millet, G. Y. (2021). Effect of race distance on performance fatigability in male trail and ultra-trail runners. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 31(9), 1809-1821.

Besson, T., Parent, A., Brownstein, C. G., Espeit, L., Lapole, T., Martin, V., **Royer, N.**, Millet, G. Y. (2021). Sex Differences in Neuromuscular Fatigue and Changes in Cost of Running after Mountain Trail Races of Various Distances. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 53(11), 2374–2387.

Brownstein, C. G., Espeit, L., **Royer, N.**, Ansdell, P., Škarabot, J., Souron, R., & Millet, G. Y. (2021). Reductions in motoneuron excitability during sustained isometric contractions are dependent on stimulus and contraction intensity. *Journal of Neurophysiology*, 125(5), 1636-1646.

Espeit, L., Brownstein, C. G., **Royer, N.**, Besson, T., Martin, V., Millet, G. Y., & Lapole, T. (2021). Central fatigue aetiology in prolonged trail running races. *Experimental Physiology*, 106(3), 663–672.

Varesco, G., **Royer, N.**, Singh, B., Parent, A., Féasson, L., Lapole, T. ... & Rozand, V. (2020). Reliability and agreement of a dynamic quadriceps incremental test for the assessment of neuromuscular function. *Journal of Electromyography and Kinesiology*, 56, 102503.

Brownstein, C. G., Espeit, L., **Royer, N.**, Lapole, T., & Millet, G. Y. (2020). Fatigue-induced changes in short-interval intracortical inhibition and the silent period with stimulus intensities evoking maximal versus submaximal responses. *Journal of Applied Physiology*, 129(2), 205-217.

Brownstein, C. G., Souron, R., **Royer, N.**, Singh, B., Lapole, T., & Millet, G. Y. (2020). Disparate kinetics of change in responses to electrical stimulation at the thoracic and lumbar level during fatiguing isometric knee extension. *Journal of Applied Physiology*, 128(1), 159-167.

Communications dans des congrès internationaux sans actes :

Nicolas Royer, Giorgio Varesco, Benjamin Singh, Audrey Parent, Léonard Féasson, Thomas Lapole, Guillaume Y Millet & Vianney Rozand. Reliability of a dynamic quadriceps incremental test for the assessment of neuromuscular fatigue. Virtual Conference, 2020.

Kennouche, D., Foschia, C., Brownstein, C. G., Gondin, J., Lapole, T., **Royer, N.**, Rimaud, D., Thiery, G., Gauthier, V., Giraux, P., Oujamaa, L., Sorg, M., Vergès, S., Doutreleau, S., Marillier, M., Prudent, M., Féasson, L., Gergelé, L., Stauffer, E., Guichon, C., Morel, J., Millet, G. Y. Recovery of neuromuscular and cardiorespiratory functions in COVID-19 survivors after an ICU stay. 19ème Congrès international de l'Association des Chercheurs en Activités Physiques et Sportives (ACAPS), Montpellier, France, 2021.

LISTE DES ABREVIATIONS

- ACTH** : Adrénocorticotrope
- ADN** : Acide désoxyribonucléique
- ADP** : Adénosine diphosphate
- APA** : Activité physique adaptée
- ATP** : Adénosine triphosphate
- BDNF** : Facteur neurotrophique issu du cerveau, *Brain-Derived Neurotrophic Factor*
- BHE** : Barrière hémato-encéphalique
- BOC** : Bandes oligoclonales
- Ca²⁺** : Ions calcium
- CIS** : Syndrome cliniquement isolé, *Clinically Isolated Syndrome*
- CMV** : Contraction maximale volontaire
- EBV** : Virus Epstein-Barr, *Epstein-Barr Virus*
- EMG** : Électromyographie
- FCM** : Fréquence cardiaque maximale
- FSS** : Échelle de sévérité de fatigue, *Fatigue Severity Scale*
- GLTEQ** : Questionnaire sur les habitudes d'activité physique de loisir de Godin, *Godin Leisure Time Exercise Questionnaire*
- H⁺** : Ions hydrogènes
- HF** : PaSEP avec un haut niveau de fatigue, *High Fatigued patient*
- HHS** : Hypothalamo-hypophyso surrénalien
- IL** : Interleukines
- IPAQ** : Questionnaire international de l'activité physique, *International Physical Activity Questionnaire*
- IRM** : Imagerie par résonance magnétique
- K⁺** : Ions potassiums
- LCS** : Liquide cébrospinal
- LEMP** : Leuco encéphalopathie multifocale progressive
- LF** : PaSEP avec un faible niveau de fatigue, *Low Fatigued patient*
- MEP** : Potentiel évoqué moteur, *Motor Evoked Potential*
- MET** : Équivalent métabolique, *Metabolic Equivalent Task*

MFIS : Échelle modifiée de l'impact de la fatigue, *Modified Impact Fatigue Scale*

Na⁺ : Ions sodiums

NEDA : Pas d'évidence d'activité de la maladie, *Non-Evidence of Disease Activity*

NORB : Neuropathie optique rétrobulbaire

PaSEPs : Patients atteints de sclérose en plaques

Pi : Phosphate inorganique

P_{max} : Puissance maximale aérobie

RIS : Syndrome radiologiquement isolé, *Radiologically Isolated Syndrome*

RLO : Radicaux libres en oxygène

SEP : Sclérose en plaques

SEP-RR : Forme récurrente-rémittente de la SEP

SEP-PP : Forme primaire progressive de la SEP

SEP-SP : Forme secondaire progressive de la SEP

SNC : Système nerveux central

SP : Période de silence, *Silent Period*

TMS : Stimulation magnétique transcranienne, *Transcranial Magnetic Stimulation*

UM : Unités motrices

VO_{2max} : Consommation maximale d'oxygène

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|------------|
| INTRODUCTION GENERALE..... | 15 |
| REVUE DE LITTERATURE | 19 |
| 1. La sclérose en plaques | 20 |
| 1.1. Historique | 20 |
| 1.2. Épidémiologie | 21 |
| 1.3. Mécanismes physiopathologiques | 22 |
| 1.4. Causes..... | 23 |
| 1.5. Symptômes | 23 |
| 1.6. Formes cliniques et évolution de la SEP | 27 |
| 1.7. Diagnostic..... | 29 |
| 1.8. Traitements..... | 31 |
| 2. Fatigue, fatigabilité et handicap | 37 |
| 2.1. Fatigue liée à la SEP..... | 37 |
| 2.2. Fatigabilité..... | 40 |
| 2.3. Relation entre fatigue, handicap et fatigabilité chez les PaSEPs..... | 50 |
| 3. Activité physique et SEP..... | 70 |
| 3.1. Sédentarité et inactivité physique..... | 70 |
| 3.2. Conséquences de la sédentarité | 71 |
| 3.3. Activité physique quotidienne | 72 |
| 3.4. Réentraînement et SEP | 74 |
| OBJECTIFS DE LA THESE | 101 |
| CONTRIBUTIONS EXPERIMENTALES..... | 103 |
| ÉTUDE 1 | 104 |
| ÉTUDE 2..... | 116 |
| ÉTUDE 3..... | 152 |
| DISCUSSION GENERALE | 189 |
| 1. Fatigue perçue, fatigabilité et RPE..... | 190 |
| 1.1. Les facteurs impliqués dans la fatigue liée à la SEP | 190 |
| 1.2. Perspectives de recherches des facteurs impliqués dans la fatigue liée à la SEP | 195 |
| 1.3. Effets de l'activité physique sur la fatigue liée à la SEP | 199 |
| 2. Fatigue, qualité de vie, dépression et handicap | 202 |
| 2.1. La dimension complexe de la fatigue dans la santé des PaSEPs..... | 202 |
| 2.2. L'activité physique comme médicament de la fatigue et de ses composantes | 205 |
| 3. Applications cliniques | 207 |
| 3.1. La fatigue placée au centre de la SEP..... | 207 |
| 3.2. Activité physique et SEP : peut-on faire mieux ?..... | 208 |

| | |
|---|------------|
| 3.3. Optimisation de l'activité physique avec les PaSEPs..... | 210 |
| 3.4. Perspectives d'une individualisation de l'activité physique à distance | 211 |
| CONCLUSION GENERALE..... | 213 |
| REFERENCES | 217 |
| ANNEXES..... | 237 |
| ANNEXE 1 – ÉCHELLE MODIFIÉE DE L'IMPACT DE LA FATIGUE | 238 |
| ANNEXE 2 – ÉCHELLE DE SEVERITÉ DE LA FATIGUE | 241 |
| ANNEXE 3 – INDEX DE QUALITÉ DU SOMMEIL DE PITTSBURGH..... | 243 |
| ANNEXE 4 – QUESTIONNAIRE SUR LES HABITUDES D'ACTIVITÉ PHYSIQUE DE LOISIR DE GODIN..... | 250 |
| ANNEXE 5 – ÉCHELLE DE QUALITÉ DE VIE SEP-59 | 253 |
| ANNEXE 6 – ÉCHELLE DE DÉPRESSION | 266 |

LISTES DES FIGURES

| | |
|--|-----|
| Figure 1 : Prévalence de la SEP dans le monde | 21 |
| Figure 2 : Troubles fréquents dans la SEP | 26 |
| Figure 3 : Diagnostic de la SEP en fonction de l'activité et la progression de la maladie..... | 29 |
| Figure 4 : Chronologie des traitements de fond. | 34 |
| Figure 5 : Schéma des composantes de la fatigue primaire et de la fatigue secondaire | 38 |
| Figure 6 : Sites de la fatigue neuromusculaire | 44 |
| Figure 7 : Caractéristiques de l'onde M (a) et de la secousse musculaire (b) | 46 |
| Figure 8 : Représentation de la fatigue basse fréquence | 48 |
| Figure 9 : Schéma de la relation entre la concentration en calcium [Ca ²⁺] et la force produite par une fibre musculaire isolée de souris | 49 |
| Figure 10 : Cercle vicieux de l'inactivité physique | 72 |
| Figure 11 : Schéma du cercle vertueux de l'activité physique | 73 |
| Figure 12 : Schéma des composantes de la fatigue. | 194 |
| Figure 13 : Représentation des trois composantes de la fatigue liée à la SEP | 195 |
| Figure 14 : Seuil de fatigabilité | 201 |
| Figure 15 : Liens entre la fatigue, la dépression, le handicap et la qualité de vie | 204 |

LISTES DES TABLEAUX

| | |
|--|----|
| Tableau 1. Effets de l'entraînement aérobie chez les PaSEPs | 78 |
| Tableau 2. Effets de l'entraînement en résistance chez les PaSEPs | 87 |
| Tableau 3. Effets de l'entraînement combiné chez les PaSEPs | 94 |

INTRODUCTION GENERALE

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune démyélinisante du système nerveux central (SNC) caractérisée par une inflammation et, à terme, une lésion des fibres nerveuses. Cette pathologie atteint environ 115 000 personnes en France et 4 000 à 6 000 nouveaux cas sont recensés par an. La difficulté de la prise en charge de cette maladie réside dans la pluralité des symptômes qui demeurent différents entre les patients. Parmi ces symptômes, des troubles moteurs, sensitifs, cognitifs sont répertoriés et sont dus à l'atteinte du système pyramidal, cérébelleux ou bien même du tronc cérébral. Parmi les nombreux symptômes qui peuvent être répertoriés dans la SEP, la fatigue apparaît comme un élément majeur à prendre en compte. En effet, la fatigue est fréquemment rapportée par les patients atteints de SEP (PaSEPs) à hauteur de 80% et est considérée comme le symptôme le plus invalidant par 60% des PaSEPs. Elle est définie comme étant « un manque subjectif d'énergie physique et/ou mentale, perçu par la personne ou le soignant, qui interfère avec les activités habituelles et souhaitées » (Guidelines, 1998). Elle se distingue de la fatigue observée chez les personnes en bonne santé par sa nature invalidante et par le fait qu'elle n'est pas soulagée par le repos et le sommeil. Les PaSEPs décrivent un niveau d'effort disproportionné pour accomplir les tâches quotidiennes, créant un fardeau physique, psychologique et socio-économique majeur. Le chômage ou la baisse de productivité peuvent être des conséquences de la fatigue liée à la SEP qui entraîne systématiquement une diminution de la qualité de vie.

La compréhension de l'étiologie de la fatigue associée à la SEP reste encore à ce jour imprécis en raison de sa grande complexité. Récemment, Enoka et al. (2021) ont développé une nouvelle taxonomie distinguant la fatigue perçue à la fatigabilité objective afin de mieux comprendre les éléments contribuant à cette fatigue chez les PaSEPs. La fatigabilité subjective (ou fatigue perçue) représente une estimation subjective de la capacité fonctionnelle passée ou future mesurée à l'aide de questionnaires. En revanche, la fatigabilité objective (ou « fatigabilité » plus communément utilisé pour décrire la fatigabilité objective), désigne les changements objectifs des mesures physiologiques et de performance associés à une tâche fatigante. D'un point de vue neuromusculaire, cela s'apparente à une diminution de la capacité à produire une force ou une puissance induite par l'exercice. Il est souvent rapporté chez les PaSEPs un dysfonctionnement moteur qui peut se manifester par des difficultés à la marche, ainsi qu'une fatigue neuromusculaire (i.e. fatigabilité objective) plus importante par rapport aux sujets sains. Cette moindre résistance à l'exercice peut contribuer à une accumulation de fatigue par la répétition des tâches de la vie quotidienne (marche, faire les courses, tâches ménagères).

Cependant, les origines neuromusculaires de la fatigue perçue chez les PaSEPs sont encore mal comprises. Les études sur l'association entre la fatigue perçue et la fatigabilité neuromusculaire ont été conduites principalement en mode isométrique sur des petits groupes musculaires ne représentant pas les muscles utilisés dans les activités physiques et/ou de la vie quotidienne, ce qui limite la compréhension de la fatigue dans la SEP. L'un des buts de notre travail (**Étude 2**) était de comprendre la relation entre la fatigue et la fatigabilité sur une tâche écologique (i.e. cyclisme) sollicitant des groupes musculaires importants (i.e. extenseurs des membres inférieurs).

Historiquement, il était préconisé aux patients de ne pas faire d'exercice physique afin de ne pas aggraver ce symptôme de fatigue ou par peur d'évolution de la maladie. Les recommandations en matière d'exercice ont été modifiées depuis et les patients sont encouragés à augmenter leurs temps d'activité physique total. Cela reste cependant encore insuffisant car les PaSEPs restent moins actifs en moyenne que les sujets sains (LaRocca 2011). Les PaSEPs sont donc trop inactifs, ce qui amène à un déconditionnement physique général et donc des désadaptations (e.g. atrophie musculaire). Par conséquent, cela conduit à accentuer ce phénomène de fatigabilité lors de la réalisation d'un nouvel exercice, pouvant contribuer à la fatigue liée à la SEP. Malgré l'importance de la fatigue dans la SEP, la caractérisation de ce symptôme en relation avec l'activité physique ou avec d'autres variables n'a été que peu établie et nécessite d'être plus investiguée (**Étude 1**).

À ce jour, il existe de nombreux traitements efficaces pour diminuer le nombre de poussées chez les PaSEPs. Cependant, les avancées pharmacologiques ne permettent pas de lutter spécifiquement efficacement contre la fatigue. Récemment, de nombreuses instances, comme par exemple la « Canadian Physical Activity Guidelines for Adults with Multiple Sclerosis », ont rédigé des recommandations sur l'activité physique. En effet, l'activité physique est un traitement intéressant pour diminuer les effets de la fatigue chronique chez les PaSEPs. Que ce soit par l'exercice en aérobie ou en résistance (réalisé à des intensités modérées), de nombreux bénéfices ont été rapportés sur la force musculaire, la capacité cardio-respiratoire, la marche, l'équilibre, le sommeil ainsi que sur des aspects psychologiques (dépression) ou cognitifs. L'ensemble de ces bienfaits permettent, en réduisant la sensation de fatigue chronique, d'améliorer la qualité de vie des patients. Néanmoins, les effets de l'exercice physique peuvent varier entre les PaSEPs étant donné que la SEP est une maladie hétérogène et n'affecte pas de la même manière chaque individu. Par conséquent, le développement d'activités physiques adaptées et personnalisées aux déficits du patient pourrait permettre

d'obtenir de meilleurs résultats qu'une activité physique « classique ». Il nous semble donc pertinent de confronter ces deux approches (classique vs individualisée) afin de déterminer si les bénéfices sont supérieurs avec le programme d'exercices individualisés. Cette comparaison était le but de l'**Étude 3**.

En résumé, l'objectif de cette thèse consiste à caractériser les causes de la fatigue chronique chez les PaSEPs à l'aide d'une évaluation plurifactorielle, en examinant particulièrement les origines neuromusculaires. Par la suite, ce travail vise à comparer l'effet d'un programme de réentraînement adapté et individualisé versus un programme de réentraînement classique chez des PaSEPs fatigués. La première partie de ce travail de thèse sera composée d'un cadre théorique synthétisant l'ensemble des connaissances actuelles sur la SEP. La complexité de la fatigue et la fatigabilité associée à cette pathologie seront expliquées. Les effets de l'activité physique sur les PaSEPs seront également détaillés. La seconde partie sera dédiée aux contributions scientifiques, s'articulant autour de trois études scientifiques publiées ou actuellement soumises et en révision. Une synthèse en français de chaque étude, suivie d'un texte de transition, sera ajouté afin de mieux comprendre la continuité scientifique de cette thèse. Une discussion générale composera la troisième partie de ce travail, permettant de synthétiser et d'interpréter les résultats obtenus, de les comparer aux données de la littérature scientifique et de développer des perspectives cliniques et scientifiques qui émanent de ce travail de thèse. Enfin, ce manuscrit se terminera par une conclusion générale.

REVUE DE LITTERATURE

1. La sclérose en plaques

1.1. Historique

Les prémices de l'histoire moderne la SEP prennent lieu lors de la première moitié du XIX^{ème} siècle, où de nombreuses observations anatomopathologiques sont réalisées en Europe notamment par Robert Carswell en 1838 ou encore Jean Cruveilhier en 1841. Jean Martin Charcot est reconnu pour avoir réalisé la première description de la SEP. L'avancée majeure de ses travaux a été de produire une synthèse des observations physiopathologiques de la maladie (Kerschen 2010). Conjointement, Alfred Vulpian a utilisé pour la première fois le mot « Sclérose en plaques disséminée » en 1868 lors d'une présentation à la société médicale des hôpitaux de Paris. Au cours de la fin du XIX^{ème} et début du XX^{ème} siècle, de multiples descriptions font apparaître les notions de démyélinisation et de perte axonale par le Dr. C. Frommann en 1878 ainsi que celle de remyélinisation par le Dr. O. Marburg en 1906. De plus, l'origine infectieuse est de plus en plus questionnée avec la compréhension des virus de l'époque (syphilis, rougeole, scarlatine). Au début des années 1920, l'analyse du liquide cébrospinal (LCS) révèle la présence de perturbations inflammatoires et conduit à l'émergence des expériences d'inoculation de LCS de patients à des animaux dans le but d'observer les réactions (Defer et Debouverie 2019). Ce n'est qu'à partir du milieu du XX^{ème} siècle que l'hypothèse immunologique commence réellement à être reconnue avec l'apparition du terme « auto-immunité ». L'évolution des expériences sur le modèle animal via les encéphalites allergiques expérimentales ainsi que l'analyse d'immunoglobines au sein du LCS couplée aux découvertes autour du système d'antigènes leucocytes humain permettent de renforcer l'étude des mécanismes physiopathologiques de la SEP d'origine immunitaire (Kerschen 2010). En 1980, l'avènement de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) améliore la précision et le délai du diagnostic définitif ainsi que le contrôle de l'évolution de la maladie par la visualisation des plaques présentes au niveau du cerveau et de la moelle épinière. À ce jour, deux théories continuent de coexister sur l'origine de la maladie : une origine primaire auto-immune produit par une activation anormale du système immunitaire qui va se diriger contre le SNC ou une origine secondairement infectieuse produit par la présentation un agent pathogène (e.g. virus Epstein-Barr [EBV]) qui activerait une réaction croisée ciblant le SNC. Différents autres facteurs semblent peser sur la genèse de la SEP comme la génétique ou la théorie du propre. D'autres facteurs de risques de SEP ont été identifiés comme la carence en vitamine D (Olsson et al. 2017).

1.2. Épidémiologie

La SEP est la première cause de handicap neurologique non-traumatique chez le jeune adulte en France. Il est recensé plus 115 000 personnes atteintes de la SEP sur notre territoire français, plus d'un million en Europe et plus de 2,8 millions dans le monde. La moyenne d'âge de début se situe entre 20 et 40 ans (médiane à 30 ans). Les femmes sont majoritairement touchées par la maladie avec un sexe ratio de 3/1. Un rapport Nord/Sud est observé au sein du monde, c'est-à-dire que plus on s'éloigne de l'équateur, plus la prévalence (le nombre de cas sur une position géographique) sera élevée (Moreau et al. 2020) (Figure 1).

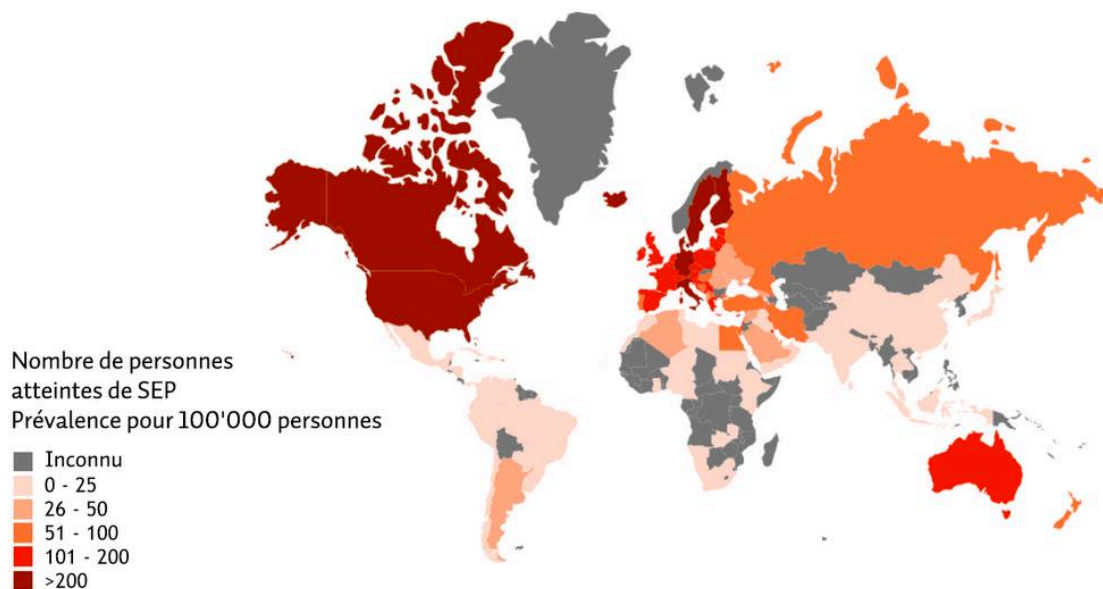


Figure 1 : Prévalence de la SEP dans le monde.

Issue de (<https://www.multiplesklerose.ch/fr/actualite/detail/la-prevalence-de-la-sclerose-en-plaques-dans-le-monde/>).

L'Amérique du Nord, l'Europe du Nord sont considérés comme zones de hautes prévalences (>100 cas pour 100 000 habitants) alors que l'Amérique du Sud, l'Afrique et l'Asie sont considérés comme zones de faibles prévalences (< 20 cas pour 100 000 habitants) (Gonsette 1995). Au cours des dernières années, la prévalence a augmenté passant de 99 000 cas en 2012 à plus de 115 000 en 2020 (MS Barometer, 2020). On ne sait pas si cette augmentation est réellement liée à une croissance du nombre de cas ou à des biais méthodologiques. De plus, l'amélioration d'espérance de vie favorise à la hausse la prévalence. Par ailleurs, l'incidence, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas dans un temps défini, est de 4 000 à 6 000 cas par an en France.

1.3. Mécanismes physiopathologiques

La SEP est une maladie inflammatoire auto-immune, c'est-à-dire un dysfonctionnement du système immunitaire qui va agresser ses propres constituants. Dans le cas d'une SEP, c'est la gaine de myéline qui va être visée par la réaction inflammatoire des lymphocytes. Cette gaine formée par les oligodendrocytes dans le SNC, est composée d'une membrane plasmique constituée de protéines et lipides. Elle a pour rôle de protéger les axones des nerfs du SNC et permettre la conduction rapide et optimale de l'influx nerveux. Lors du processus inflammatoire, les lymphocytes T, assurant la protection et la régulation de la réponse immunitaire face aux éléments pathogènes, et lymphocytes B, responsables de la production d'anticorps spécifiques, vont traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) suite à l'exposition d'un antigène provenant du SNC et se diriger contre l'antigène de la myéline. Il s'en suit d'un agrégat inflammatoire composé de macrophages, astrocytes et de cytokines qui vont participer à la formation de lésion de la gaine de myéline (Mahad et al. 2015). Au sein des lésions actives, il est retrouvé une activité lymphocytaire (lymphocytes T CD8+ et CD4+ notamment) et monocytaires qui peut être accompagnée de macrophages chargés en débris myéliniques contrairement aux lésions inactives où une absence de macrophages et astroglie (i.e. processus de réparation par les astrocytes) sont constatés (Ouallet et Brochet 2004).

Ce processus de dégradation de la gaine de myéline (i.e. démyélinisation) va produire des lésions à différents segments de la myéline au sein du SNC (plaques), notamment de la substance blanche riche en axones myélinisés. Cette dissémination de myéline endommagée aboutira à un ralentissement de l'influx nerveux menant à divers symptômes neurologiques. Après la phase inflammatoire et démyélinisante, il est possible qu'un processus de remyélinisation partiel ou complet se mette en place pour reconstituer la gaine de myéline, formant un tissu cicatriciel (sclérose). Cependant, cette remyélinisation dépend de l'évacuation des débris myéliniques effectuée par les macrophages et semble moins efficace avec l'âge.

Due à la démyélinisation, l'axone se retrouve sans protection dans un environnement inflammatoire et n'est plus nourri, ce qui peut provoquer une neurodégénérescence se traduisant par une perte axonale ou neuronale. De plus, un dysfonctionnement mitochondrial favoriserait ce processus dégénératif qui expliquerait le handicap résiduel et sa progression au cours du temps.

1.4. Causes

La participation de facteurs génétiques dans la SEP a été établie depuis quelques années maintenant. Il n'y a pas de caractères héréditaires, mais plutôt une susceptibilité génétique, c'est-à-dire que les risques sont augmentés lorsqu'on est membre de la famille de la personne atteinte. Des recherches ont pu montrer que la SEP serait attribuée à l'association de facteurs génétiques (modification d'un gène) et environnementaux (ex : infection par le virus Epstein-Barr). En effet, il est reconnu que lorsqu'un des parents est porteur d'une SEP, les risques sont augmentés pour les descendants de la famille, mais la SEP ne se développerait qu'avec la présence d'un environnement spécifique. À ce jour, il n'existe pas de gènes spécifiques à la maladie. Cependant, il a été montré que le gène HLA (human leukocytes antigen) est impliqué dans la SEP, notamment les locus DRB1*1502, DQB1*0602 et posséderait 40% de l'effet génétique (Moreau et al. 2020). Il existe d'autres gènes susceptibles de participer au développement de la SEP, mais le risque est plutôt faible.

Parmi les facteurs environnementaux, l'infection par le virus Epstein-Barr (i.e. mononucléose infectieuse) pourrait être un élément déclencheur. La structure de l'EBV se rapprocherait d'une des protéines de la myéline, ce qui pourrait expliquer l'élément déclencheur du système immunitaire. Cette donnée déjà ancienne a été récemment ramenée au premier plan (Bjornevik et al. 2022; Lanz et al. 2022). Des études ont montré que le risque était multiplié par 4 en présence de ce virus. Une carence en vitamine D pourrait être non négligeable dans le fonctionnement du système immunitaire et la maturation des lymphocytes T, expliquant pourquoi les régions moins ensoleillées présentent une prévalence plus importante de cas. Le tabac a aussi été mis en cause, avec 1,5 fois plus de chances d'avoir la maladie (Olsson et al. 2017), notamment chez les forts consommateurs où la maladie serait plus sévère. Les vaccins ont aussi été fortement décriés, notamment le vaccin contre l'hépatite B au moins en France, mais il n'existe pas de preuve scientifique de lien entre l'apparition de la SEP et les vaccins. Enfin, le microbiote intestinal ainsi que l'obésité pourraient être des facteurs déclencheurs.

1.5. Symptômes

La SEP est une pathologie qui atteint l'ensemble du SNC produisant des troubles neurologiques qui affectent différentes fonctions. L'apparition de nouvelles plaques sera généralement accompagnée de symptômes, qui persisteront ou pas dans le temps en fonction de la remyélinisation.

Dans les premiers signes évocateurs de la maladie, les troubles moteurs, sensitifs et visuels sont ceux que l'on retrouve principalement. Les troubles moteurs font partie intégrante de la SEP. Ils correspondent à une atteinte de la voie pyramidale et seront finalement retrouvés, chez 80% des patients. Il est souvent reporté lors d'une phase plus chronique de la maladie, une spasticité ainsi qu'une paraparésie qui se traduisent par des raideurs et des faiblesses musculaires. Avec la progression de la maladie, les déficits moteurs peuvent aussi concerner les membres supérieurs pour aboutir progressivement à une tétraparésie ou une tétraplégie (Moreau et al. 2020). De plus, une ataxie peut se révéler, provoquant des troubles de l'équilibre, de la coordination ainsi que de la marche qui se réfère à une atteinte cérébelleuse. Elle s'associe à une trépidation correspondant à la spasticité.

Les troubles sensitifs représentent une grande partie des signes cliniques observés dans la SEP et sont très variés. Il est fréquemment reporté différents types de douleurs : douleurs neuropathiques (brûlures, décharges électriques) illustrées notamment par le signe de Lhermitte (décharge électrique au sein du rachis et des membres inférieurs lors de la flexion du cou) et par la névralgie du trijumeau (décharge électrique dans le territoire d'une branche de la V^{ème} paire crânienne au contact ou à la mobilisation du territoire concerné). De plus, des paresthésies (i.e. fourmillement, picotement, engourdissement), dysesthésie (i.e. diminution ou exagération de la sensibilité) et autres déficits sensitifs (e.g. sensation de ruissellement d'eau) peuvent être rapportés par les patients. L'atteinte de la voie lemniscale peut faire le lit de troubles de l'équilibre (Gallien et al 1999; Gallien et al. 2012) (Figure 2).

Les troubles visuels sont largement répertoriés dans la SEP avec la neuropathie optique rétrobulbaire (NORB). L'atteinte du nerf optique peut provoquer une diminution de l'acuité visuelle, des difficultés dans la différenciation des contrastes/couleurs (dyschromatopsie), des douleurs du globe oculaire lors de sa mobilisation et parfois un œdème papillaire (Gallien et al. 2012). Le diagnostic peut nécessiter un examen ophtalmologique, un enregistrement des potentiels évoqués visuels voire une IRM afin d'écarter d'autres diagnostics différentiels.

L'atteinte du tronc cérébral ou du cervelet peut aussi amener à diverses manifestations cliniques. Des troubles oculomoteurs (diplopie [i.e. vision double], nystagmus [oscillation rythmique involontaire], ophtalmoplégie internucléaire [trouble de la motricité oculaire]), une dysarthrie (troubles de l'articulation) et des troubles de déglutition peuvent être répertoriés. Le syndrome cérébelleux peut être statique avec un trouble de l'équilibre non latéralisé à la marche ou cinétique avec une dysmétrie et une maladresse des mains.

Les différents éléments évoqués ci-dessus auront un impact certain sur la marche des PaSEPs, marche qui pourra être progressivement altérée du fait de l'association de troubles sensitifs, de troubles moteurs et de troubles de l'équilibre. Classiquement, il s'agira d'une marche cérébello-spastique ou ataxo-spastique. Le périmètre de marche s'en verra progressivement réduit.

Les troubles vesicosphinctériens englobent différents types de dysfonctionnement. Tout d'abord, les troubles urinaires qui ont une fréquence importante chez les patients (50-80%) (Gallien et al 1999). Une augmentation de la fréquence des mictions (pollakiurie), la nécessité d'uriner en urgence (impériosité), les difficultés pour vider la vessie malgré un besoin ressenti (dysurie), la possibilité de fuites mictionnelles font partie des troubles les plus fréquents. Une hyperréflexie du dérusor ou du sphincter strié de la vessie est majoritairement responsable de ces évènements. Des troubles du transit peuvent accompagner ceux précédemment cités avec des phénomènes de constipation (50% de la population) ou d'incontinence fécale. Les troubles sexuels sont aussi observés par les patients (82% des hommes, 52% des femmes) et sont expliqués par des dysfonctions érectiles, dyspareunie (douleur pendant les rapports sexuels) ou sécheresse vaginale, associés à une baisse de libido (Gallien et al. 2012; Ouallet et Brochet 2004).

Les troubles cognitifs concernent 40 à 70% des patients et se manifestent sous diverses formes : altération de la vitesse de traitement de l'information, de la mémoire épisodique et de travail. Attention, fonctions exécutives, abstraction, langage peuvent aussi être touchés. La corrélation entre le handicap moteur et les troubles cognitifs n'est pas obligatoire. Les patients peuvent rencontrer des difficultés à se concentrer sur une tâche ou avoir besoin de temps supplémentaire pour effectuer une tâche. Les capacités mnésiques altérées sont principalement celles qui font référence à la mémoire verbale ainsi qu'à la mémoire liée à un contexte (date, lieu *etc.*). La mémoire à long terme et procédurale semble moins impactées. Les patients ont aussi des dysfonctionnements dans l'organisation et la planification des tâches (Gallien et al 1999; Gallien et al. 2012). L'atteinte de la substance blanche et grise ainsi que le nombre de lésion contribue aux dysfonctionnements.

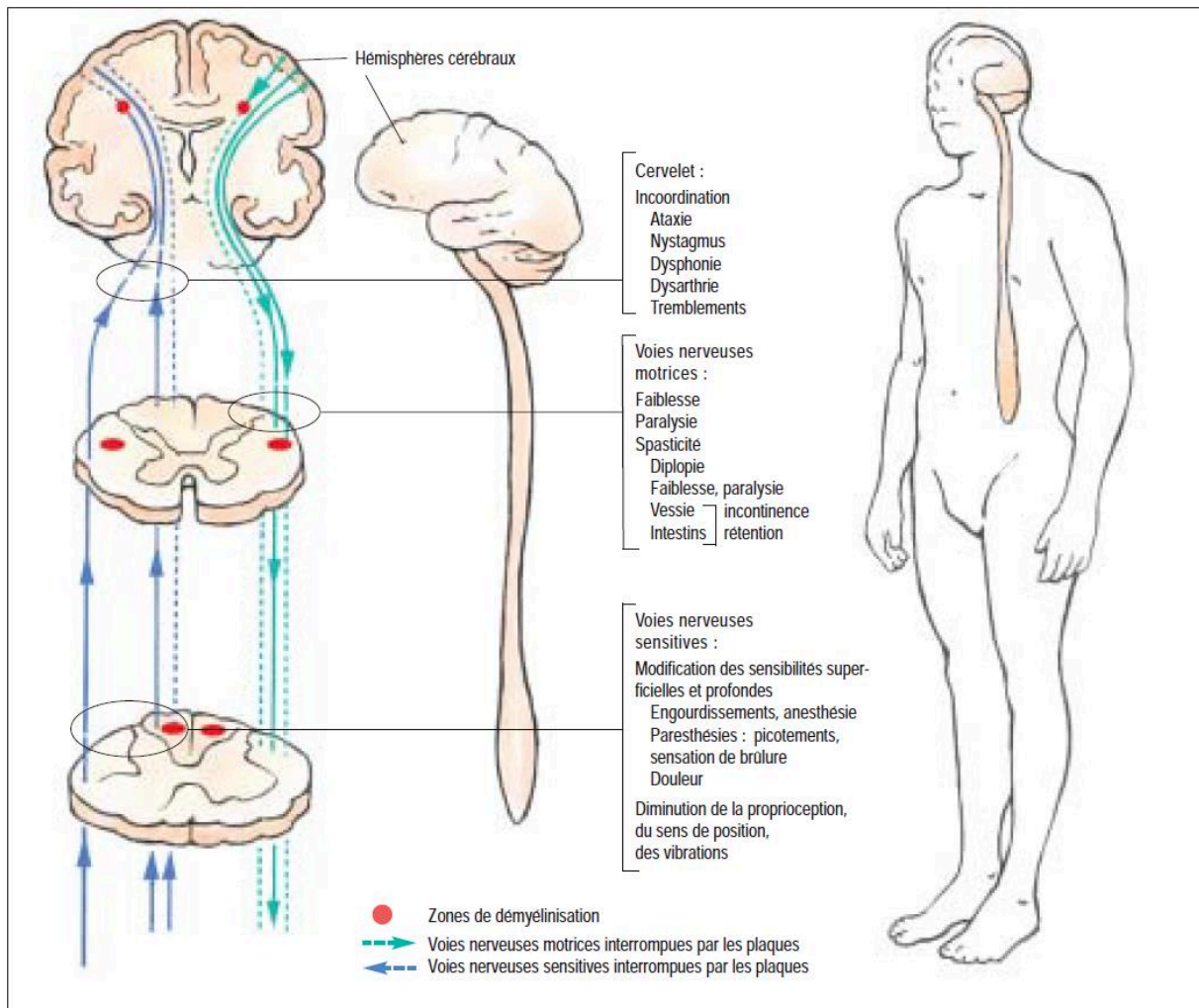


Figure 2 : Troubles fréquents dans la SEP.

Les troubles psychiatriques comme la dépression, l'anxiété sont courants, notamment lors des premières années du diagnostic de la maladie. La dépression est fortement présente chez les patients (plus de 60%) et doit être surveillée attentivement. Elle est souvent associée à la fatigue étant donné que les mécanismes physiopathologiques de ces deux phénomènes peuvent être partagés. En effet, une hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) qui conduit à une production excessive de stress hormonal (Bol et al. 2009; Induruwa et al. 2012) et des anomalies anatomiques (e.g. atrophie cérébrale, charge lésionnelle) sont couramment observées dans la fatigue et la dépression (Langeskov-Christensen et al. 2017). La prévalence de l'anxiété est de 22%, ce chiffre étant plus important proportionnellement chez les femmes, et reste très liée à la dépression. L'anxiété et la dépression favorisent les pensées suicidaires des patients et varient beaucoup entre les patients (2% à 29%) mais restent plus élevées que dans la population générale (Gallien et al 1999; Gallien et al. 2012).

La fatigue est un des symptômes invisibles les plus présents chez les PaSEPs. Elle se distingue par son caractère invalidant dans les activités de la vie quotidienne. Elle survient dès le réveil et ne peut être améliorée par le repos ou le sommeil. La fatigue sera expliquée dans de plus amples détails plus loin dans ce manuscrit (cf. 2. Fatigue, fatigabilité et handicap).

Le phénomène d'Uthoff a été reporté chez les patients comme étant une aggravation transitoire des troubles ou des symptômes en lien avec la SEP suite à une élévation de la température corporelle (exercice, fièvre, chaleur). Une baisse de l'acuité visuelle est le plus souvent rapportée pendant la montée en température. Cette sensibilité, exacerbée à la chaleur, concerne 60 à 80% des patients SEP et est favorisée par une difficulté à la transpiration. Cette difficulté serait liée à des perturbations au niveau nerveux, notamment une interruption de la transmission de l'influx sudomoteur descendants. De plus, l'inactivité physique des PaSEPs pourrait réduire la fonction des glandes sudoripares (Saari et al. 2009).

1.6. Formes cliniques et évolution de la SEP

L'apparition de symptômes divers et leur soudaineté fait la particularité de la SEP. En effet, la SEP a la spécificité de fonctionner par « poussée », c'est-à-dire l'apparition de symptômes nouveaux qui durent plus de 24 h et survient au moins 1 mois après la précédente. Ces poussées peuvent également correspondre à une aggravation ou la réapparition d'anciens symptômes en l'absence d'évènement récurrent comme une infection. Ils sont l'illustration d'une inflammation démyélinisante qui active ces déficits. Ces phases de poussées sont généralement suivies d'une phase de rémission où les signes cliniques seront atténués, voire régresseront *ad intergrum*. Ces remissions caractérisent des processus d'adaptation du SNC (e.g. remyélinisation) pour permettre à nouveau une conduction axonale normale. En plus de l'alternance des phases de poussées et de rémissions, l'activité de la maladie sera également définie par l'apparition d'inflammation locale mesurée à l'IRM (nouvelle lésion). De plus, la forme de la SEP sera déterminée par la progression du handicap, caractérisée par l'aggravation continue des symptômes sur une période d'un an. La combinaison de ces deux facteurs (activité et progression) permettra de caractériser les différentes formes de SEP. À ce jour, quatre formes de SEP se distinguent en fonction de l'activité et progression expliquées précédemment (Moreau et al. 2020).

1. **SEP Récurrente Rémittente (SEP-RR)** : c'est la forme la plus courante de la SEP répertoriée chez les patients (85%). Elle est caractérisée par une succession des poussées et des

rémissions plus ou moins complètes, amenant parfois à des séquelles. La fréquence de poussée est de l'ordre d'une poussée tous les 18 mois.

2. **SEP Primaire Progressive (SEP-PP)** : cette forme concerne une minorité de patients (15%). La progression de la maladie est continue au cours des années sans phase de poussées. Il est rare de retrouver ce type SEP chez des patients âgés de moins de 40 ans.

3. **SEP Secondaire Progressive (SEP-SP)** : ce type de SEP intervient après une forme rémittente et seulement 50% des patients évoluent vers cette forme progressive.

4. Une évolution progressive des symptômes neurologiques est constatée avec des poussées qui peuvent se surajouter (**SEP Rémittente Progressive**). Cela intervient généralement au bout de 7 à 10 ans de maladie.

Parmi ces différentes formes, il est parfois distingué des « SEP bénignes » où les patients ont très peu de symptômes d'un point de vue moteur durant plusieurs années alors que des « SEP malignes » où les premiers symptômes sont d'emblée graves et handicapants. Une nouvelle classification des formes de la maladie décrite par Lublin et al. (2014) explique que la SEP peut être active ou inactive et que pour les formes progressives, la progression de la maladie n'est pas systématique et peut rester stable pendant plusieurs années (Figure 3).

Il existe deux autres cas particuliers concernant la SEP intervenant au début du diagnostic de la maladie : le cas du syndrome cliniquement isolé (*Clinically Isolated Syndrome, CIS*) et le cas du syndrome radiologiquement isolé (*Radiologically Isolated Syndrome, RIS*). Les CIS sont définis lorsqu'un patient présente des signes cliniques sans que les critères de l'IRM de dissémination dans le temps et l'espace ne soient respectés. Il est alors préconisé de surveiller le patient car le risque de développer une SEP-RR après un premier événement CIS est de 42 à 82% (Niino et Miyazaki 2017). Par prévention, il est possible d'observer des lésions au sein du cerveau lors d'une IRM quelconque sans que pour autant le patient ne présente encore de manifestations cliniques. Ceci correspond à un syndrome radiologiquement isolé. Il a été démontré que les RIS avaient 11% chances de basculer vers une SEP-PP (Niino et Miyazaki 2017).

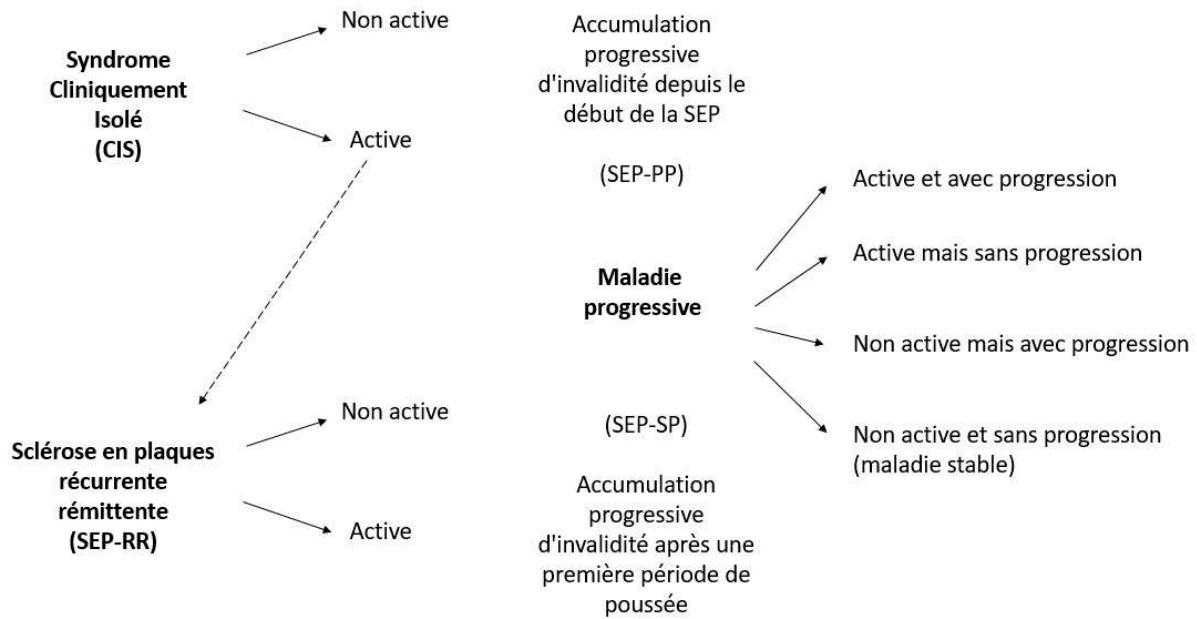


Figure 3 : Diagnostic de la SEP en fonction de l'activité et la progression de la maladie. Adaptée de Lublin et al. (2013).

1.7. Diagnostic

Le diagnostic de la SEP a évolué au cours du temps se basant premièrement sur des critères cliniques puis sur la combinaison des critères IRM et biologiques. L'ensemble de ces critères permettront d'attester ou non la dissémination des foyers lésionnels dans le temps et dans l'espace. Les premiers critères utilisés ont été établis par Schumacher et al. (1965) ainsi que Poser et al. (1983) et enfin McDonald et al. (2001). Ces critères ont été révisés en 2005 (IRM spinal), 2010 et enfin en 2017 (Hartung et al. 2019). L'utilisation de l'IRM a permis de renforcer la véracité des diagnostics notamment pour la dissémination dans l'espace et le temps.

Les critères cliniques sont ceux qui vont s'apparenter aux symptômes déclarés par le patient. On peut les catégoriser en symptômes typiques (NORB, syndrome de Lhermitte, névralgie du trijumeau, ataxie, myélite transverse *etc.*) et symptômes atypiques ou moins communs (nausées, vomissements ou hoquet intractables, myélopathie transversale complète avec atteinte motrice et sensorielle bilatérale, névrite optique bilatérale) (Brownlee et al. 2017). Lorsque les poussées se succèdent de manière différée dans le temps avec des symptômes différents, cela atteste une dissémination dans l'espace et le temps correspondant au diagnostic de la SEP. L'IRM reste grandement conseillée pour confirmer le diagnostic ou le cas échéant, une autre maladie. En cas de poussée unique, l'IRM et la ponction lombaire pourront

directement confirmer les critères diagnostiques radiologiques ou biologiques (Hartung et al. 2019; Thompson et al. 2018).

L'IRM est l'outil central pour affirmer ou non le diagnostic de la SEP à l'aide de différents types de séquences. Une IRM anormale est présente dans 80% des CIS. La séquence pondérée en T2 FLAIR pour *fluid attenuated inversion recovery* est la plus utilisée et permet d'observer les lésions en hypersignal (taches blanches) à différents niveaux du cerveau (périventriculaires, juxtacorticales et sous tentoriel) et de la moelle épinière. La séquence pondérée en T1 permet à eux d'observer les signaux en hyposignal (taches noires) ou isosignal représentant des lésions plus graves. L'utilisation du Gadolinium (produit de contraste) avec la séquence T1 aura pour rôle de mettre en lumière les lésions récentes dites « actives » en pénétrant dans celle-ci, signalant une rupture de la BHE dans le mois écoulé. Une lésion sera définie comme « non-actives » lorsque le gadolinium n'aura pas d'effet sur les lésions connues (Moreau et al. 2020).

Selon les critères de McDonalds (2017) (Thompson et al. 2018), pour le diagnostic d'une SEP-RR, les critères de dissémination dans l'espace sont respectés si une lésion T2 et/ou de gadolinium ou plus sont visualisées à l'IRM dans quatre des localisations du SNC. Pour le diagnostic d'une SEP-PP, au moins une lésion T2 dans une ou plus des trois localisations du SNC (périventriculaire, juxtacorticale ou corticale, sous-tentorielle), au moins deux lésions médullaires et présence de bande oligoclonales (BOC) dans le LCS.

Pour confirmer le diagnostic établi par les critères cliniques et/ou radiologiques et éliminer autres causes que la SEP, une ponction lombaire peut être réalisée afin d'investiguer la présence d'inflammation au sein du LCS. La présence de deux BOC ou plus confirme la synthèse intrathécale d'immunoglobulines témoignant de l'activité des lymphocytes B au sein du SNC. Cela permet de confirmer les critères de dissémination dans le temps.

Enfin, une évaluation électrophysiologique de potentiels évoqués (visuels, somesthésiques, moteurs) peut aussi être réalisée dans le but d'affiner les parties du SNC atteintes. Cependant, il n'est pas considéré comme un élément de diagnostic.

1.8. Traitements

Au cours des dernières années, de nombreux traitements ont été utilisés dans la SEP. On peut distinguer les traitements de la poussée, les traitements de fond utilisés pour contrôler l'évolution de la maladie et les traitements symptomatiques.

1.8.1. Traitements de poussée

Du fait de l'activité de la maladie, des poussées peuvent apparaître dans le temps, à une fréquence plus ou moins variable. Le repos est conseillé dans un 1^{er} temps, mais lorsque les symptômes deviennent trop importants, une hospitalisation est requise afin d'administrer une corticothérapie intraveineuse ou per os à forte dose (e.g. Solumedrol, 1000 mg 1/jour pendant trois jours). Le but sera d'accélérer la récupération de la poussée en réduisant l'intensité et la durée de la poussée, mais ne serait pas efficace pour diminuer les séquelles liées à la poussée en elle-même. De plus, ce type de traitement ne peut être considéré comme étant un traitement à long terme par faute d'efficacité. Dans certains cas, les échanges plasmatiques seront proposés en alternative.

1.8.2. Traitement de fond

Les traitements des fonds se sont multipliés au cours des 20 dernières années dans le but de limiter le nombre des poussées ainsi que de contrôler le handicap. Lorsque le diagnostic de la SEP est établi, des traitements immunomodulateurs et immunosuppresseurs se sont avérés favorables dans la prise en charge de la SEP, mais seulement pour les SEP-RR. Des traitements peuvent être proposés aux patients en fonction de différents critères (grossesse, per os ou injection, *etc.*) avec en priorité des traitements de 1^{ère} ligne ou 1^{ère} intention, c'est-à-dire les traitements qui ont les meilleurs résultats selon la recherche. Si le 1^{er} traitement n'est plus suffisamment efficace, alors un traitement de 2^{de} ligne voire de 3^e ligne peut être envisagé. Ce changement de traitement peut intervenir lorsque le NEDA (*Non-Evidence of Disease Activity*) n'est plus respecté. Le NEDA se base sur trois critères (pas de poussée, pas de progression du handicap, pas d'activité d'IRM) voire quatre dans le futur (perte de volume cérébral > 0,4% par an) qui permettent d'attester si le traitement en cours est bien efficace. Dans certains cas de SEP agressives, il est possible de commencer d'emblée avec un traitement de 2^{de} ligne. Le changement de traitement peut aussi être modifié lorsqu'il est mal supporté, lors d'un projet de grossesse ou lorsque le traitement devient trop risqué pour le patient par rapport aux bénéfices attendus.

1.8.3. Traitements de 1^{ère} ligne

Interféron béta : L'interféron est un traitement immunomodulateur utilisé principalement par injection sous différentes formes (sous-cutanée ou intramusculaire) sur le marché : Avonex[®], IFN-b-1a; Bétaféron[®]/Bétaseron[®], IFN-b-1b ; Rebif[®], IFN-b-1a, Extavia[®], IFN-b-1b et le Plegridy[®], IFN-b-1a. Le rythme d'injection varie de un tous les deux jours (e.g. Betaferon[®]) à un tous les 15 jours (Plegridy[®]). L'interféron béta peut potentiellement agir sur la régulation des cytokines pro- et anti-inflammatoires, les cellules-T, la BHE ou encore les cellules gliales (Hauser et al, 2020). Le traitement permettrait une réduction de 30% des risques de poussées. Le principal effet secondaire est un symptôme pseudo-grippal et rarement des troubles de l'humeur. Au niveau biologique, différents effets peuvent apparaître au niveau sanguin (diminution des globules blancs, des plaquettes, *etc.*) ainsi qu'au niveau hépatique. Il n'existe pas de contre-indication en cas de grossesse.

Acétate de glaritamère : Commercialisé sous le nom de Copaxone[®], ce traitement est aussi immunomodulateur en injection sous cutanée. La prise de traitement se réalise soit en quotidien (20 mg), soit 3 fois par semaine (40 mg). Ce produit est créé à partir de protéines de la myéline du SNC, la *myelin basic protein*. Il est capable de réguler l'équilibre entre cytokines pro-inflammatoires et régulatrices. Son efficacité est équivalente à l'interféron. Il n'est pas obligatoire d'avoir une surveillance biologique spécifique. Il est probable d'avoir des réactions d'hypersensibilité transitoires et bénins. Il n'est pas contre-indiqué pendant la grossesse.

Teriflunomide : c'est un traitement immunosuppresseur qui, en agissant directement sur la protéine de l'ADN, inhibe la prolifération de cellules immunitaires, et notamment celles liées à la SEP (lymphocytes T et B). C'est un traitement per os avec une seule prise par jour (Aubagio[®]). Les bénéfices sont équivalents à l'interféron par rapport aux risques de poussées et permettrait de diminuer jusqu'à 80% le risque de nouvelle lésion. Parmi les effets indésirables, des troubles digestifs et capillaires sont reportés. Une surveillance hépatique et sanguine est nécessaire. Ce traitement est contre-indiqué en cas de grossesse.

Dimethylfumarate : Ce type de traitement immunosuppresseur a aussi des vertus anti-inflammatoires et antioxydant le tout favorisant la protection cellulaire. Il est utilisé per os en deux prises quotidiennes sous le nom de Tecfidera[®]. Il va permettre la réduction de 50% du risque de poussée ainsi que le risque de progression du handicap. Les principaux effets secondaires sont les bouffées vasomotrices et gastro-intestinales. Ce traitement est contre-indiqué en cas de grossesse.

1.8.4. Traitement de 2^{de} ligne

Fingolimod : C'est un traitement immunosuppresseur par voie orale (un par jour) commercialisé sous le nom de Gilenya®. Il produit une diminution des lymphocytes dans la circulation sanguine en les conservant dans les ganglions lymphatiques et qui par conséquent diminue le risque de se diriger vers le SNC. Le risque de poussées serait diminué de 54%. Des risques dermatologiques (zona), ophtalmologiques (œdème maculaire) et sanguins (lymphopénie) ont été signalés et ce traitement demande des examens de spécialistes avant la prise. Il doit être arrêté si une grossesse est désirée.

Natalizumab : C'est un traitement immunosuppresseur (Tysabri®), un anticorps monoclonal ou biothérapie. Cet anticorps va se fixer sur une molécule permettant le passage du sang vers le SNC via la BHE. Cette fixation bloque le passage des globules blancs vers le SNC. Il est rapporté une réduction de 68% du risque de poussée et risque de progression du handicap de 42%. Le traitement se réalise par intraveineuse ou sous-cutanée une fois par mois en milieu hospitalier. Il y a une augmentation accrue du risque de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) donc il est important de bien contrôler le virus JC (John Cunningham) à l'aide d'une sérologie et de prendre en compte la durée du traitement et les traitements antérieurs. Il est possible de continuer le traitement malgré le désir de grossesse, il peut être arrêté quelques jours avant l'accouchement.

Ocrelizumab : C'est un traitement immunosuppresseur utilisée depuis 2018 (Ocrevus®). Il est composé d'un anticorps monoclonal contre le CD-20, protéine exprimée à la surface des lymphocytes-B, provoquant la destruction de ceux-ci. Il y a une diminution du risque de poussée de 50%, et de la progression du handicap de 40%. Les patients ont deux premières doses administrées sous 15 jours, puis tous les 6 mois par voie intraveineuse. Par ce traitement, une augmentation du risque d'infections virales, zona et herpétique est possible. Il est contre-indiqué pendant la grossesse et il est recommandé que le traitement soit arrêté un an à l'avance.

Cladribine : C'est une chimiothérapie immunosuppressive (Mavenclad®) provoquant la mort cellulaire des lymphocytes T nocifs en agissant sur une enzyme de la synthèse d'ADN. Le traitement se réalise par voie orale. Ce traitement se prend à des intervalles variés. Son efficacité est prouvée sur les poussées et sur la progression d'handicap mais il existe un risque de zona et lymphopénie. Cette molécule est strictement contre-indiquée pendant la grossesse.

1.8.5. Traitement de 3^e ligne

Mitoxantrone : Chimiothérapie immunosuppressive commercialisée sous le nom d'Elsep® par voie intraveineuse une fois par mois pendant six mois. Le mécanisme d'action est de limiter la prolifération des lymphocytes par une action directe sur l'ADN. L'efficacité a été démontrée sur les risques de poussée, le handicap et l'IRM. Le problème avec ce traitement est qu'il est toxique et créer des risques graves notamment au niveau cardiaque (insuffisance cardiaque) ou sanguin (leucémie). C'est pour cela que son utilisation est limitée dans le temps. Il existe aussi de nombreux effets indésirables au niveau digestif. Il est totalement contre-indiqué pendant la grossesse.

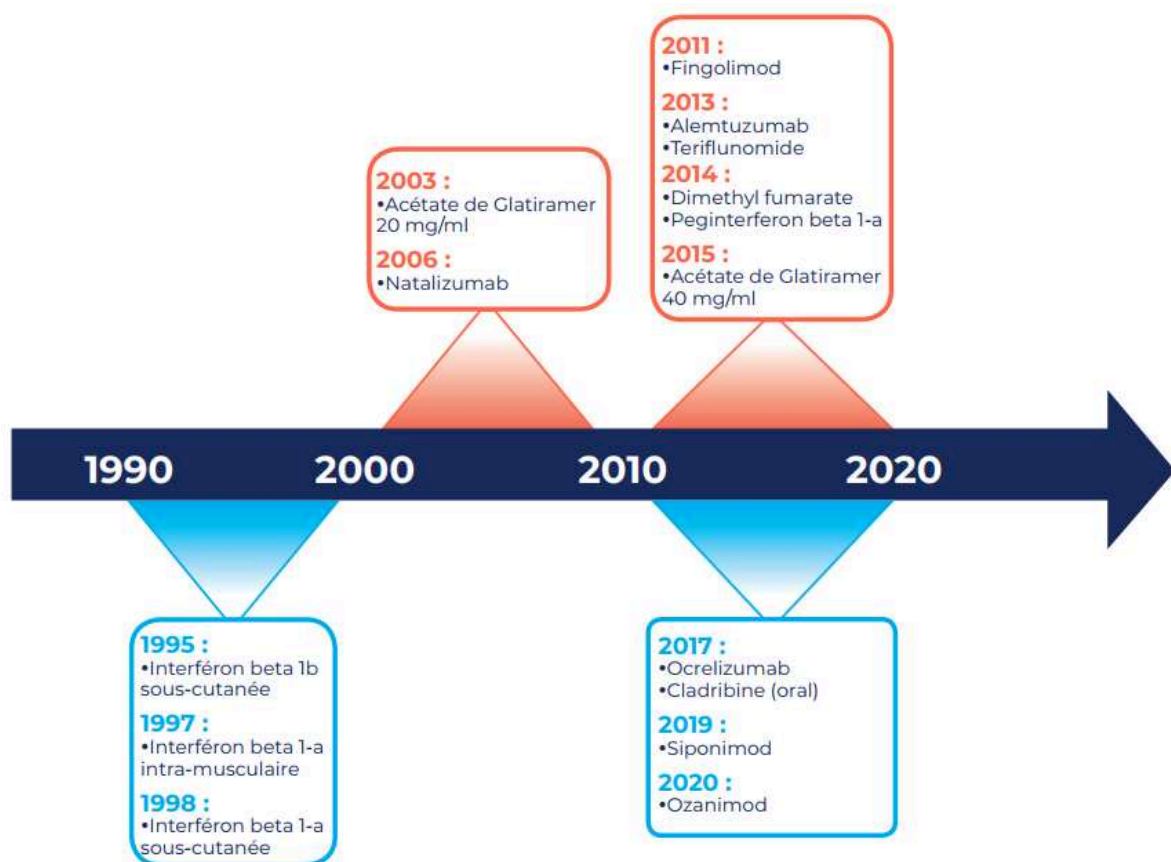


Figure 4 : Chronologie des traitements de fond.

Alemtuzumab : Ce traitement immunosuppresseur est un anticorps monoclonal (Lemtrada®) par voie intraveineuse pendant 5 jours consécutifs puis pendant 3 jours la seconde année. L'alemtuzumab va se lier à l'antigène (le CD52), qui se retrouve sur les lymphocytes B et T. L'action de cet anticorps provoque *in fine* une mort cellulaire des différents lymphocytes. Ce traitement peut engendrer différents effets indésirables immédiatement (nausées,

vomissements) ou à distance (maladies auto-immunes, maladies auto-immunes et purpura auto-immun). Ce traitement est strictement contre indiqué pendant la grossesse (Figure 4).

1.8.6. Traitement de symptômes

À la suite de certaines poussées, les patients peuvent garder des séquelles. La diversité des symptômes fera proposer dans certains cas des traitements visant à essayer de contrôler le symptôme indépendamment de la SEP elle-même.

Les troubles de spasticité (spasmes, raideur excessive, douleurs) peuvent être traités par du baclofène (Lioréal®) ou en 2^d lieu le dantrolène (Dantrium®) à une dose 5 mg jusqu'à 120 mg. Dans les cas les plus avancés avec une spasticité diffuse, le baclofène peut être utilisé par diffusion intrathécal. La toxine botulique permettra elle, de traiter plus focalement cette spasticité (Moreau et al. 2020). La kinésithérapie via le renforcement musculaire et les étirements seront essentiels à la prise en charge du PaSEPs spastique.

La douleur, de par ses nombreuses causes (neuropathique, musculosquelettiques ou non-neuropathique), peut nécessiter une prise en charge via des analgésiques spécifiques (antiépileptiques et antidépresseurs), associés ou non avec des antalgiques classiques (Moreau et al. 2020). Cependant, certains effets secondaires peuvent être occasionnés (sommolence, troubles cognitifs). La kinésithérapie ainsi que l'utilisation des dérivés du cannabis sont à considérer comme une possibilité.

La fatigue est le symptôme le plus rapporté par les patients mais les traitements pharmacologiques restent plutôt inefficaces à ce jour. L'amantadine ou encore le modafinil ont été longtemps prescrits mais le bénéfice reste mineur. Cependant, l'activité physique régulière s'est révélée être un outil intéressant pour lutter contre la fatigue. Des améliorations sont observées au niveau des capacités fonctionnelles ainsi que sur la qualité de vie. Un programme adapté à chaque personne permettra une adhésion régulière à l'activité physique afin que cela soit intégré dans leur vie quotidienne.

Les troubles vésico-sphinctériens sont handicapants dans la vie quotidienne et peuvent engendrer un risque néphrologique infectieux. Des rééducations périnéales ou neuromodulations externe du nerf tibial interne sont une possibilité thérapeutique, les traitements anticholinergiques (l'imipramine, probanthine) et les alphas bloquants (alfuzosine, doxazosine) seront proposés en cas de vessies ou les sphincters hyperactifs. Les auto-sondages

urinaires utilisés en complément des traitements sont prescrits en cas de résidu post mictionnel. Enfin, les interventions chirurgicales de dérivation des voies urinaires sont à considérer avec le patient dans les cas les plus compliqués (Moreau et al. 2020).

Les troubles sexuels sont courants que ce soit chez les hommes ou les femmes. Les troubles de l'érection sont pris en charge par des injections intracaverneuses de prostaglandines, des inhibiteurs des phosphodiésterases oraux ou des moyens mécaniques (e.g. pompes). Chez les femmes, mis à part la rééducation périnéale, les gels de lubrifications seront proposés.

Les troubles cognitifs et thymiques sont aussi largement répertoriés et les prises en charge psychothérapeutiques sont préconisées afin d'éviter les traitements médicamenteux. Les antidépresseurs (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine) peuvent être utilisés, mais ne sont pas spécifiques à la SEP.

2. Fatigue, fatigabilité et handicap

2.1. Fatigue liée à la SEP

Le symptôme le plus fréquemment signalé par les PaSEPs, quel que soit le type de SEP ou le niveau d'incapacité, est la fatigue. En effet, la fatigue liée à la SEP touche jusqu'à 80% des patients, et jusqu'à 60% d'entre eux la considèrent comme le symptôme le plus invalidant (Krupp 2006). La fatigue liée à la SEP a été définie comme un « manque subjectif d'énergie physique et/ou mentale, perçu par l'individu ou le soignant et qui interfère avec les activités de la vie quotidienne » (Guidelines 1998). Elle se distingue de la fatigue observée chez la population générale par sa nature invalidante et par le fait qu'elle n'est pas soulagée par le repos et le sommeil (Guidelines 1998). Les PaSEPs décrivent un niveau d'effort disproportionné pour accomplir les tâches quotidiennes, créant un fardeau physique, psychologique et socio-économique majeur. Le chômage ou la baisse de productivité peuvent être des conséquences de la fatigue liée à la SEP (Kavaliunas et al. 2021) qui entraînent systématiquement une diminution de la qualité de vie (Krupp et al. 2010). Les PaSEPs rapportent souvent un état de fatigue dès le réveil, ainsi qu'une aggravation de la fatigue tout au long de la journée, qui peut être encore accentuée par l'exercice et l'exposition à la chaleur ou à l'humidité. À ce jour, les traitements pharmacologiques demeurent inefficaces pour lutter contre la fatigue sur le long terme (Zielińska-Nowak et al. 2020). De plus, les effets possibles des traitements pharmacologiques observés dans certaines études seraient potentiellement liés à un effet placebo (Bourdette 2021). La difficulté de la mise en place de ces traitements pharmacologiques réside dans la compréhension limitée de la physiopathologie de la fatigue liée à la SEP. En effet, Langeskov-Christensen et al. (2017) ont pu reporter plus de 30 processus physiopathologiques de la fatigue liée à la SEP (Figure 5).

Dans le but de mieux comprendre les origines de la fatigue, ces mécanismes ont été catégorisés en deux parties : la fatigue primaire qui fait référence aux mécanismes de la fatigue directement liés à la maladie et la fatigue secondaire qui renvoie aux facteurs non-spécifiques à la maladie (Langeskov-Christensen et al. 2017). La fatigue primaire comprend les aspects neurologiques, neuroendocrinologiques et immunologiques (Kos et al. 2008). La SEP a principalement pour effet l'altération du SNC, caractérisée par une démyélinisation des fibres nerveuses pouvant provoquer à terme une augmentation de la charge lésionnelle ou encore une atrophie cérébrale observée à l'IRM. Cette perte de volume cérébral serait associée à la fatigue ressentie chez les patients. De plus, l'IRM fonctionnelle a permis d'appuyer l'hypothèse d'une

réorganisation corticale contribuant à la fatigue, c'est-à-dire une augmentation générale du recrutement des fibres nerveuses pour des tâches simples par rapport à des sujets sains et/ou une difficulté à recruter certaines zones du cerveau (Kos et al. 2008; Langeskov-Christensen et al. 2017).

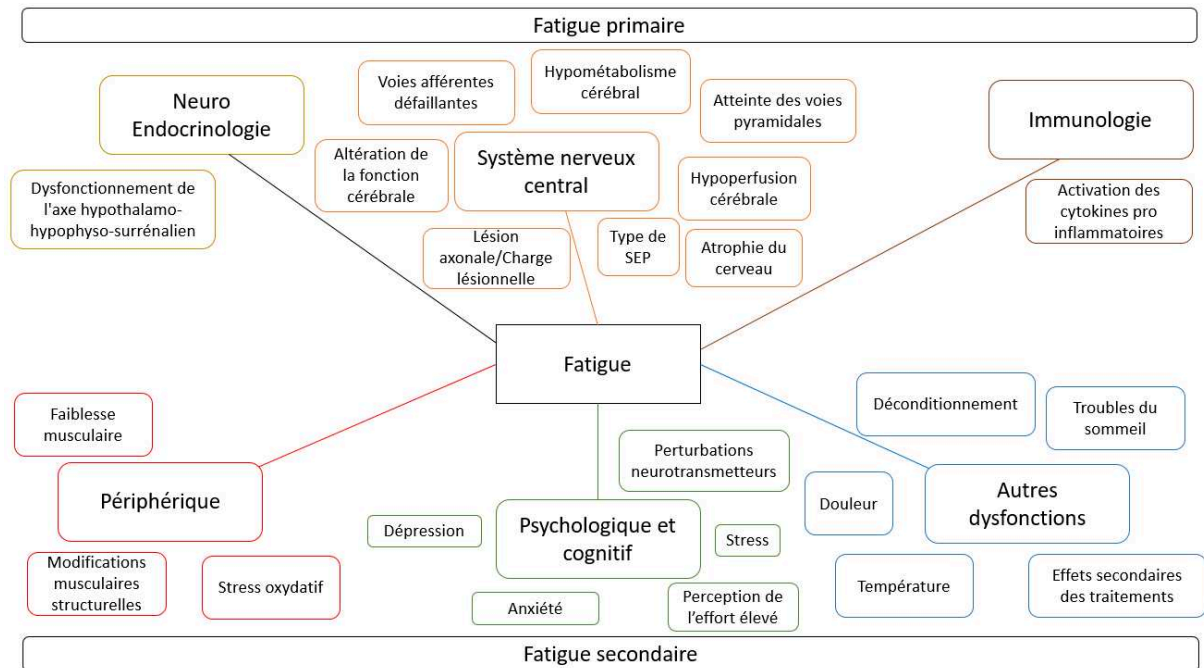


Figure 5 : Schéma des composantes de la fatigue primaire et de la fatigue secondaire. Adaptée de Langeskov-Christensen et al. (2017).

Au niveau immunologique, la forte concentration en cytokines pro-inflammatoires comme l'interféron- γ (IFN- γ), le facteur de nécrose tumorale (TNF- α), la lymphotoxine- α (LT), interleukine-1 (IL-1), et IL-6 pourrait influencer le niveau de fatigue. En effet, il a été rapporté que pendant les phases de poussée, l'augmentation de ces agents pro-inflammatoires était associée à une fatigue conséquente (Chaudhuri et Behan 2004). Ce résultat ne serait pas seulement lié à la SEP car une fatigue exacerbée a été rapportée dans d'autres maladies auto-immunes (Kos et al. 2008; Langeskov-Christensen et al. 2017).

L'augmentation du niveau de cytokines pro-inflammatoires peut aussi avoir des effets sur les facteurs neuroendocrinologiques. L'axe HHS, qui relie les facteurs nerveux et endocriniens, serait en hyperactivité chez les PaSEPs de par cette quantité d'agents pro-inflammatoires. Cette activité excessive chez les PaSEPs induirait une augmentation de corticotrophines qui, à son tour, stimulerait la production de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). L'ACTH libérée dans la circulation sanguine agirait sur la libération de glucocorticoïdes (e.g. cortisol, cortisone) reconnues comme hormone du stress et donc nocives pour l'organisme

lorsqu'elle est secrétée en quantité exagérée sur le long terme. L'hyperactivité de l'axe HHS n'a été observée que chez les PaSEPs ayant un haut niveau de fatigue (Kos et al. 2008; Langeskov-Christensen et al. 2017).

Des facteurs secondaires peuvent contribuer à la fatigue liée à la SEP. Les perturbations du sommeil sont fréquentes chez les PaSEPs. Elles sont rapportées par plus de 50% des PaSEPs et contribuent à la fatigue ainsi qu'à d'autres symptômes comme la dépression, l'anxiété, *etc.* (Kaminska et al. 2011). Les patients fatigués ont aussi un sommeil plus dégradé que les patients non fatigués (Langeskov-Christensen et al. 2017). La dépression est très fréquemment rapportée chez les patients fatigués, cela s'explique notamment par des mécanismes physiopathologiques partagés entre la fatigue et la dépression (hyperactivité de l'axe HHS, dommages structurels du SNC) (Induruwa et al. 2012; Langeskov-Christensen et al. 2017). L'altération des fonctions cognitives telle que l'attention, la vigilance peuvent aussi participer à la fatigue générale. Le déconditionnement physique, amenant à une plus faible production de force, peut induire une fatigue subjective, comme expliqué dans la partie suivante. Enfin, la douleur, la chaleur ou encore les effets secondaires des médicaments peuvent être des éléments participatifs à la sévérité de la fatigue.

La fatigue liée à la SEP est un symptôme perçu subjectivement par les patients. Il était donc nécessaire de développer des questionnaires permettant de quantifier le niveau de fatigue des patients pour en connaître la prévalence, mais aussi pour pouvoir comparer avec les autres pathologies. Krupp et al. (1989) ont développé l'échelle de sévérité de fatigue (*Fatigue Severity Scale, FSS*) à la fois avec des PaSEPs ainsi qu'avec des patients atteints du lupus érythémateux systémique. C'est une échelle qui mesure les aspects physiques de la fatigue à travers neuf composantes et représente le questionnaire le plus utilisé dans la littérature (Mills et al. 2009). L'échelle modifiée de l'impact de la fatigue (*Modified Fatigue Impact Scale, MFIS*) mesure trois composantes de la fatigue (physique, cognitive et psychosociale) (Tellez et al. 2005) et est recommandé par le Conseil de la SEP. Cette échelle est une version courte (21 items) de l'échelle d'impact de la fatigue (Fisk et al. 1994). La *Fatigue Scale for Motor and Cognitive function* mesure quant à elle la fatigue sur le plan physique et cognitif (Penner et al. 2009). Flachenecker et al. (2002) ont pu montrer que le FSS et le MFIS étaient les échelles les plus discriminantes. De plus, ces deux échelles représentent des mesures efficaces pour évaluer l'impact de la fatigue avec une précision et une fiabilité acceptable (Learmonth et al. 2013) même si le MFIS nécessite des mesures psychométriques complémentaires (Mills et al. 2010).

La fatigue mesurée par ces questionnaires est une fatigue subjective. Seulement, le concept de fatigue en général est complexe, hétérogène, multimodal et ne peut être résumé à une seule sensation. Parmi les différentes définitions de la fatigue, Kluger et al. (2013) ont proposé une taxonomie qui distingue la fatigue perçue de la fatigabilité. Selon Kluger et al. (2013), la fatigue perçue est une « sensation subjective de lassitude, un sens de l'effort augmenté, une inadéquation entre l'effort dépensé et la performance réelle, ou l'épuisement » et est mesurée avec les échelles auto-rapportées décrites précédemment. Cependant, il convient de noter que cette définition englobe à la fois la perception de l'effort ressentie pendant un exercice fatigant et la fatigue ressentie lors des activités réalisées les jours ou semaines précédentes (Enoka et Duchateau 2016). Afin de distinguer ces deux types de fatigue perçue, Enoka et al. (2021) ont récemment proposé une nouvelle taxonomie distinguant « l'état de fatigue » et la « fatigabilité perçue (subjective) ». Les mesures de l'état de fatigue font référence à l'évaluation instantanée de la fatigue à un moment précis, souvent mesurée à l'aide d'échelles visuelles analogiques, alors que la fatigabilité perçue est une estimation rétrospective de ses capacités des jours précédents (Enoka et al. 2021). Le troisième facteur majeur contribuant à la fatigue liée à la SEP est la fatigabilité.

2.2. Fatigabilité

Selon Kluger et al. (2013) et Enoka et Duchateau (2016), la fatigabilité est caractérisée par des changements objectifs de mesures physiologiques et/ou de performances lors d'une tâche fatigante. D'un point de vue neuromusculaire, cela pourrait se définir comme étant l'évolution progressive qui se produit dans le système nerveux central et/ou les muscles pendant l'exercice, entraînant une production de force inférieure à celle attendue pour une contraction volontaire ou une stimulation donnée (MacIntosh et Rassier, 2002). La fatigabilité était initialement considérée comme une incapacité du muscle à maintenir une force ou une puissance entraînant une diminution de la performance (Asmussen, 1979). Or, il a été montré qu'une perte de l'efficacité du système musculaire intervenait pendant l'exercice. La fatigabilité intervient donc avant l'arrêt de la tâche. La complexité de la fatigabilité s'explique par le fait que des défaillances peuvent intervenir à de nombreux sites de la chaîne de commande de production de force, depuis le cerveau jusqu'aux fibres musculaires (Figure 6). C'est en partie pour cette raison que l'on parle aussi de fatigue neuromusculaire lorsqu'on discute de la fatigabilité. De plus, ces adaptations neuromusculaires à la suite d'un exercice vont varier en fonction des caractéristiques de la tâche telles que l'intensité et la durée de l'exercice ou le mode de contraction (notion de « *task dependency* ») (Enoka et Stuart, 1992).

Dans la littérature physiologique, il est d'usage de diviser la fatigue neuromusculaire en deux parties avec comme limite la jonction neuromusculaire: la fatigue centrale et la fatigue périphérique.

2.2.1. Fatigue centrale

La fatigue centrale est définie comme étant une diminution de la capacité à activer totalement son muscle de manière volontaire (Gandevia et al., 1996). Elle comprend les processus en amont de la jonction neuromusculaire, c'est-à-dire i) l'activation de l'aire primaire du cortex moteur, ii) le cheminement de la commande nerveuse vers les motoneurons et iii) l'activation spinale des motoneurons (Figure 6). La fatigue centrale se décompose en deux parties : la fatigue supra-spinale qui correspond aux altérations au niveau du cortex moteur qui vont impacter la commande descendante vers les motoneurons α (Taylor, Todd et Gandevia, 2006) et la fatigue spinale qui fait référence à une diminution du nombre et de la fréquence de décharge des motoneurons α (Gandevia, 2001). Ces deux adaptations au niveau central sont responsables de la dégradation progressive de l'activation volontaire du muscle expliquée par le recrutement incomplet des unités motrices (UM) (i.e. recrutement spatial) et/ou la diminution de la fréquence de décharge des UMs (i.e. recrutement temporel) (Taylor et al. 2006a). La fatigue centrale pourrait aussi être la conséquence d'un mécanisme de protection agissant au niveau de la commande centrale dans le but de retarder la défaillance musculaire, i.e. la sagesse musculaire. Cette régulation, établie au niveau supra-spinal et spinal, serait principalement due aux afférences émanant du muscle (voir ci-dessous) (Enoka & Stuart 1992 ; Gandevia, 2001).

La fatigue centrale peut être investiguée selon la technique de la *twitch interpolation* (secousse surimposée) développée par Merton (1954) qui consiste à surimposer une stimulation électrique au niveau du nerf moteur du muscle considéré lors d'une contraction maximale volontaire (CMV) suivi d'une stimulation sur le muscle relâché. Cette technique permet de mesurer l'activation maximale volontaire. S'il n'y a pas d'augmentation de la force, l'activation du muscle est maximale. Par contre, la présence d'une augmentation de la force suite à la stimulation nous indique une activation volontaire incomplète, soulignant une défaillance du système nerveux dans le recrutement des unités motrices et/ou de la fréquence de décharges de celles-ci (Belanger et McComas 1981; Gandevia 2001). Il est d'usage d'observer une activation volontaire incomplète au repos chez les personnes sédentaires (Lattier et al. 2003), âgées (Rozand et al. 2020) ou encore dans certaines pathologies comme chez les PaSEPs (Mamoei et al. 2020). Au cours ou après un exercice fatiguant, il est aussi possible d'observer une

diminution de l'activation volontaire, qui révèle la présence d'une fatigue centrale sans qu'on puisse distinguer son origine entre l'étage supra-spinal et l'étage spinal. Pour investiguer la fatigue supra-spinale, la mesure de l'activation volontaire par l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne (*Transcranial Magnetic Stimulation, TMS*) est possible. Le principe reste le même que la technique de *twitch interpolation* sauf que la stimulation au repos est réalisée à l'aide d'une extrapolation à partir d'une régression linéaire entre la stimulation surimposée et la force volontaire à l'aide de différentes contractions sous-maximales (Millet et al. 2011). La diminution de l'activation corticale volontaire, illustrée par l'augmentation de la force surimposée, serait indicative d'une incapacité de la commande descendante émanant des voies corticales motrices à activer l'ensemble des unités motrices (Todd et al. 2016). Cette défaillance de la commande volontaire corticale suggèrerait une origine supra-spinale. Cependant, la fatigue au niveau spinal pourrait également contribuer à la diminution de l'activation corticale volontaire. L'investigation de l'activation volontaire en utilisant la TMS a été remis en question dernièrement. En effet, l'estimation de la force imposée serait invalide car la TMS produirait une activation insuffisante des motoneurones des muscles agonistes contrairement à l'activation des motoneurones des muscles antagonistes qui serait trop importante (Nuzzo et al. 2021).

2.2.1.1. Fatigue supra-spinale

La fatigue supra-spinale a été largement étudiée sous différentes modalités d'exercices (Taylor et al. 2006a) mais reste peu claire. L'exercice prolongé intervient dans la perturbation des facteurs biochimiques qui peut affecter l'excitabilité corticale. En effet, dans la revue de Meeusen et al. (2006b), il est exposé l'implication de neurotransmetteur comme la sérotonine, la dopamine ou encore noradrénaline dans le développement de la fatigue centrale. Plus précisément, l'augmentation de la quantité de sérotonine au sein du cerveau pourrait entraîner une diminution du recrutement des UMs (Newsholme 1987) même si peu d'évidences scientifiques existent. Contrairement à la sérotonine, la dopamine et la sérotonine ont un rôle dans la motivation, l'éveil sans que l'activation volontaire ne soit affectée. Bien qu'elle puisse augmenter au cours de l'exercice, une forte diminution du niveau des catécholamines a été observée à l'issue d'un exercice (Nybo et Secher 2004). La fatigue centrale serait donc influencée par l'équilibre entre les concentrations en sérotonine et dopamine/noradrénaline, permettant de maintenir la performance demandée ou non (Davis et Bailey 1997; Meeusen et Watson 2007). Certaines études se sont intéressées à d'autres neurotransmetteurs comme l'acide

gamma-aminobutyrique, l'acétylcholine, le glutamate ou encore l'adénosine et pourraient être potentiellement impliqués (Meeusen et Watson 2007).

Cependant, la majorité des études qui ont investigué le lien entre la fatigue et les neurotransmetteurs ont été principalement menées chez le rat, ce qui rend cette interprétation chez l'homme plus hasardeuse (Meeusen et al. 2006a; Taylor et al. 2016).

Lors d'un exercice fatigant, des perturbations au sein du muscle peuvent se manifester et activer les terminaisons nerveuses III et IV qui sont sensibles à différents changements physico-chimiques (Coudreuse et al. 2004). Ces afférences III et IV peuvent limiter l'activité corticale et notamment la commande descendante (Taylor et al. 2016). Lors de contractions isométriques des fléchisseurs de coude, une injection de solution hypertonique était utilisée dans le but de stimuler les afférences III et IV. L'excitabilité corticale était réduite avec l'utilisation de ce type d'injection, comparativement aux sessions placebo, soulignant l'implication de ces afférences au niveau supra-spinal (Martin et al. 2008b). Par ailleurs, sur des tâches plus globales comme le pédalage, lorsque les afférences musculaires étaient bloquées en utilisant des injections de fentanyl, l'excitabilité cortico-spinale était améliorée et l'activation volontaire restait inchangée ou moins diminuée comparativement à une condition contrôle (Sidhu et al. 2017; Sidhu et al. 2014). De plus, cette activation facilitée par le blocage des afférences musculaires était aussi présente pour les muscles non impliqués dans la tâche (Sidhu et al. 2014).

2.2.1.2. Fatigue spinale

Au niveau spinal, la fatigue centrale est sujette à diverses perturbations. En plus des influx nerveux excitateurs ou inhibiteurs provenant de l'étage supra-spinal, les motoneurones sont sous le contrôle de nombreuses régulations spinales influençant son seuil d'excitabilité (Pierrot-Deseilligny et Burke 2012). Tout d'abord, les afférences chargées d'informer la longueur et la variation de longueur du muscle (afférences Ia et II) grâce à l'activité des fuseaux neuromusculaires ont une fréquence de décharge progressivement diminuée lors d'une tâche fatigante, ce qui peut réduire l'excitabilité des motoneurones (Gandevia 2001). Les afférences Ib provenant des organes tendineux de Golgi renseignent sur la force développée par le muscle et auraient une action inhibitrice au niveau spinal. Cependant, il n'existe que peu d'évidences quant à leur implication dans la fatigabilité et certaines projections sont associées avec les afférences Ia, ce qui complique leur interprétation (Gandevia 2001). Les afférences III et IV sont les projections ayant le plus de poids dans la modification de l'excitabilité motoneuronale

(Gandevia 2001). En effet, la stimulation de ces afférences pourrait exciter ou inhiber le pool motoneuronal (Martin et al. 2006; Martin et al. 2008b), en prime de leurs actions concomitante à l'étage supra-spinal. Les cellules de Renshaw peuvent être impliquées dans la régulation de l'activité motoneuronale (i.e. inhibition récurrente) en étant elle-même contrôlées par les motoneurons ou les centres supra spinaux/périphériques (Boyas et Guevel 2011). Enfin, différents mécanismes peuvent agir sur l'activité spinale au niveau présynaptique (inhibition autogène des afférences Ia; dépression post-activation) et post-synaptique (inhibition réciproque) réduisant l'excitabilité du motoneurone (Zehr 2002).

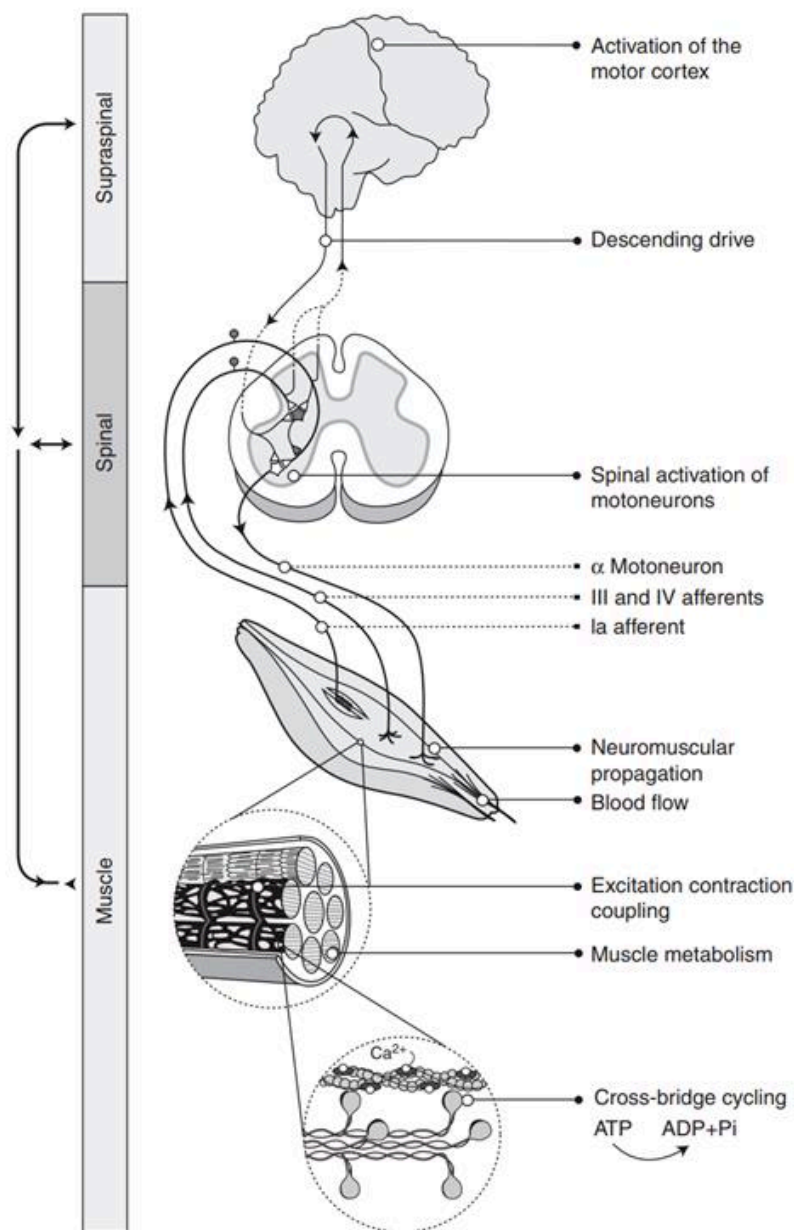


Figure 6 : Sites de la fatigue neuromusculaire. Issue de Hunter et al. (2016).

2.2.2. Fatigue périphérique

La fatigue périphérique est représentative des dysfonctionnements intervenant en aval de la jonction neuromusculaire, c'est-à-dire du bouton synaptique jusqu'aux ponts actomyosines. Cela comprend iv) la propagation neuromusculaire, v) le couplage excitation-contraction, vi) le métabolisme musculaire et vii) le flux sanguin (Figure 6).

2.2.2.1. Transmission/propagation

Tout d'abord, la transmission et la propagation neuromusculaire peuvent être affectées par la répétition de contractions (Boyas & Guevel, 2011). Les neurotransmetteurs responsables de la transmission du potentiel d'action ont été mis en cause dans la fatigue périphérique. En effet, la quantité d'acétylcholine libérée au sein de la fente synaptique risquerait d'être amoindrie lors d'une tâche fatigante (Sieck et Prakash 1995). De plus, la diminution de la sensibilité des récepteurs cholinergiques pourrait allonger le temps de transmission de potentiels d'actions (Sieck et Prakash 1995). La propagation du potentiel d'action est dépendante de l'excitabilité du sarcolemme. Les mouvements d'ions provoqués par les pompes sodiums (Na^+) potassium (K^+) vont provoquer la diffusion du potentiel d'action le long de la membrane (Fitts 1994). En situation de fatigue, une hyperpolarisation serait effective, causée par une libération extracellulaire de K^+ et une introduction d'ion Na^+ (Allen et al. 2008). De plus, les pompes Na^+/K^+ ATPase deviennent moins performantes dans la régulation de l'activité ionique membranaire causé par la baisse de l'activité de l'ATP (adénosine triphosphate). Cela pourrait prolonger cet état d'hyperpolarisation et empêcher la propagation des potentiels d'actions vers les tubules transverses (Boyas et Guevel 2011). L'analyse de la réponse électromyographique (EMG) à une secousse simple (Onde M) permet d'analyser les altérations de la transmission et de la propagation neuromusculaire via la neurostimulation (Desmedt 1958) sans pouvoir définir exactement le site défaillant (Figure 7). Récemment, Rodriguez-Falces et Place (2018) ont donné des recommandations précises sur l'utilisation de l'onde M, notamment sur l'analyse des aires plutôt que de l'amplitude, afin d'éviter toute interprétation faussée.

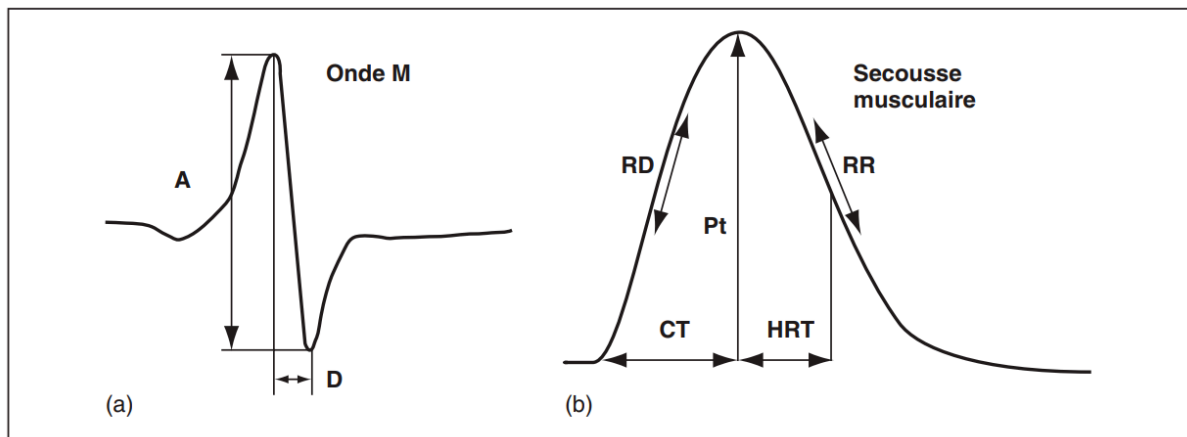


Figure 7 : Caractéristiques de l'onde M (a) et de la secousse musculaire (b). A correspond à l'amplitude pic à pic de l'onde M, D à la durée pic à pic, CT au temps de contraction, Pt au pic de force, HRT au temps de demi-relaxation ; RD à la vitesse maximale de contraction et RR à la vitesse maximale de relaxation. Issue de Lepers et al., 2004.

2.2.2.2. Couplage excitation contraction

Des phénomènes liés aux cinétiques de calcium (Ca^{2+}) peuvent également avoir une influence sur la fatigue périphérique. En effet, les ions Ca^{2+} ont un rôle important dans la diminution de capacité de production de force qui s'explique principalement par le déficit de libération/recapture du Ca^{2+} , ainsi que la moindre sensibilité de la troponine à cet ion (Rouillon & Candau, 2000). Avec l'exercice, la plupart des perturbations calciques sont liées à une accumulation de métabolites produite par la contraction musculaire (ions hydrogènes $[\text{H}^+]$, phosphate inorganique $[\text{Pi}]$, adénosine diphosphate $[\text{ADP}]$) qui vont agir sur la production de force de différentes manières (Allen et al. 2008; Boyas et Guevel 2011).

L'accumulation des ions H^+ aura pour principale conséquence de provoquer une acidose musculaire, c'est-à-dire une diminution du pH intracellulaire. Cette concentration en ions H^+ peut mener à une diminution de la sensibilité de la troponine au Ca^{2+} . Les ions H^+ se caractérisent par leur activité d'inhibition, que ce soit au niveau des myofibrilles ATPases diminuant la vitesse de contraction des fibres musculaires, des pompes du réticulum sarcoplasmique réduisant la recapture du Ca^{2+} ou encore les pompes Na^+/K^+ altérant la propagation neuromusculaire (Fitts 2016). *In fine*, la dégradation de la force, puissance ou des fonctions contractiles ont été observés de manière concomitante à cette acidose (Kent-Braun et al. 2012). Cependant, les effets des ions H^+ sur le couplage excitation-contraction animent de nombreux débats, notamment avec l'équipe de Westerblad qui considère que l'acidose n'est pas un facteur contribuant à la fatigue périphérique (Westerblad 2016). Plus précisément, ils estiment que les

perdes de forces ne sont pas toujours accompagnées de modifications du pH, que l'acidose ne peut être exclusivement la raison des pertes de forces observées et que les effets de l'acidose sont plutôt démontrés à faible température sur des fibres musculaires pelées, mais pas sur des fibres musculaires intactes ou même chez l'homme (Westerblad 2016). En parallèle, l'accumulation du Pi pourrait influencer la sensibilité des myofibrilles au Ca^{2+} d'une part et aussi s'associer avec le Ca^{2+} produisant du phosphate de Ca^{2+} , ce qui réduirait la quantité de Ca^{2+} libérée (Allen et al. 2008) (Figure 8). La quantité de Ca^{2+} recapturée serait aussi limitée par le Pi (Fitts 1994). Son action sur les ponts actine-myosine (moins de ponts et/ou de force par pont) pourrait réduire le pic de force isométrique, mais reste limitée en condition physiologique (Debold et al. 2016). Enfin, combiné à l'accumulation de H^+ et de Pi, le dihydrogène phosphate (H_2PO_4^-) pourrait participer à la réduction de la force en agissant sur la vitesse des cycles des ponts actine-myosine et donc *in fine* à la vitesse de contraction (Debold et al. 2016).

À travers l'hydrolyse de l'ATP au cours de l'exercice, la concentration intracellulaire d'ADP peut augmenter considérablement. L'accumulation d'ADP aura pour principal effet de se lier sur le site actif de la tête de myosine dédié à l'ATP (Debold 2012). Cette liaison aurait comme conséquence de diminuer la vitesse de contraction à de faible niveau d'ADP (Debold 2012). A de plus grandes quantités, des ponts actine-myosine vont se reformer, ce qui va augmenter le nombre de ponts et participer à l'augmentation de la production de force. Cependant, cela va prolonger le temps de liaison des différents ponts actine-myosine et impacter la vitesse de contraction (Debold 2012). Les effets sur la sensibilité du Ca^{2+} à la troponine sont néanmoins peu clairs.

La réponse mécanique à une stimulation électrique simple du muscle au repos (secousse musculaire) peut être utilisée pour observer les propriétés contractiles de celui-ci (Desmedt 1958). Cependant, l'utilisation de la secousse musculaire a été remis en question notamment due aux effets de potentiation et aux modifications des propriétés élastiques du muscle (Millet et al. 2011). Pour limiter cela, il est d'usage d'appliquer un doublet ou train de stimulations à basse (10-20 Hz) et haute fréquence (50 à 100 Hz) pour connaître de manière plus précise l'origine des perturbations au sein du couplage excitation-contraction et les propriétés contractiles. Lorsque ce ratio diminue, on évoque une fatigue dite de basse fréquence mais quand ce ratio augmente, on parle de fatigue dite de haute fréquence.

L'analyse de la fatigue basse fréquence permet d'inférer sur les phénomènes lié au couplage excitation-contraction (réduction du Ca^{2+} , et la sensibilité des myofibrilles au Ca^{2+}) alors que la fatigue haute fréquence renseigne sur les effets d'accumulation de K^+ dans le milieu extra-cellulaire (Millet et al. 2011) (Figure 8).

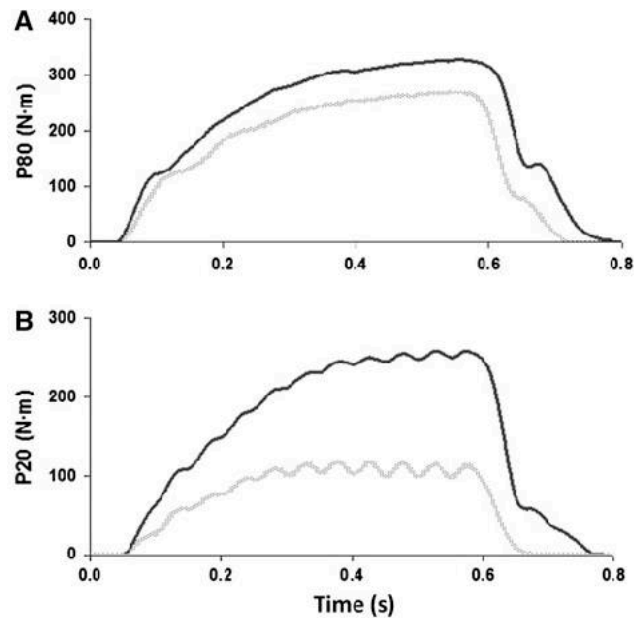


Figure 8 : Représentation de la fatigue basse fréquence utilisant une évaluation de force avant (tracé noir) et après (tracé gris) un exercice fatiguant. Issue de (Martin et al. 2005)

Les radicaux libres en oxygène (RLO) sont un des agents qui sont produit dans le muscle après un effort important. Une forte concentration de RLO crée des dommages cellulaires et accélère notamment le processus de vieillissement (Stefanatos et Sanz 2018). Le rôle de cette molécule dans la fatigue a été montré par différentes expériences où l'ajout d'antioxydants permettait d'améliorer les performances en cyclisme (McKenna et al. 2006; Medved et al. 2003). L'inhibition des pompes Na^+/K^+ par les RLO serait une des causes explicatives de son effet délétère sur l'excitabilité membranaire du sarcolemme, bien que cela n'ait pas été confirmé sur des fibres musculaires intactes (Debold 2015). Cependant, il a été démontré que la présence de RLO induisait une modification de la sensibilité au Ca^{2+} pouvant agir sur la production de force (Debold 2015).

2.2.2.3. ATP

Bien que l'ensemble des métabolites augmente au cours de l'exercice, les variations de l'ATP restent faibles, voire inexistantes (Allen et al. 2008; Cady et al. 1989). L'ATP est la source d'énergie principale des cellules dans l'organisme et est directement responsable de

l'interaction myofibrillaire (Fitts 2008). La formation des ponts et donc la production de force sera directement liée à la concentration en ATP (Fitts 1994). De plus, l'ATP est impliquée dans de nombreux mécanismes de régulation ioniques au sein de la fibre musculaire. En effet, les pompes Na^+/K^+ ainsi que les pompes du réticulum sarcoplasmique en charge de la recapture du Ca^{2+} vont être dépendantes de la disponibilité de l'ATP (Allen et al. 2008; Kent-Braun et al. 2012). Cependant, les réserves en ATP ne s'épuisent pas au-delà de 60% de ses réserves au cours d'un exercice volontaire ou de contractions évoquées par stimulations électriques (Fitts 1994; Soderlund et al. 1992). De plus, les concentrations d'ATP observées à l'issue d'un sprint maximale de 25 secondes réalisés sur ergocycle (Karatzaféri et al. 2001) seraient largement inférieures aux concentrations nécessaires pour produire une altération de la production de force (Cooke et al. 1988). De ce fait, les dysfonctionnements énoncés au niveau de l'excitabilité membranaire et des perturbations calciques semblent limités (Boyas et Guevel 2011).

2.2.2.4. Le flux sanguin

Le flux sanguin est nécessaire à l'exercice, que ce soit pour l'apport en substrats énergétiques, évacuer les métabolites ou bien même la chaleur. La contraction du muscle, en particulier lorsqu'elle est maintenue, pourrait comprimer certains vaisseaux et diminuer l'apport sanguin au muscle, induisant une diminution de l'apport en oxygène et augmenter la dépendance aux voies métaboliques anaérobies (Boyas et Guevel 2011). De plus, l'altération du flux sanguin est propice à l'accumulation de métabolites et les conséquences qui en découlent comme décrit précédemment (Boyas et Guevel 2011).

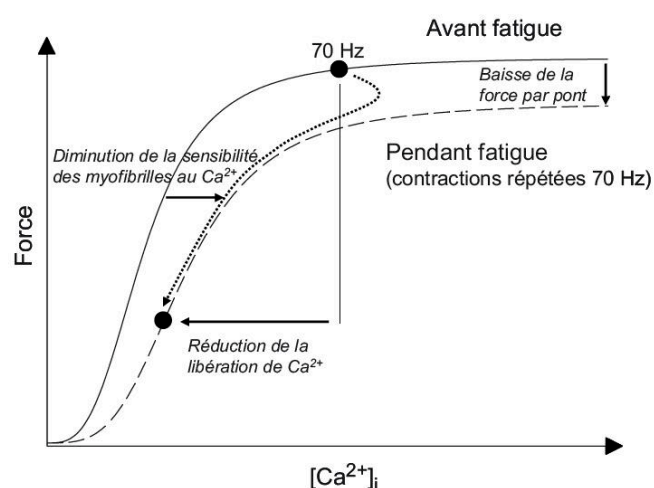


Figure 9 : Schéma de la relation entre la concentration en calcium $[\text{Ca}^{2+}]$ et la force produite par une fibre musculaire isolée de souris. La courbe en trait plein représente la relation lorsque la fibre est en condition de repos et la courbe en pointillé représente la relation la fibre en condition de fatigue. Issue de Place (2010).

2.3. Relation entre fatigue, handicap et fatigabilité chez les PaSEPs

Dans la précédente partie, nous avons pu détailler les différents processus pouvant intervenir dans la fatigue neuromusculaire (ou fatigabilité). La fatigabilité est plus importante chez les PaSEPs que chez les sujets sains (Zijdwind et al. 2016). Cependant, la compréhension des mécanismes sous-jacents de cette fatigabilité accentuée chez les PaSEPs est encore limitée, en partie pour des raisons méthodologiques. En effet, les études sur la fatigabilité chez les PaSEPs se sont majoritairement intéressées sur muscles du haut du corps (17/23) (Severijns et al. 2017). La praticité des expérimentations ainsi que l'inclusion d'un plus grand panel de PaSEPs (i.e. PaSEPs ayant des difficultés à se déplacer), facilitent l'investigation de la fatigabilité mais cela entrave la compréhension des adaptations aiguës à l'exercice lors d'activité impliquant plus de masses musculaires et des muscles utiles d'un point de vue fonctionnel (e.g. quadriceps). De plus, la majorité des études ont utilisé des protocoles de fatigabilité en condition isométrique (30/38), là encore pour des raisons de simplicité méthodologique (Severijns et al. 2017), mais cela limite la compréhension de la fatigabilité lors de tâches dynamiques. En résumé, que ce soit les muscles investigués ou les modes de contraction utilisés, la littérature sur la fatigabilité chez les PaSEPs paraît limitée en condition écologique comme lors de tâches de pédalage ou de marche qui emploient des groupes musculaires plus importants et des régimes de contractions dynamiques. D'un point de vue neurophysiologique, les revues sur la fatigabilité et ses sous-composantes chez les PaSEPs ont été réalisées en comparaison avec des sujets sains. Cependant, le lien entre la fatigabilité et le niveau de fatigue/handicap chez les PaSEPs n'a été que peu exploré.

L'objectif de cette revue était donc dans un premier temps, de comprendre le lien qu'il peut exister entre le niveau de fatigue/handicap et les déterminants neuromusculaires de la production de force au repos et à l'exercice chez les PaSEPs. Puis dans un second temps, d'examiner l'influence du niveau de fatigue/handicap sur les réponses corticospinales.



OPEN ACCESS

EDITED BY

Sander R. Hilberink,
Rotterdam University of Applied
Sciences, Netherlands

REVIEWED BY

Arthur Ribeiro De Abreu Chaves,
University of Ottawa, Canada
Nora E. Fritz,
Wayne State University, United States
Augustine Joshua Devasahayam,
University Health Network, Canada

*CORRESPONDENCE

Guillaume Y. Millet
Guillaume.millet@univ-st-etienne.fr

SPECIALTY SECTION

This article was submitted to
Neurorehabilitation,
a section of the journal
Frontiers in Neurology

RECEIVED 01 July 2022

ACCEPTED 23 September 2022

PUBLISHED 17 October 2022

CITATION

Royer N, Coates K, Aboodarda SJ,
Camdessanché J-P and Millet GY
(2022) How is neuromuscular
fatigability affected by perceived
fatigue and disability in people with
multiple sclerosis?
Front. Neurol. 13:983643.
doi: 10.3389/fneur.2022.983643

COPYRIGHT

© 2022 Royer, Coates, Aboodarda,
Camdessanché and Millet. This is an
open-access article distributed under
the terms of the [Creative Commons
Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use,
distribution or reproduction in other
forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright
owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is
cited, in accordance with accepted
academic practice. No use, distribution
or reproduction is permitted which
does not comply with these terms.

How is neuromuscular fatigability affected by perceived fatigue and disability in people with multiple sclerosis?

Nicolas Royer¹, Kyla Coates², Saied Jalal Aboodarda³,
Jean-Philippe Camdessanché⁴ and Guillaume Y. Millet^{1,5*}

¹Inter-University Laboratory of Human Movement Biology, University of Lyon, UJM-Saint-Etienne, Saint-Etienne, France, ²School of Exercise and Health Sciences, Faculty of Health and Social Development, University of British Columbia Okanagan Kelowna, Kelowna, BC, Canada, ³Faculty of Kinesiology, University of Calgary, Calgary, AB, Canada, ⁴Department of Neurology, University Hospital of Saint-Etienne, Saint-Etienne, France, ⁵Institut Universitaire de France (IUF), Paris, France

Whereas fatigue is recognized to be the main complaint of patients with multiple sclerosis (PwMS), its etiology, and particularly the role of resistance to fatigability and its interplay with disability level, remains unclear. The purposes of this review were to (i) clarify the relationship between fatigue/disability and neuromuscular performance in PwMS and (ii) review the corticospinal and muscular mechanisms of voluntary muscle contraction that are altered by multiple sclerosis, and how they may be influenced by disability level or fatigue. Neuromuscular function at rest and during exercise are more susceptible to impairment, due to deficits in voluntary activation, when the disability is greater. Fatigue level is related to resistance to fatigability but not to neuromuscular function at rest. Neurophysiological parameters related to signal transmission such as central motor conduction time, motor evoked potentials amplitude and latency are affected by disability and fatigue levels but their relative role in the impaired production of torque remain unclear. Nonetheless, cortical reorganization represents the most likely explanation for the heightened fatigability during exercise for highly fatigued and/or disabled PwMS. Further research is needed to decipher how the fatigue and disability could influence fatigability for an ecological task, especially at the corticospinal level.

KEYWORDS

fatigue, fatigability, disability, multiple sclerosis, muscle weakness, corticospinal responses

Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease involving demyelination degeneration in the central nervous system (CNS), typically in subcortical brain areas and their connections. However, in some cases of MS, cortical neuronal loss occurs only in the gray matter, without demyelination of cerebral white matter (1). Compromised action potential propagation and conduction velocity in people with MS (PwMS) results

functional disability that is worsened as demyelination and lesion load increase with disease progression (2). The level of MS-related disability is typically quantified by the expanded disability status scale (EDSS) (3), characterized by the impairment of different functional neurological systems (i.e., cerebral: cognitive ability and memory, pyramidal: motor function, etc.) and the ability to walk on a scale from 0 to 10. In the literature, it is generally considered that a low disability level (typical EDSS: <3) represents low impairment caused by the disease and preserved functional capacity (minimal handicap), whereas high disability (typical EDSS: >5) involves impaired functional capacity, including poor walking ability with a restrained walking perimeter and/or the patient requiring walking aids (4). There are three phenotypes defined for MS. Relapsing-remitting MS (RRMS) is the most common clinical course (85%) and is characterized by alternating periods of remission and recovery, while 15% never experience periods of recovery and are diagnosed with primary progressive MS (PPMS). The majority of people with RRMS eventually progress to a continually worsening condition called secondary progressive MS (SPMS) (5). Although disability in MS is heterogeneous and dependent on the location of demyelination or cortical lesions, the hallmark of the disease is motor dysfunction; including muscle weakness, spasticity, and motor fatigability (6).

Motor fatigability (simply called fatigability throughout this review) can be defined as a reduction in the capacity to produce maximal power output and/or maximal voluntary or evoked force after exercise (7–9). Though often overlooked compared to muscle weakness or confused with MS-related fatigue (see below), fatigability is a significant concern for people with MS, as a limited ability to sustain functional tasks is often reported (10, 11). For example, in the clinical setting, some patients report that walking can only be sustained for a limited amount of time before a rest is required to re-initiate movement again. Fatigability may occur independent of muscle weakness, as shown by Schwid et al. (12) who showed no correlation between baseline maximal voluntary torque output and fatigability induced by a 30-s isometric fatiguing task for both upper and lower limb muscles. It is assessed through objective neuromuscular and performance evaluations, whereby the underlying central (i.e., cortical and/or spinal circuitries) and peripheral (i.e., distal to the neuromuscular junction) mechanisms can be assessed (13, 14). Unfortunately, the majority of MS literature has failed to properly differentiate fatigability from the subjective sensation of fatigue experienced by PwMS, so much confusion exists about its etiology and its impact.

Not to be confused with fatigability, MS-related fatigue is one of the most common symptoms of MS. MS-related fatigue is reported by 45–78% of people across all clinical phenotypes, and is often described by PwMS as one of the most disabling symptoms experienced (15–18). MS-related

fatigue is defined as a “*subjective sensation of weariness, an increasing sense of effort, a mismatch between effort expended and actual performance, or exhaustion*” and is measured with self-report scales (19). MS-related fatigue can be differentiated from the fatigue experienced by healthy individuals as it is not substantially improved by sleep or rest, and can be aggravated by heat, and mental or physical exertion (15, 20, 21). Most of the documented studies that have measured MS-related fatigue have used questionnaires such as the Fatigue Severity Scale (FSS) (22) and the Modified Impact Fatigue Scale (MFIS) (15, 20, 23). Based on these subjective questionnaires, cut offs were created to distinguish fatigued vs. non-fatigued PwMS (4 for FSS; 38 for MFIS) (23). The FSS focuses heavily on physical expressions of fatigue (i.e., fatigability) while the MFIS encompasses physical, cognitive and psychosocial dimensions. Whereas motor fatigability may influence perceptions of fatigue, fatigue and fatigability are independent constructs, and it is unclear whether individuals with heightened MS-related fatigue universally experience heightened fatigability (24). Our group (25) speculated that a deteriorated resistance to fatigability could result in MS-related fatigue accumulation in response to daily life activities and subsequently reduce functional capacity, leading to the accumulation of fatigue over time. In an effort to avoid fatigue accumulation, PwMS may use energy conservation strategies, such as reducing their level of physical activity during the day, which could increase deconditioning and, in turn, exacerbate fatigability in a vicious circle (26, 27).

Over the last three decades, research has examined the relationship between fatigability and fatigue in PwMS (24). However, the majority of studies have explored fatigability in PwMS by testing small muscle groups (28). The lack of investigation into the relationship between fatigability induced by dynamic, large muscle-mass tasks (that are more representative of tasks of daily living and exercise) and perceptions of fatigue hinders our understanding of the relationship between MS-related fatigue and fatigability (28, 29). It is also possible that both fatigue and fatigability share a similar etiology and could both be related to disability level in PwMS. The severity of fatigability is indeed correlated to disability level among PwMS (30, 31), but fatigue severity and disability levels may (17, 32) or may not (33, 34) be related. However, it has been suggested that fatigue occurs in conjunction with pathological disease processes such that more severe fatigue is associated with the progression of disability over time (11, 35). Thus, a better understanding of how the mechanisms of fatigue and disability influence fatigability is warranted.

In the present review, we will examine the links between MS-related disability and fatigue and alterations to neuromuscular function that may explain muscle weakness and fatigability in PwMS. Most of the reviews on fatigue or fatigability in MS have focused on either methodology (28), the differences between PwMS and healthy individuals (36) or the pathophysiological mechanisms of fatigue (37, 38). Loy et al.

(24) recently conducted a meta-analysis on the relationship between fatigue and fatigability. However, they did not explore the mechanisms underpinning these symptoms or the potential interplay between them. The purposes of this review are to (i) clarify the relationship between fatigue/disability and neuromuscular performance in PwMS and (ii) review the corticospinal and muscular mechanisms of voluntary muscle contraction that are altered by MS, and how they may be further influenced by disability level or fatigue.

Muscle weakness and motor fatigability

The interplay of MS-related disability on muscle weakness and motor fatigability

Muscle weakness

Maximal voluntary contraction (MVC) torque is one of the main indicators of neuromuscular capacity commonly used to assess motor function in PwMS (28). Although muscle weakness in PwMS differs from individual to individual depending on disability level and the location of neurological impairment (6), numerous investigations have found a lower MVC torque in PwMS compared to healthy individuals for muscles such as the quadriceps (30, 39–41), hamstrings (41), tibialis anterior (30, 39–43), first dorsal interosseous (42, 44) and other hand muscles (31, 45). The majority of studies that found no difference between PwMS and healthy controls (46–49) assessed muscles of the hand, a muscle group less affected by the disease (12). Yet, we recently reported that PwMS of low disability level may also display similar muscle strength as healthy controls in bigger muscle groups such as the quadriceps (50). Asymmetry in muscle strength, VO_2 peak or cycling workload has been evident between the contralateral bilateral limbs (51). However, Proessl et al. (52) observed no association between leg strength asymmetry and fatigability induced by walking, perceived fatigue or RPE in PwMS. As the level of neurological impairment increases, muscle strength is more severely impacted. People with secondary progressive MS who generally have higher EDSS scores are weaker in both the upper and lower limbs than those with relapsing remitting multiple sclerosis (44) or with lower EDSS scores (30, 31).

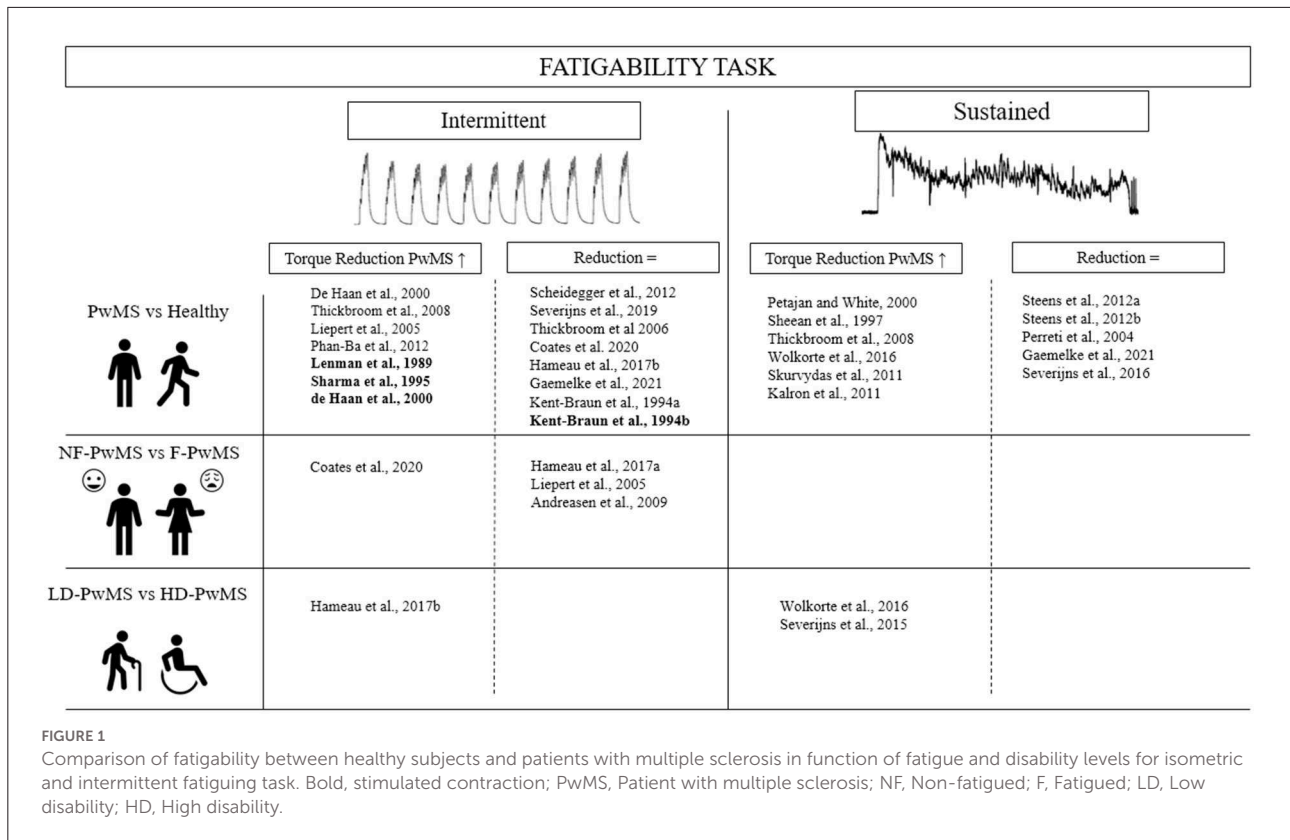
Since MS primarily affects the central nervous system (CNS), most researchers have attributed the reduced maximal torque observed in larger muscle groups to an impaired capacity to recruit motor units (36). The measurement of maximal voluntary activation (VA), using the interpolated twitch technique (53), quantifies the capacity to maximally activate motor units voluntarily, and is expressed as a percentage value (i.e., the ratio between a twitch superimposed to an MVC and a resting twitch). The studies that observed a lower MVC in PwMS also observed an impaired VA (39, 44, 54, 55). One

of the likely reasons for this result is a reduced maximal motor unit discharge rate (56). Axonal damage in upper (from the brain to the spinal cord) and lower motor neurons (from the spinal cord to the muscle) may contribute to compromised motor unit activation (57); however, the assessment of VA does not delineate where the impairment within the CNS occurs. PwMS with higher EDSS scores (2.8 vs. 2.0) exhibited slightly, but significantly, lower VA (96 vs. 99%) (58) and people with SPMS demonstrated a lower VA than patient with RRMS (85 vs. 93%) (44). Furthermore, the previously mentioned studies that did not observe differences in MVC or VA between PwMS and healthy individuals tested PwMS of low disability level (EDSS = 2.0–2.5) (47, 48, 50).

Although the bulk of the literature has focused on alterations within the CNS to explain muscle weakness in PwMS, a few studies have investigated the changes in muscle contractile properties that likely occur secondary to deconditioning. Sharma et al. (59) showed that peak twitch torque and compound muscle action potential (M-wave) induced by a single-pulse electrical stimulus, as well as tetanic force evoked by trains of stimuli on the tibialis anterior muscle were lower for PwMS (EDSS = 5.1) compared to healthy controls. However, this observation was not supported by other investigations in PwMS of lower disability level where peak twitch torque was similar between the two groups for hand muscles (48) (EDSS = 2.5) and knee extensors (50) (EDSS = 2.0 for fatigued; 1.8 for non-fatigued). The divergent findings are likely due to the level of deconditioning in the MS participants compared to the control participants. In line with this thought, Coates et al. (50) matched the activity level in PwMS and healthy individuals that may potentially explain the lack of difference between groups.

Motor fatigability

Contrary to muscle weakness, fatigability induced by exercise has not been found to be consistently different in PwMS compared to healthy controls. This could be partially related to the large variety of exercise tasks employed (Figure 1). The decline in torque output during exercise (i.e., one of the main indices of fatigability) has been found to be higher in PwMS after tasks such as 3-min isometric MVCs of the abductor pollicis brevis and flexor carpi radialis muscles (60), a 45-s isometric MVC of the abductor pollicis (46), and a 2-min isometric MVC of the first dorsal interosseous (44) compared to healthy controls. Yet, some studies found no differences in fatigability between PwMS and healthy controls, particularly after contractions of the first dorsal interosseous (43, 47, 49) or abductor digiti minimi muscles (61). A caveat to most aforementioned studies is that they used hand muscles to test fatigability. In fact, these tasks are not representative of activities of daily living such as locomotion, where larger muscle groups and multi-joint movements are employed (62). However,



small/distal muscles (e.g., of the hand) are affected later by the disease, allowing for people with higher disability levels to be included. In addition, because the exploration of the MS-related alterations in CNS mechanisms is more convenient in these muscles, they are often chosen for more fundamental studies. To circumvent this issue, some studies have compared exercise-induced fatigability in the lower limbs between PwMS and healthy controls. Skurvydas et al. (55) and Thickbroom et al. (42) observed significantly greater declines in torque output of PwMS when a 2-min MVC of the knee extensors and 15 s of intermittent dynamic contractions of the tibialis anterior were performed, respectively. Kalron et al. (63) similarly uncovered greater torque depression following 30 s MVCs of the knee extensors and flexors, as well as the ankle plantar flexors and dorsi-flexors in PwMS. Contrary to Skurvydas et al. (55), Gaemelke et al. (64) did not see heightened fatigability in PwMS following a 2-min MVC of the knee extensors, nor 40 maximal knee extensions. However, Gaemelke et al. (64) tested a cohort of PwMS of lower disability than the earlier study (EDSS = 2.4 vs. 3.5). Finally, greater fatigability in PwMS was not observed following 50 maximal isokinetic contractions of the knee extensors (41), nor after cycling to exhaustion (50). Functional tasks, such as the 6-min walk test, can be used to determine fatigability through the distance accomplished, or the change in walking speed from the beginning to the end of the

test. Using this test, a greater fatigability was observed for PwMS compared to healthy controls (62, 63).

The discrepant findings may first be explained by the level of disability of the PwMS tested, as patients with higher EDSS scores have demonstrated higher fatigability following exercise tasks (28). For instance, Wolkorte et al. (44) found that people with SPMS (EDSS = 5.0) displayed a greater decline in torque during a 120-s maximal sustained finger abduction compared to people with RRMS (EDSS = 2.6). Severijns et al. (31) examined the change in handgrip strength after a 30-s maximal sustained contraction between PwMS of different disability levels and demonstrated greater fatigability in individuals with higher levels of disability (EDSS > 6 vs. EDSS < 6). A moderate but significant correlation ($p = 0.35$) between EDSS and fatigability was also observed in that study (31). The effect of disability on fatigability is also present during large muscle group, dynamic tasks whereby Hameau et al. (30) showed higher fatigability in PwMS with higher (EDSS = 5.0) vs. lower (EDSS = 3.5) disability scores after 50 isokinetic contractions of the quadriceps. Heightened fatigability is more likely to be present in PwMS with higher disability due to deteriorated integrity of the corticospinal tract and reduced functional motor connectivity that impairs VA (44, 65).

Furthermore, PwMS consistently displayed greater reductions in VA than healthy controls after sustained isometric

contractions (45–124 s) of hand muscles (44, 46, 48, 55). Using functional magnetic resonance imaging to capture intracortical activity, it has been shown that PwMS have lower cortical activation during and following maximal fatiguing contractions, and unlike healthy individuals, they display an inability to increase cortical activity during the contraction, resulting in greater impairments in VA (47). PwMS also typically display higher compensatory activation of other brain regions compared to healthy controls during simple tasks (that are not necessarily intended to induce fatigability) such as 30-s of maximal finger-tapping (66–68). However, during or following fatiguing dynamic tasks, such as incremental cycling to exhaustion or 40 concentric contractions of the knee extensors, where fatigability was not heightened in the PwMS (mean EDSS: ~2.0–2.5), the reduction in VA was similarly not different between groups (50, 64). Dynamic tasks may also allow for more leeway for performance to be preserved (48). For example, although the absolute decline in knee extensor force was similar between PwMS and controls in a study by Hameau et al. (41), PwMS maintained a lower percent of their maximal torque through-out the 50 contractions, whereas the healthy controls produced a higher initial relative torque output that resulted in a sharper decline by the end of the contractions.

As central fatigue contributes to fatigability to a larger extent in PwMS, the exercise induced decline in muscle contractile function typically contributes less in PwMS compared to healthy individuals. Indeed, PwMS have demonstrated a lower reduction in force evoked by an electrical stimulus at rest (i.e., twitch force) following isometric contractions (45–124 s) of hand muscles (44, 46, 47) and in knee extensors (55). However, there has been some divergent findings (48). The previously mentioned dynamic exercise tasks that did not observe significantly greater central fatigability in the PwMS of low disability, consequently observed similar or greater peripheral fatigability in the PwMS (50, 64). The preservation of electrically evoked twitch forces in PwMS is due to a lower level of metabolic perturbation within the exercised muscles. Kent-Braun et al. (69) showed that decreases in PCr and increases in pH and Pi in response to intermittent isometric contractions of dorsiflexor muscles were lower in PwMS compared to healthy individuals. The lower level of peripheral disturbance is likely due to lower central motor activation (46, 48), thereby reducing metabolic demand within the muscle. In order to avoid the confounding effect of central limitations and further investigate the muscle contractile responses to exercise, four studies used tetanic stimulation to induce muscle fatigue in PwMS. These studies used different stimulation protocols: 180 × 240 ms at 50 Hz (total duration: 9 min) (59); 60 × 500 ms at 50 Hz (total duration: 90 s) at 30% of the MVC (39); 90 × 250 ms at 40 Hz (total duration: 3 min) at 20–50% of the MVC (70); and 180 × 240 ms at 50 Hz (total duration: 9 min) (71). All but one (71) of the studies found that force and the rate of force development declined to a greater extent in PwMS than healthy individuals during the electrically

stimulated exercise of the quadriceps or tibialis anterior muscles (39, 59, 70). In two of the four studies, the recovery time was also longer for PwMS (59, 70) while it was not significantly different in the other two (39, 71). Moreover, a greater decrease in peak twitch was associated with a greater increase in half-relaxation time in PwMS than in controls and was attributed to a more severe impairment in muscle excitation-contraction coupling processes (59). Contrary to voluntary activation during exercise, the intensity of muscle contraction induced by electrical stimulation does not attenuate during the time course of stimulation protocols. Thus, it could be hypothesized that PwMS experience a lower metabolic stress and consequently a lower metabolite accumulation during constant load electrical stimuli than healthy controls (59, 71). This suggests that lower peripheral fatigue in PwMS during voluntary exercise could be due to compromised voluntary neural drive to the exercised muscle that prevents the development of muscle fatigue, while deconditioning likely promotes heightened peripheral fatigability in PwMS when the muscle is artificially fatigued.

In summary, the muscle weakness experienced by PwMS is primarily due to disease-related compromised neural drive (44, 55, 58, 72). During exercise, PwMS patients tend to display heightened fatigability compared to controls when the contractions are sustained and/or when disability status is higher and motor function is more likely to be impaired (31, 44, 73). When heightened fatigability is present in a task, VA is also more greatly impaired (46, 47, 74). As a result, available studies suggest that a concomitant preservation of muscle contractile ability exists for the PwMS (44, 46–48, 55). Indeed, electrically stimulated exercise results in greater force impairment in PwMS, reinforcing the hypothesis that impaired central neural drive preserves muscle function in PwMS compared to the healthy population (36).

The interplay of MS-related fatigue on muscle weakness and motor fatigability

Muscle weakness

MVC torque has been found to be similar between PwMS experiencing higher vs. lower levels (i.e., sensation) of fatigue (highly fatigued = FSS score > 4 and/or MFIS score > 38 unless otherwise stated). This observation was consistent for both the upper (75, 76) and lower (30, 50, 58) limbs when EDSS was similar between groups. However, some studies found greater central contributions to muscle weakness in PwMS who experience fatigue. Andreasen et al. (58) showed that fatigued PwMS (FSS score >4) had a lower knee extensor VA than those who experienced less MS-related fatigue (FSS score <4), but this observation was not supported by Coates et al. (50) who did not observe differences in knee extensor strength or VA in PwMS with higher vs. lower levels of MS related fatigue. In addition,

the current literature suggests that the contributions of muscle contractile function to torque deficits in PwMS are not affected by the level of fatigue (50, 58).

Motor fatigability

Several theories have been formulated to explain the relationship between MS-related fatigue and fatigability (19, 77), but only a handful of studies have directly compared fatigability in PwMS experiencing higher vs. lower levels of fatigue for a similar level of disability (28, 30, 50). Andreasen et al. (58) found a similar decline in maximal quadriceps torque following short (4 s) isometric MVCs between fatigued and non-fatigued PwMS. Similarly, Hameau et al. (30) observed no difference between the two groups in quadriceps MVC torque decline after 50 maximal isokinetic contractions at 60°/s. However, following incremental cycling to task failure, the rate of decline in MVC torque was greater in fatigued PwMS compared to those with low levels of fatigue (50).

Similar to functional locomotor activity, cycling is a multi-joint task requiring repetitive activation of large muscle groups. During a functional task (i.e., the 6-min walk test), a higher perception of effort, along with an increase in self-reported fatigue, has been reported in PwMS compared to healthy controls (78, 79). Associated with higher perceived effort, the greater metabolic stress during dynamic exercise, such as cycling, may have resulted in greater decline in MVC torque observed in highly fatigued PwMS compared to the PwMS with low levels of perceived fatigue (80, 81). In line with this explanation, Taul-Madsen et al. (29) demonstrated that the rate of decline in maximal torque during dynamic contraction of lower limb muscles (i.e., 40 isokinetic knee extension contractions at 30°/s) was correlated to perceived fatigue severity, whereas a sustained isometric contraction was not. The incongruity in the current literature regarding the effect of MS-related fatigue on different measures of fatigability has also been highlighted in a meta-analysis by Loy et al. (24) who found a moderate relationship ($r = 0.31$) between the level of fatigue and fatigability in PwMS. This meta-analysis stated that the heterogeneity of included studies in terms of (i) applied exercise tasks and measures of fatigability (e.g., dynamic vs. isometric contractions for different durations of the exercises) (Figure 1), and (ii) the contribution of other confounding factors such as age, EDSS, MS phenotypes, and sex made it difficult to derive any conclusion about the relationship between MS-related fatigue and various indices of fatigability (e.g., declined MVC, VA, twitch force, time to task failure, etc.). Thus, further studies are required to properly understand the underpinning mechanisms that contribute to fatigability in PwMS with differing levels of fatigue. For example, the analysis of muscle electromyography and peripheral nerve stimulation during cycling at a similar relative intensity between fatigued and non-fatigued PwMS could allow us to understand how the

neuromuscular system responds to the task being performed. This type of protocol has recently been used with cancer patients (82).

In the studies that investigated the central and peripheral contributions to fatigability, VA demonstrated similar rates of decline between high- vs. low-fatigued PwMS following an incremental cycling to exhaustion (50) and repetitive isometric MVCs (58), although more variability in VA was observed in the high-fatigue group during cycling (50). For peripheral fatigability, the decrease of potentiated twitch force was comparable in both groups when eight 4-s MVCs followed by a 15-s sustained isometric MVC of the quadriceps were performed (58). On the contrary, Coates et al. (50) found a greater reduction of knee extensors potentiated twitch force at exhaustion following dynamic whole-body exercise involving large muscle mass (i.e., cycling), suggesting that fatigued PwMS may show heightened peripheral fatigability during whole-body dynamic exercise. The authors attributed the result to the greater deconditioning in fatigued PwMS compared to the PwMS with low levels of fatigue.

To conclude, MVC torque and its associated central and peripheral neuromuscular determinants recorded at rest appear to be similar between fatigued and non-fatigued PwMS (30, 58, 72, 75). However, fatigability induced by dynamic exercise using larger muscle mass may be heightened in the more severely fatigued PwMS (30, 50). Due to the limited number of available studies, it is not possible to definitively explain the mechanisms underlying fatigability between fatigue and non-fatigued PwMS. However, it is possible that the study of corticospinal excitability may elucidate potential mechanisms that similarly underlie fatigability and MS-related fatigue in MS.

Corticospinal responses

The interplay of MS disability on corticospinal responses

At rest

As the corticospinal tract represents the primary pathway controlling voluntary movement, impairment in the integrity of this pathway could have important implications for impaired muscle force and functional capacity in PwMS (83, 84). In fact, lower MVC and reduced walking ability were correlated with brain corticospinal tract pathology among PwMS (85). One of the techniques to assess the integrity of the corticospinal pathway is transcranial magnetic stimulation (TMS). It can identify abnormalities in action potential transmission and excitatory and inhibitory processes within the CNS (86). This technique may characterize motor dysfunction beyond what is possible with traditional neuroimaging techniques such as magnetic resonance imaging (87–89). With this approach, an increase or decrease in the amplitude of the TMS-evoked

short-latency excitatory response observed in the muscle electromyography, called the motor evoked potential (MEP), can be interpreted as a modulation of corticospinal excitability or a change in neuronal conduction (87, 90). A reduction in corticospinal excitability necessitates a higher cortical motor drive to maintain central activation. If excitability is reduced to an extent that it cannot be overcome with increased motor cortical input then motoneuron activation and force could be impaired (91). However, it should be noted that the mechanisms contributing to the modulation of MEP responses (e.g., the size of MEP amplitude, area, and silent period) are complex, and their relationship with voluntary activation and force production capacity is not fully understood (92).

The majority of studies have found smaller MEP amplitudes in PwMS compared to healthy controls in hand muscles (43, 76, 87, 93–100), and in the tibialis anterior (96, 101–103). Although in certain cases, MEP amplitude was the same as healthy controls (42, 46, 75, 104–106). Recently, lower MEP amplitudes and higher resting motor thresholds, were found for the weaker hand compared to stronger one among a large cohort of PwMS ($N = 110$). These differences were greater with higher disability level. Moreover, these impairments of the CNS were correlated to motor outcomes such as walking speed or dexterity (107). Smaller MEP amplitudes is often consistent with the slower conduction velocities that are associated with demyelination, as the more variable cortical input to the motoneuron pool leads to smaller MEP amplitudes and longer MEP durations (86, 107, 108). Smaller MEP amplitudes have been consistently associated with higher EDSS scores (87, 103, 109, 110), and more progressed disease subtypes (97, 99). Specifically, MEP amplitude is affected by pyramidal tract impairment, whereby PwMS with motor dysfunction display smaller MEP amplitudes than those with no impairment (100). Therefore, discrepancies in the literature may be due to the level of pyramidal tract impairment. Nonetheless, Kale et al. (87) found that 67% of PwMS with no pyramidal tract impairment also displayed smaller MEP amplitudes than healthy controls, potentially indicating that MEP amplitude may be able to detect subclinical pathologies (Table 1).

The assessment of the central motor conduction time (CMCT) and MEP latency (the duration between the stimulus and the onset of the MEP response) can be used to test the integrity of the central motor pathway in PwMS (86). The importance of these measurements resides in the fact that impairment in conduction velocity through the primary motor pathway has the potential to impact force production capacity (86). The CMCT is calculated by subtracting the latency of motor responses elicited by nerve stimulation at the level of the peripheral motoneuron from the latency elicited by magnetic stimulation at the motor cortex (122). PwMS have shown prolonged CMCT (46, 47, 97, 102, 116, 118) and a longer MEP latency compared to healthy controls (42, 76, 97, 99, 100, 102, 106, 109, 120). In addition, MEP latency was prolonged in

PwMS with higher neurological impairments (87, 97), and more progressed disease subtypes (99). CMCT was also prolonged in PwMS with higher EDSS scores (5–9.5) compared to those with lower disability (0–4.5) (119, 121), and in People with secondary progressive MS compared to people with RRMS who had lower EDSS scores (97, 103, 114). Kandler et al. (88) highlighted that increased CMCT is more representative of pyramidal tract dysfunction than overall EDSS score as CMCT was correlated with motor disability but not EDSS score. CMCT is a measure of conduction velocity through the pyramidal tract, but the EDSS score is associated with both the pyramidal and non-pyramidal tract function (116).

During a muscle contraction, the MEP is followed by a period of muscle electromyography silence called the silent period (SP), which is reflective of corticospinal inhibition. The first 150 ms of the total SP duration is thought to be mediated by spinal responses, especially due to muscle spindle discharge, inhibition from Golgi tendon organ, activation of Renshaw cells (123) and activation of other inhibitory interneurons (124), and could contribute to the later part of the SP duration (125). The SP duration is also determined by altered activation of type B gamma-aminobutyric acid (GABA_B) receptors (123–128). Moreover, it seems that the cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop could be involved in the SP modulation. Indirect and hyperdirect pathways could produce inhibitory projection to the thalamus and lead to the inactivation of the motor cortex (124). A perturbation in inhibitory circuitries at supraspinal or spinal levels could modulate the responsiveness of corticospinal network and potentially affect force production (129). Some studies reported a similar duration of SP between PwMS and healthy participants (43, 50, 113, 115), while other studies found a longer (100, 102), or shorter (130) SPs in PwMS. Longer SP was also displayed for the weaker hand compared to the stronger hand for PwMS, and this SP elongation was amplified with greater disability level (107). Vucic et al. (103) observed shorter SP durations in patients with SPMS compared to patient with RRMS, and Caramia et al. (104) found “relapsing” patient with RRMS to have reduced SP durations than healthy controls. The authors suggested that corticospinal hyper-excitability could occur due to an imbalance between glutamate and GABA that has been observed in the presence of acute neuronal damage (103, 104). On the other hand, upper limb motor dysfunction was associated with longer SP durations observed during remission in patient with RRMS, possibly because damaged interneuronal circuits could interfere with GABAergic activity and alter intracortical inhibition (100).

In addition to the single-pulse TMS measurements of MEP and SP, the paired-pulse TMS paradigm allows for further exploration of intracortical inhibitory and facilitatory processes within the brain (122). Whereas the duration of the SP could be mediated by GABA_A and GABA_B receptors (126, 127), paired-pulse TMS with brief interstimulus intervals (e.g., 1–3 ms) can be used to quantify short-interval intracortical inhibition

TABLE 1 Differences in TMS parameters between healthy controls and patients with multiple sclerosis in function of fatigue and disability level.

| Author | SUB GROUPS | Perceived Fatigue | EDSS | MS Type | Exercise | Target muscle(s) | Neuromuscular outcomes |
|----------------------|---------------------------------|---|--------------------------------------|---------------------------------|--|-----------------------------|--|
| Liepert et al. (75) | MS-F: 8 MS-NF: 8 HS: 6 | MS-F FSS: 5.3 ± 0.4 (4.9-6.1) MS-NF FSS: 1.1 ± 0.2 | MS-F: 3.1 ± 0.93 MS-NF: 2.9 ± 0.9 | RRMS | Repeated contraction at 50% MVC until 50% MVC | SFD (Hand muscle) | ↓ MEP-AMP MS-F=MS-NF=HS ↑ SICI MS-F>MS-NF |
| Perretti et al. (76) | MS-F: 32 MS-NF: 9 HS: 13 | MS-F FSS: 51.6 ± 8.5 MS-NF FSS: 25.1 ± 11.8 HS FSS: 24.9 ± 6.4 | MS-F: 3.4 ± 1.0 MS-NF: 2.3 ± 0.5 | RRMS | Repeated contraction (30 s) at 50% MVC until 50% MVC | Thenar muscle (Hand muscle) | ↓ MEP-AMP HS ↑ MEP-AMP MS-F=MS-NF |
| Russo et al. (111) | MS-F: 12 MS-NF: 12 HS: 10 | MS-F FSS: 50.0 ± 7.0 MS-NF FSS: 20.0 ± 11.0 | MS-F: 2.0 ± 1.0 MS-NF: 2.0 ± 1.0 | RRMS | Repeated contractions during 5 min | Thumb muscle (Hand muscle) | ↓ MEP-AMP MS-F ↑ HS ↑ MEP PMF HS = MS-NF ↔ MEP PMF MS-F |
| Colombo et al. (112) | MS-F: 15 MS - NF: 15 | MS-F FSS: 4.4 MS-NF FSS: 1.5 | MS-F: 1.5 MS-NF: 1.5 | RRMS | NONE | APB & AH (Hand muscle) | CMCT MS-F = MS-NF |
| Chalah et al. (113) | MS-F: 21 MS-NF: 17 | MS-F FSS: 5.4 ± 1.0 MS-F MFIS: 32.8 ± 6.6 | MS-F: 6.5 MS-NF: 6.0 | RRMS: 6 PPMS: 16 SPMS: 16 | NONE | FDI (Hand muscle) | SICI MS-F > MS-NF ICF MS-F = MS-NF SP MS-F = MS-NF |
| Coates et al., (50) | MS-F: 13 MS-NF: 13 HS:13 | MS-F FSS: 5.4 ± 1.0 MS-F MFIS: 47.8 ± 10.5 MS-NF FSS: 2.5 ± 1.2 MS-NF MFIS: 21.6 ± 11.1 HS FSS: 1.8 ± 0.4 HS MFIS: 11.1 ± 10.7 | MS-F: 2.0 ± 1.2 MS-NF: 1.8 ± 1.0 | RRMS | Cycling beginning at a power output of 0.3 W/kg body mass and increasing 0.3 W/kg for stages 1-5 and 0.4 W/kg for further stages until volitional exhaustion | Lower limbs | ↓ MVC MS-F > MS-NF VA MS-F = MS-NF ↓ PT MS-F > MS-NF ↔ MEP-AMP MS-F = MS-NF ↔ SP MS-F = MS-NF |
| Morgante et al. (95) | MS-F: 16 MS-NF: 17 HS: 12 | MS-F FSS: 4.9 ± 0.8 MS-NF FSS: 2.2 ± 0.9 | MS-F: 1.8 ± 0.6 MS-NF: 1.6 ± 0.6 | RRMS | 30 Reaction times | APB (Hand muscle) | RMT MS-F = MS-NF = HS AMT MS-F = MS-NF = HS CMCT MS-F & MS-NF > HS SICI MS-F = MS-NF = HS ICF MS-F = MS-NF = HS ↑ MEP-AMP HS & MS-NF > MS-F |

(Continued)

TABLE 1 (Continued)

| Author | SUB GROUPS | Perceived Fatigue | EDSS | MS Type | Exercise | Target muscle(s) | Neuromuscular outcomes |
|---------------------------|---------------------------------|--|----------------------------------|----------------------------|--|---|---|
| Vucic et al. (103) | MID: 25 MOD: 15 HS: 66 | MID MFIS: 39.8 ± 3.6 MOD MFIS: 50.8 ± 3.3 | MID: 1.6 ± 0.2 MOD: 5.9 ± 0.3 | SPMS: 15 RRMS: 25 | NONE | APB (Hand muscle) | SICI MOD > MID & HS MEP MOD > MID & HS ICF MOD > MID & HS RMT MOD > MID & HS CMCT MOD > MID > HS SP MOD = MID = HS |
| Tataroglu et al. (102) | MID: 37 MOD: 21 HS: 31 | NA | MID: 1.7 ± 1.2 MOD: 4.5 ± 1.9 | SPMS: 21 RRMS: 37 | NONE | TA (Lower limbs) | MEP-AMP MOD & MID < HS CMCT MOD & MID > HS SP MOD & MID > HS |
| Conte et al. (97) | MID: 16 MOD: 14 HS: 17 | NA | MID: 2.0 MOD: 6.0 | RRMS: 16 SPMS: 14 HS | NONE | FDI (Hand muscle) | RMT MOD > MID & HS CMCT MOD > MID > HS MEP-AMP MOD < MID & HS SICI MOD > MID & HS |
| Facchetti et al. (114) | MID: 40 MOD: 13 HS: 20 | NA | MID: 1.6 ± 1.1 MOD: 5.1 ± 1.3 | RRMS: 40 SPMS: 13 | NONE | TA (Lower limbs) ADM (Hand muscle) | CMCT MOD > MID > HS MEP-AMP MOD < MID |
| Petajan and White (60) | MS-NM: 16 MS-W: 16 HS: 10 | NA | NA | NA | 3-min hand-grip MVC | APB;FCR (Hand muscle) | CMCT MS-W = MS-NW = HS POST: ↑ CMCT MS-W & MS-NW > HS ↑ MEP MS-NM & HS > MS-W |
| Thickbroom et al. (42) | MS: 10 HS: 13 | NA | MS: 2.0 ± 1.2 | NA | 5 series of intermittent tap with the foot (15-45s) | TA | MEP LAT MS > HS ↔ MEP-AMP MS = HS before exercise ↑ MEP-AMP MS > HS after |
| Thickbroom et al. (43) | MS: 23 HS: 15 | MS-MFIS: 35.2 ± 17.2 | MS: 2.3 ± 0.9 | NA | 120 isometric contractions (7-3s) at 40% of MVC | FDI (Hand muscle) | PRE: MEP-AMP MS < HS SP MS = HS DURING: ↑ MEP-AMP MS > HS ↑ SP MS > HS POST: ↓ MEP-AMP MS > HS |
| White et al. (115) | MS: 11 HS: 11 | MS-FIS: 61.0 ± 39.1 HS-FIS: 10.0 ± 9.2 | MS: 1.9 | NA | 3-min MVC | APB (Hand muscle) | ↔ MEP-LAT MS = HS ↔ CMCT MS = HS ↔ SP MS = HS |

(Continued)

TABLE 1 (Continued)

| Author | SUB GROUPS | Perceived Fatigue | EDSS | MS Type | Exercise | Target muscle(s) | Neuromuscular outcomes |
|------------------------|-------------------|--------------------------------|--|--|--|--|---|
| Sahota et al. (116) | MS: 30 HS: 30 | NA | NA | RRMS SPMS | NONE | APB (Hand muscle) TA (lower limb) | CMCT MS > HS TA: MEP-AMP MS > HS APB: MEP-AMP MS = HS |
| Steens et al. (47) | MS: 20 HS: 20 | MS: 5.3 ± 0.9 HS: 2.9 ± 0.6 | MS: 2.5 | RRMS | MVC isometric contraction during 124-s | FDI (Hand muscle) | CMCT MS > HS |
| Sheean et al. (46) | MS: 21 HS: 19 | MS: 5.9 ± 0.9 | MS: 5.4 ± 1.9 | RRMS: 13 SPMS: 5 SPMS: 3 | 45-s isometric MVC | APB (Hand muscle) | RMT MS = HS CMCT MS > HS MEP-AMP MS > HS MEP LAT MS > HS ICF MS = HS POST: CMCT MS = HS MEP-AMP MS = HS |
| Di Sapio et al. (117) | MS: 28 HS: 28 | NA | MS: 2.2 | CIS: 2 RRMS: 17 SPMS: 2 PPMS: 3 | NONE | Vastus medialis TA FHB | CMCT MS > HS MEP AREA MS < HS |
| Kale et al. (87) | MS: 131 HS: 53 | NA | 3 group: 0-2 2-4 >4 | RRMS: 73 SPMS: 43 PPMS: 15 | NONE | APB (Hand muscle) | MCT MS > HS MEP -AT MS > HS MEP-AMP MS < HS |
| Mills and Murray (118) | MS: 8 HS: 15 | NA | NA | RRMS: 8 | NONE | Forearm flexor muscles | MCT SA MS = HS MCT MCS MS > HS |
| Lenzi et al. (106) | MS: 18 HS: 18 | NA | MS: 1.5 | RRMS: 18 | NONE | FDI (Hand muscle) | RMT MS = HS MEP-AMP MS = HS MEP-LAT MS > HS CMCT MS > HS |
| Schmierer et al. (119) | MS: 118 HS: 35 | NA | EDSS: 4.9 | RRMS: 96 PPMS: 19 SPMS: 3 | NONE | FDI (Hand muscle) TA | FDI: MTH MS = HS FDI: CML MS > HS TA: CML MS > HS |
| Caramia et al. (104) | MS: 79 HS: 20 | NA | REL-MS: 2.3 ± 0.7 REM-MS: 0.9 ± 0.8 | RRMS: 79 | NONE | Hand muscle | RMT REL-MS > REM-MS & HS SICI REL-MS = REM-MS & HS SP REL-MS < REM-MS & HS MEP-AMP REL-MS = REM-MS = HS |

(Continued)

TABLE 1 (Continued)

| Author | SUB GROUPS | Perceived Fatigue | EDSS | MS Type | Exercise | Target muscle(s) | Neuromuscular outcomes |
|-----------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------|---------------------|--|--------------------------------------|---|
| Schubert et al. (96) | MS: 11 HS: 10 | FSS: 3.4-6.2 | MS: 1.5-5 | RRMS: 11 | Walking (7-15min) | FHB (Hand muscle) | PRE: TA&FHB MEP MS < HS POST: TA&FHB MEP ↔ MS-HS |
| Gagliardo et al. (101) | MS-D: 17 MS-ND: 15 HS: 20 | NA | ND: 0-1.5 D: 2-3.5 | RRMS: 32 | NONE | TA | TA&FHB CMCT ↔ MS-HS AMT MS-D > MS-ND RMT MS-D > MS-ND & MS-ND > HS MEP-AMP S-D > MS-ND & MS-ND > HS CMCT MS-D > MS-ND |
| Sahota et al. (116) | MS: 30 HS: 30 | NA | NA | RRMS: 30 | NONE | APB (Hand muscle) TA (lower limb) | RMT MS > HS CMCT MS > HS MEP-AMP MS < HS |
| Zeller et al. (105) | MS: 22 HS: 22 | NA | MS: 2.5 | RRMS: 22 | NONE | APB (Hand muscle) | MEP-AMP MS < HS |
| Bridoux et al. (98) | MS: 12 HS: 12 | MS: 4.6 ± 0.4 HS: 2.1 ± 0.3 | MS: 2.5 ± 1.4 | RRMS: 11 SPMS: 1 | 6-min isometric at 25% of MVC | APB (Hand muscle) | PRE: MEP-AMP MS < HS POST: ↓ MEP-AMP MS & HS |
| Neva et al. (109) | MS: 26 HS: 11 | NA | MS: 2.0 | RRMS: 26 | NONE | ECR (Hand muscle) | MEP DURATION MS > HS SP onset MS > HS RMT MS > HS MEP-LAT MS > HS |
| Mordillo-Mateos et al. (94) | MS: 17 HS: 16 | MS: 4.7 ± 1.7 HS: 2.9 ± 0.9 | MS: 5.1 ± 1.9 | RRMS: 9 SPMS: 8 | 2-min hand-grip MVC | FDI (Hand muscle) | PRE: MEP-AMP MS < HS RMT MS > HS CMCT MS > HS POST: ↓ MEP-AMP HS |
| Bassi et al. (93) | MS: 18 HS: 18 | MS: 2.1 | MS: 1.0 | RRMS: 18 | 30 blocks of 20 abductions of index finger | FDI (Hand muscle) | PRE: AMT MS = HS RMT MS > HS SICI MS < HS ICF MS = HS POST: ↑ MEP-AMP MS < HS ICF & RMT MS = HS ↓ SICI MS < HS |
| Cabib et al. (120) | MS: 20 HS: 13 | NA | MS: 2.0 | RRMS: 20 | NONE | Wrist extensor | MEP-LAT MS > HS |
| Mohy et al. (121) | MS: 26 HS: 26 | NA | NA | RRMS: 17 SPMS: 9 | NONE | APB (Hand muscle) TA (lower limb) | APB: CMCT & MEP-AMP MS > HS TA: CMCT MS > HS & MEP-AMP MS < HS |

(Continued)

TABLE 1 (Continued)

| Author | SUB GROUPS | Perceived Fatigue | EDSS | MS Type | Exercise | Target muscle(s) | Neuromuscular outcomes |
|---------------------|------------------|-------------------|--|--------------------------------|----------|-------------------|---|
| Nantes et al. (99) | MS: 36 HS: 18 | NA | RRMS: 2.1 ± 0.3 PPMS & SPMS: 4.2 ± 0.3 | RRMS: 22 SPMS: 8 PPMS: 6 | NONE | FDI (Hand muscle) | MEP-LAT PPMS > RRMS & HS SICI SPMS < HS, RRMS & PPMS MEP-AMP SPMS < HS & RRMS ICF SPMS = HS = RRMS |
| Nantes et al. (100) | MS: 43 HS: 29 | NA | RRMS-I: 1.3 RRMS-P: 3.0 | RRMS: 43 | NONE | FDI (Hand muscle) | RMT RRMS-I = RRMS-P = HS SICI RRMS-I = RRMS-P = HS MEP-AMP HS & RRMS-P > RRMS-I MEP-LAT HS & RRMS-P > RRMS-I |

MS-F, Fatigued Multiple Sclerosis patients; MS-NF, Non-Fatigued Multiple Sclerosis patients; HS, Healthy subjects; PF, Primary fatigue; SF, Secondary fatigue; FSS, Fatigue Severity Score; EDSS, Neurological disability score; RRMS, Relapsing-remitting Multiple sclerosis; SPMS, Secondary progressive multiple sclerosis; PPMS, Primary Progressive Multiple Sclerosis; MID, Mild disability; MOD, Moderate disability; SEV, Severe disability; MS-NM, Normal Multiple Sclerosis Patient; MS-W, Multiple Sclerosis patients with weakness; MYG, Maximal voluntary contraction; MEP, Motor evoked potentials; MEP-AMP, MEP Amplitude; MEP-LAT, MEP latency; SICI, Short intra-cortical inhibition; PMF, Pre-movement facilitation; AMT, Active motor threshold; APB, abductor pollicis brevis; AH, Abductor Hallucis; FDI, First dorsal interosseus; ADM, abductor digiti minimi; ECR, Extensor carpi radialis; TA, Tibialis anterior; FHB, Flexor hallucis brevis; SFD, Superficial Flexor Digitorum; MCT SA, Mean conduction time spinal cord to axilla; MCT MCS, Mean conduction time motor cortex to spinal cord; CML, Central motor latency; RRMS-I, RRMS with impaired dexterity function; RRMS-P, RRMS with preserved dexterity function; CMCT, Central motor conduction time; ICF, Intracortical Facilitation; SP, Silent Period; RMT, Resting motor threshold; REL-MS, Patient with multiple sclerosis in relapsing phase; REM-MS, Patient with multiple sclerosis in remitting phase. †, Increase; ↓, Decrease; →, No changes.

(SICI) mediated by the activity of GABA_A receptors (131, 132). Increasing the interstimulus interval to ~10 ms increases the MEP amplitude which further characterizes intracortical facilitation (ICF) (133). The activation of inhibitory and facilitatory interneurons mediating SICI and ICF, are thought to provide direct and indirect inputs into the corticospinal tract and play an important role in the regulation and fine-tuning of motor control (99, 109). The SICI measured on the superficial flexor digitorum and first dorsal interosseous was lower in PwMS than healthy participants (75, 93, 97, 104) but was the same in the first dorsal interosseous and abductor pollicis brevis muscles (95, 99, 100). For ICF, no differences were observed between healthy participants and PwMS (75, 95, 97, 104). However, People with secondary progressive MS (EDSS = 5.9–6.0) displayed a greater ICF and a lower SICI (i.e., greater cortical hyper-excitability) than people with relapsing-remitting MS (EDSS = 1.6–2.0) (97, 99, 103), and negative correlations (i.e., $r = -0.71$, Vucic et al. (103)) have also been found between SICI and EDSS score (97). As with SP, it is possible that intracortical inhibition is altered under acute disease related processes such as local inflammation or glutamate-mediated excitotoxicity, as reduced SICI was also present in people with relapsing remitting MS during relapse as compared to the remission phase (104, 134). This may also represent a compensatory neuro-plastic adaptation that occur to preserve motor-function (97, 103). The role of inflammatory process in corticospinal functioning was further highlighted, by Stamponi et al. (134), whereby SICI was increased and ICF reduced with anti-inflammatory cytokines. These anti-inflammatory cytokines could modulate the synaptic alterations in PwMS and limit the neuronal damage (134). However, a caveat to the current literature is that the lack of consistent findings in relation to corticomotor inhibition makes it difficult to determine whether altered intracortical facilitation and inhibition are significant contributors to force output deficits in PwMS.

In summary, TMS measures such as MEP amplitude, CMCT and MEP latency could be applied to detect demyelination or neuronal damage severity (within the pyramidal tract) in PwMS, in a severity-response relationship; however the correlation of these measures with central deficits and force production impairment is yet to be investigated (86). Indeed, perturbations to inhibitory and excitatory intracortical circuits and/or corticospinal excitability at rest seem to be more variable so that any conclusion could be derived regarding the association of these measures with motor dysfunction in PwMS (97, 103, 104).

During exercise

Lesion load and EDSS score are also correlated with the level of functional cortical reorganization (66, 135). PwMS with higher disability have a stronger activation of the ipsilateral motor and sensorimotor cortex (i.e., such as the

ipsilateral inferior parietal lobule) for simple motor tasks (136) compared to PwMS with lower disability. Therefore, hyperactivity of secondary motor areas and spinal motoneurons seemingly occurs as an adaptive mechanism to compensate for disrupted neural pathways and connections. It may help preserve functional ability, but may be insufficient to maintain force output during maximal tasks (47). TMS studies have shown a greater increase in corticospinal excitability during intermittent exercise in PwMS, where larger increases in MEP amplitude were observed during 15-s of maximal foot tapping and 20-min of intermittent finger abduction in order to display similar task performance as healthy controls (42, 43, 135). However, Coates et al. (50) observed no increase in MEP amplitude during incremental cycling to exhaustion, so MEP amplitude remained consistently smaller throughout exercise in the PwMS compared to healthy individuals. In addition to parameters such as modality and intensity of exercise performed and muscle group tested, the level of motor disability in PwMS could be a plausible explanation for the divergent findings in the later three studies. Indeed, Coates et al. (50) recruited PwMS of lower disability compared to Thickbroom et al. (43) and Wolokorte et al. (42). Following exercise, lower (43), similar (46, 60, 75) and higher (76) MEP amplitudes have been reported in PwMS compared to healthy participants.

It is unclear whether the conduction of evoked potentials is affected by exercise and whether it contributes to heightened fatigability in PwMS. CMCT has been shown to be prolonged (60) or unchanged (115) following sustained isometric contractions of hand muscles where fatigability was heightened in the PwMS compared to healthy controls. Furthermore, Sheean et al. (46) and White et al. (115) found no difference in changes to MEP latency between PwMS and healthy individuals following sustained isometric exercise (45-s adductor pollicis MVC and 3-min maximal handgrip, respectively) whereby fatigability was greater in the PwMS. Similar results were found by Coates et al. (50) during brief knee extensor contractions measured intermittently throughout an incremental cycling task to exhaustion.

It is also unclear whether corticospinal inhibition is affected by exercise as Thickbroom et al. (43) observed elongation of the SP during submaximal intermittent isometric contractions of hand muscles in PwMS where fatigability was similar in both groups, but White et al. (115) observed a similar duration of SP between PwMS and healthy participants throughout fatiguing exercise whereby fatigability was heightened in the PwMS.

In summary, although the results are difficult to compare due to methodological differences between studies, functional cortical reorganization may occur in more highly disabled PwMS in order to maintain performance during simple motor tasks (135, 137), but it may be insufficient to maintain VA during fatiguing exercise (36, 44, 65). Unfortunately, the limited number of electrophysiological studies makes it difficult to

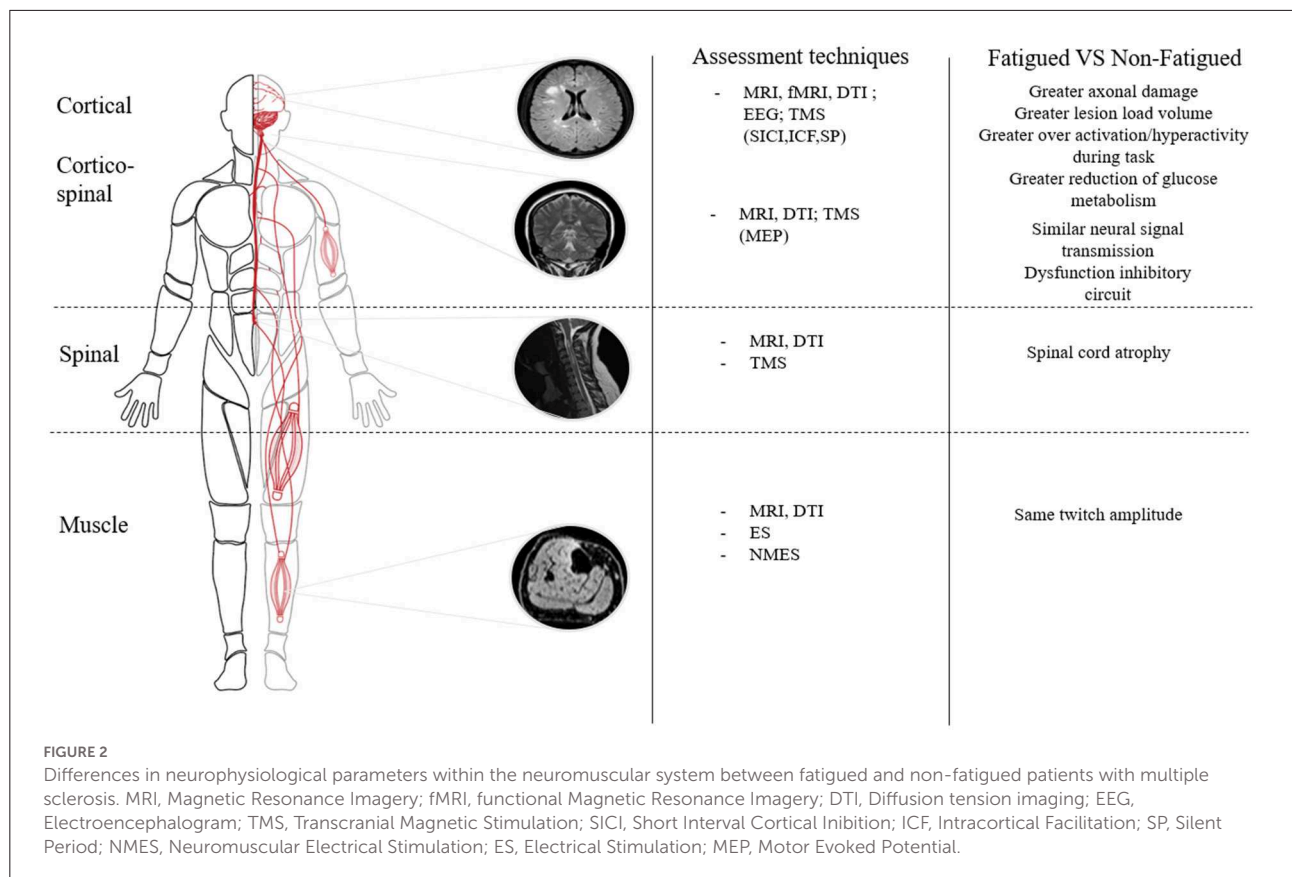
discern how corticospinal excitability and inhibition are altered during exercise and how that may influence fatigability in PwMS.

The interplay of MS-related fatigue on corticospinal responses

At rest

Although diverse types of functional brain reorganization may be involved in fatigue in MS, brain regions involved in motor planning and execution are often implicated (138). During simple motor tasks or at rest, fatigued PwMS display an impairment of functional connectivity of the left sensory cortical network and frontal cortex compared to non-fatigued PwMS or healthy individuals (139, 140). An increased activation has also been demonstrated in fatigued PwMS compared to non-fatigued PwMS in secondary structures implicated in movement (e.g., the precuneus, cerebellum, and sensory motor cortex) when a decreased activation in the motor cortex and basal ganglia are present (141) (Figure 2). Alterations in basal ganglia functional connectivity (involved in the initiation and maintenance of movement) in fatigued PwMS were also demonstrated (142). Filipi et al. (143) uncovered an increased activation of the anterior cingulate cortex in fatigued compared to non-fatigued PwMS alongside reduced activation of other brain areas involved during movement (e.g., the ipsilateral cerebellar hemisphere and contralateral thalamus). These authors suggested that due to the higher cortical activation, fatigued PwMS may also have higher perceptions of effort which in turn could affect exercise performance. In fact, in a recent review, it was reported that many studies found that perceptions of effort increase more rapidly for PwMS compared to controls during fatiguing contractions (77). Although speculative, the repetitive cortical hyper-activation could potentially contribute to symptoms of fatigue induced by the accumulation of daily living tasks throughout the day. It is worth clarifying that in the aforementioned studies, fatigued and non-fatigued PwMS had similar and low EDSS scores (<2) (139–141, 143). Since low levels of motor impairment exist at this low EDSS, it suggests that the over-activation of brain regions associated with motor tasks could have been involved in the pathophysiological mechanisms of MS-related fatigue, independent of disability level. Indeed, it was recently shown that fatigue severity was linked to altered basal ganglia functional connectivity, independent of disability level (142).

TMS measures of corticospinal excitability lend some support for the involvement of altered activation of the motor cortex and corticospinal tract in MS-related fatigue. MEP amplitudes recorded at baseline were the same in fatigued vs. non-fatigued PwMS for the upper limbs (75, 76), but MEP amplitudes in the knee extensors were smaller in highly fatigued PwMS when compared to healthy individuals (while



MEP amplitude was not different from healthy individuals in PwMS with low fatigue) (50). In addition, corticospinal excitability was lower in fatigued than non-fatigued PwMS when measured immediately before a reaction time task. In this case, corticospinal excitability was inversely correlated to FSS score, displaying a pre-movement disfacilitation in those that experienced MS-related fatigue (95). According to (95), the MEP disfacilitation may reflect the involvement of brain areas implicated in motor planning more than a dysfunction in the transmission of the corticospinal drive, potentially indicating that corticospinal responses related to fatigue occur at the cortical level.

In line with Morgante et al. (95) hypothesis, it is possible that MS-related fatigue may be more related to altered pre-motor and motor-cortical activation than to impaired corticospinal transmission to the muscle (as is observed with heightened disability). Liepert et al. (75) observed no difference in MEP latency between fatigued and non-fatigued PwMS, and CMCT also appears to be similar between fatigued and non-fatigued PwMS for hand muscles (95, 112). However, both Coates et al. (50) and Perretti et al. (76) observed a longer MEP latency in highly fatigued PwMS compared to healthy individuals for lower and upper limbs, respectively. It has been suggested that MS-related fatigue may occur in conjunction with pathological

disease processes such that more severe MS-related fatigue is associated with progression of disability over time (11, 35). Indeed, worsened disability over time, as shown by the changes of EDSS or brain atrophy, was linked to changes of MS-related fatigue questionnaires score. The disability or brain atrophy progression were the final consequence of the demyelination process while the functional brain reorganization occurred earlier to address the physical demands of life. This may explain some of the early signs of impaired corticomotor transmission that were present in the more highly fatigued PwMS (50).

Corticospinal inhibition has been correlated to fatigue severity ($r = 0.34$) measured *via* a visual analog scale in the first dorsal interosseus muscle (144), but no differences in baseline SP were present in fatigued vs. non-fatigued PwMS in the knee extensors (50). Similarly, intracortical inhibition measured *via* SICI on hand muscles was both greater (113), or the same (95) in fatigued and non-fatigued PwMS. Of note, studies that did observe heightened inhibition in the fatigued group involved PwMS with high EDSS (EDSS = 6–6.5 in (113) vs. 1.8 in (95)), so the role of disability cannot be disregarded. Liepert et al. (75) did observe an attenuation of SICI before exercise in hand muscles in fatigued PwMS that was not observed in non-fatigued PwMS or healthy individuals, demonstrating a lower pre-exercise inhibition in fatigued PwMS. However,

participants in Liepert et al. (75) study had a higher EDSS than in Morgante et al. (95) work (3.1 vs. 1.8, respectively); thus, this observation corroborates the idea that the disability level could affect inhibitory processes. Non-invasive brain stimulation (e.g., repetitive transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation) has recently been found to be a promising tool to reduce fatigue symptoms. It was observed that fatigue was improved for few weeks following stimulation, depending upon the stimulation site (145). Future research should utilize these techniques to evaluate whether subjective fatigue and fatigability can be improved in PwMS.

Overall, although altered cortical activation appears to be present during motor tasks in more highly fatigued PwMS, these findings have not been consistently supported by TMS measures of corticospinal excitability (75, 76, 112, 146). As muscle strength is not necessarily more greatly impaired in fatigued PwMS, it is unclear whether the brain functional reorganization affects force output, or whether it helps to preserve force output in the face of motor-cortical disruptions.

During exercise

The effects of MS-related fatigue on corticospinal responses and consequently on fatigability remain unclear. The change in MEP amplitude was similar for fatigued and non-fatigued PwMS following intermittent isometric hand-muscle exercise at 50% of MVC whereby fatigability was the same in both groups (75, 76). Similarly, no changes in MEP amplitude were identified during incremental dynamic whole-body exercise to exhaustion whatever the MS-related fatigue level (50). On the other hand, MEP duration increased throughout the incremental cycling in the highly fatigued PwMS only, suggesting that fatiguing exercise may exacerbate the disruption of action potential propagation that was observed at baseline in the highly fatigued group. Regarding corticospinal inhibition, the SP decreased more in the highly fatigued PwMS throughout cycling which may be indicative of reduced inhibition in the face of MS-related fatigue (50). Interestingly, intracortical inhibition was less in PwMS with higher cardiorespiratory fitness (144). Recently, the same team showed that the SP duration was reduced after 10 weeks of walking training in highly disabled PwMS (EDSS > 6) (147). Moreover, the decreased inhibition was associated with the reduction in fatigue measured by the FSS ($\rho = 0.76$) and the MFIS ($\rho = 0.96$). This promising result suggests that the beneficial effects of exercise on fatigue could be partially a result of neuroplasticity in the brain, even in highly disabled PwMS. However, further studies are needed to examine if this improvement in intracortical inhibition could improve functional capacity as well as fatigue.

In summary, although altered cortico-motor activation may be involved in MS-related fatigue, its influence on MS-related fatigability remains unclear (50, 72, 76). The diversity of the literature on corticospinal responses between PwMS and healthy

individuals may be attributed to the different muscle groups tested, the MS subtype (e.g., RRMS vs. SPMS), the level of disability and the different methodological approaches used in the various studies. Due to paucity of research, it is difficult to provide a definitive statement on the impact of abnormal corticomotor function on motor performance in fatigued PwMS. Further studies are needed to clarify the central contribution to fatigability as a function of MS-related fatigue.

Conclusion

The demyelinating and neurodegenerative processes involved in MS pathology affect the production of muscle torque and fatigability during exercise compared to the healthy population. The motor functional deficits observed in PwMS could be primarily attributed to the compromised central neural drive that occur to a greater extent with progressive MS-related disability and fatigue. This lower central command could also explain the reduced peripheral alterations observed in PwMS compared to healthy controls. Moreover, although the MVC torque at rest was similar regardless the fatigue level, fatigability was greater for patients with high compared to low level of fatigue. The impaired transmission of action potentials, as measured by CMCT, MEP latency and MEP amplitude, seems to contribute to muscle weakness in PwMS. However, its association with the heightened fatigability has yet to be determined. Alterations observed in the corticospinal excitability and inhibition of PwMS (e.g., increased MEP amplitude or decreased SP and SICI during exercise) may be indicative of compensatory activity utilized to preserve motor function in more highly disabled PwMS but these alterations have not been consistently observed in relation to muscle weakness or fatigability in PwMS. Cortical reorganization during motor tasks also seem to be a compensatory adaptation in patients with heightened MS-related fatigue, but there is no strong evidence that it explains muscle weakness or fatigability. However, the heightened cortical activation could influence perception of effort and in turn deteriorate motor performance in the more highly fatigued PwMS. Therefore, more studies on the relationship between fatigability and level of fatigue and disability need to be conducted on large muscle mass (e.g., quadriceps), ecological exercise (intermittent contractions, cycling etc...). Further investigation into the corticospinal responses of PwMS are also required.

Author contributions

NR prepared figures and tables. All authors drafted the manuscript and edited and revised the manuscript, approved the final version of manuscript and agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy and integrity of any part of the work are appropriately

investigated and resolved. All authors designated as author qualify for authorship, and all those who qualify for authorship are listed. All authors conceived and designed the work.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

References

- Trapp BD, Vignos M, Dudman J, Chang A, Fisher E, Staugaitis SM, et al. Cortical neuronal densities and cerebral white matter demyelination in multiple sclerosis: a retrospective study. *Lancet Neurol.* (2018) 17:870–84. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30245-X
- Confavreux C, Vukusic S. Accumulation of irreversible disability in multiple sclerosis: from epidemiology to treatment. *Clin Neurol Neurosurg.* (2006) 108:327–32. doi: 10.1016/j.clineuro.2005.11.018
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology.* (1983) 33:1444–52. doi: 10.1212/WNL.33.11.1444
- Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* (2014) 14:1–10. doi: 10.1186/1471-2377-14-58
- Ontaneda D, Thompson AJ, Fox RJ, Cohen JA. Progressive multiple sclerosis: prospects for disease therapy, repair, and restoration of function. *Lancet.* (2017) 389:1357–66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31320-4
- Charil A, Zijdenbos AP, Taylor J, Boelman C, Worsley KJ, Evans AC, et al. Statistical mapping analysis of lesion location and neurological disability in multiple sclerosis: application to 452 patient data sets. *Neuroimage.* (2003) 19:532–44. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00117-4
- Bigland-Ritchie B, Woods JJ. Changes in muscle contractile properties and neural control during human muscular fatigue. *Muscle Nerve.* (1984) 7:691–9. doi: 10.1002/mus.880070902
- Enoka RM, Duchateau J. Translating fatigue to human performance. *Med Sci Sports Exerc.* (2016) 48:2228–38. doi: 10.1249/MSS.0000000000000929
- Gandevia SC. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev.* (2001) 81:1725–89. doi: 10.1152/physrev.2001.81.4.1725
- LaRocca NG. Impact of walking impairment in multiple sclerosis. *Patient: Patient-Centered Outcomes Res.* (2011) 4:189–201. doi: 10.2165/11591150-000000000-00000
- Marrie R, Cutter G, Tyry T, Hadjimichael O, Campagnolo D, Vollmer T. Changes in the ascertainment of multiple sclerosis. *Neurology.* (2005) 65:1066–70. doi: 10.1212/01.wnl.0000178891.20579.64
- Schwid SR, Thornton CA, Pandya S, Manzur KL, Sanjak M, Petrie MD, et al. Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS. *Neurology.* (1999) 53:743. doi: 10.1212/WNL.53.4.743
- Bigland-Ritchie B, Jones D, Hosking G, Edwards R. Central and peripheral fatigue in sustained maximum voluntary contractions of human quadriceps muscle. *Clin Sci Mol Med.* (1978) 54:609–14. doi: 10.1042/cs0540609
- Millet GY, Martin V, Martin A, Verges S. Electrical stimulation for testing neuromuscular function: from sport to pathology. *Eur J Appl Physiol.* (2011) 111:2489–500. doi: 10.1007/s00421-011-1996-y
- Fisk JD, Pontefract A, Ritvo PG, Archibald CJ, Murray TJ. The impact of fatigue on patients with multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* (1994) 21:9–14. doi: 10.1017/S0317167100048691
- Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl AA, A. prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* (2007) 14:1338–43. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01974.x
- Marchesi O, Vizzino C, Meani A, Conti L, Riccitelli G, Preziosa P, et al. Fatigue in multiple sclerosis patients with different clinical phenotypes: a

Publisher's Note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

- clinical and magnetic resonance imaging study. *Eur J Neurol.* (2020) 27:2549–60. doi: 10.1111/ene.14471
- Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* (2006) 12:481–6. doi: 10.1191/135248506ms13200a
- Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology.* (2013) 80:409–16. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f07be
- Guidelines MSCfCP. *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis: Clinical Practice Guidelines: The Council* (1998).
- Krupp LB, Serafin DJ, Christodoulou C. Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Rev Neurother.* (2010) 10:1437–47. doi: 10.1586/ern.10.99
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* (1989) 46:1121–3. doi: 10.1001/archneur.1989.00520460115022
- 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. *Multiple Sclerosis J.* (2002) 8:523–6. doi: 10.1191/1352458502ms8390a
- Loy BD, Taylor RL, Fling BW, Horak FB. Relationship between perceived fatigue and performance fatigability in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* (2017) 100:1–7. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.06.017
- Twomey R, Aboodarda SJ, Kruger R, Culos-Reed SN, Temesi J, Millet GY. Neuromuscular fatigue during exercise: Methodological considerations, etiology and potential role in chronic fatigue. *Neurophysiol Clin.* (2017) 47:95–110. doi: 10.1016/j.neucli.2017.03.002
- Eldadah BA. Fatigue and fatigability in older adults. *PM&R.* (2010) 2:406–13. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.03.022
- Neal WN, Cederberg KL, Jeng B, Sasaki JE, Motl RW. Is Symptomatic Fatigue Associated With Physical Activity and Sedentary Behaviors Among Persons With Multiple Sclerosis? *Neurorehabil Neural Repair.* (2020) 2020:1545968320916159. doi: 10.1177/1545968320916159
- Severijns D, Zijdewind I, Dalgas U, Lamers I, Lismont C, Feys P. The Assessment of motor fatigability in persons with multiple sclerosis: a systematic review. *Neurorehabil Neural Repair.* (2017) 31:413–31. doi: 10.1177/1545968317690831
- Taul-Madsen L, Dalgas U, Kjølhed T, Hvid LG, Petersen T, Riemenschneider M. A Head-to-head comparison of an isometric and a concentric fatigability protocol and the association with fatigue and walking in persons with multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair.* (2020) 2020:1545968320920250. doi: 10.1177/1545968320920250
- 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.* (2017) 53:833–40. doi: 10.23736/S1973-9087.16.04134-4
- Severijns D, Lamers I, Kerkhofs L, Feys P. Hand grip fatigability in persons with multiple sclerosis according to hand dominance and disease progression. *J Rehabil Med.* (2015) 47:154–60. doi: 10.2340/16501977-1897

32. Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F, Vandenberghe N, Anxionnat R, Vespignani H. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of life. *J Neurol Sci.* (2006) 243:39–45. doi: 10.1016/j.jns.2005.11.025
33. Nagaraj K, Taly AB, Gupta A, Prasad C, Christopher R. Prevalence of fatigue in patients with multiple sclerosis and its effect on the quality of life. *J Neurosci Rural Pract.* (2013) 4:278–82. doi: 10.4103/0976-3147.118774
34. Valet M, Lejeune T, Glibert Y, Hakizimana JC, Van Pesch V, El Sankari S, et al. Fatigue and physical fitness of mildly disabled persons with multiple sclerosis: a cross-sectional study. *Int J Rehabil Res.* (2017) 40:268–74. doi: 10.1097/MRR.0000000000000238
35. Cavallari M, Palotai M, Glanz BI, Egorova S, Prieto JC, Healy BC, et al. Fatigue predicts disease worsening in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis J.* (2016) 22:1841–9. doi: 10.1177/1352458516635874
36. Zijdwind I, Prak RF, Wolkorte R. Fatigue and Fatigability in Persons With Multiple Sclerosis. *Exerc Sport Sci Rev.* (2016) 44:123–8. doi: 10.1249/JES.0000000000000088
37. Langeskov-Christensen M, Bisson EJ, Finlayson ML, Dalgas U. Potential pathophysiological pathways that can explain the positive effects of exercise on fatigue in multiple sclerosis: a scoping review. *J Neurol Sci.* (2017) 373:307–20. doi: 10.1016/j.jns.2017.01.002
38. Patejdl R, Penner IK, Noack TK, Zettl UK. Multiple sclerosis and fatigue: a review on the contribution of inflammation and immune-mediated neurodegeneration. *Autoimmun Rev.* (2016) 15:210–20. doi: 10.1016/j.autrev.2015.11.005
39. de Haan A, de Ruyter CJ, van der Woude LH, Jongen PJ. Contractile properties and fatigue of quadriceps muscles in multiple sclerosis. *Muscle Nerve.* (2000) 23:1534–41. doi: 10.1002/1097-4598(200010)23:10<1534::aid-mus9>3.0.co;2-d
40. Garner DJ, Widrick JJ. Cross-bridge mechanisms of muscle weakness in multiple sclerosis. *Muscle Nerve.* (2003) 27:456–64. doi: 10.1002/mus.10346
41. Hameau S, Bensmail D, Roche N, Zory R. Fatigability in patients with multiple sclerosis during maximal concentric contractions. *Arch Phys Med Rehabil.* (2017) 98:1339–47. doi: 10.1016/j.apmr.2016.12.014
42. Thickbroom GW, Sacco P, Faulkner DL, Kermod AG, Mastaglia FL. Enhanced corticomotor excitability with dynamic fatiguing exercise of the lower limb in multiple sclerosis. *J Neurol.* (2008) 255:1001–5. doi: 10.1007/s00415-008-0818-6
43. Thickbroom GW, Sacco P, Kermod AG, Archer SA, Byrnes ML, Guilfoyle A, et al. Central motor drive and perception of effort during fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol.* (2006) 253:1048–53. doi: 10.1007/s00415-006-0159-2
44. 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. doi: 10.1177/1545968315593809
45. Severijns D, Lemmens M, Thoelen R, Feys P. Motor fatigability after low-intensity hand grip exercises in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* (2016) 10:7–13. doi: 10.1016/j.msard.2016.08.007
46. Sheean GL, Murray N, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ. An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis. *Brain J Neurol.* (1997) 120:299–315. doi: 10.1093/brain/120.2.299
47. Steens A, de Vries A, Hemmen J, Heersema T, Heerings M, Maurits N, et al. Fatigue perceived by multiple sclerosis patients is associated with muscle fatigue. *Neurorehabil Neural Repair.* (2012a) 26:48–57. doi: 10.1177/1545968311416991
48. 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.* (2012b) 59:3110–8. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.038
49. Severijns D, Cuypers K, Meesen R, Feys P, Zijdwind I. Force decline after low and high intensity contractions in persons with multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol.* (2019) 130:359–67. doi: 10.1016/j.clinph.2018.11.027
50. Coates KD, Aboodarda SJ, Krüger RL, Martin T, Metz LM, Jarvis SE, et al. Multiple sclerosis-related fatigue: the role of impaired corticospinal responses and heightened exercise fatigability. *J Neurophysiol.* (2020) 124:1131–43. doi: 10.1152/jn.00165.2020
51. Larson RD, McCully KK, Larson DJ, Pryor WM, White LJ. Bilateral differences in lower-limb performance in individuals with multiple sclerosis. *J Rehabil Res Dev.* (2013) 50:215–22. doi: 10.1682/JRRD.2011.10.0189
52. Proessel F, Ketelhut NB, Rudroff T. No association of leg strength asymmetry with walking ability, fatigability, and fatigue in multiple sclerosis. *Int J Rehabil Res.* (2018) 41:267–9. doi: 10.1097/MRR.0000000000000278
53. Merton P. Voluntary strength and fatigue. *J Physiol.* (1954) 123:553–64. doi: 10.1113/jphysiol.1954.sp005070
54. Ng AV, Miller RG, Gelinas D, Kent-Braun JA. Functional relationships of central and peripheral muscle alterations in multiple sclerosis. *Muscle Nerve.* (2004) 29:843–52. doi: 10.1002/mus.20038
55. 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. doi: 10.1016/j.clinph.2010.10.005
56. Rice CL, Vollmer TL, Bigland-Ritchie B. Neuromuscular responses of patients with multiple sclerosis. *Muscle Nerve.* (1992) 15:1123–32. doi: 10.1002/mus.880151011
57. Vogt J, Paul F, Aktas O, Müller-Wielsch K, Dörr J, Dörr S, et al. Lower motor neuron loss in multiple sclerosis and experimental autoimmune encephalomyelitis. *Ann Neurol.* (2009) 66:310–22. doi: 10.1002/ana.21719
58. Andreassen AK, Jakobsen J, Petersen T, Andersen H. Fatigued patients with multiple sclerosis have impaired central muscle activation. *Multiple Sclerosis J.* (2009) 15:818–27. doi: 10.1177/1352458509105383
59. Sharma KR, Kent-Braun J, Mynhier MA, Weiner MW, Miller RG. Evidence of an abnormal intramuscular component of fatigue in multiple sclerosis. *Muscle Nerve.* (1995) 18:1403–11. doi: 10.1002/mus.880181210
60. Petajan JH, White AT. Motor-evoked potentials in response to fatiguing grip exercise in multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol.* (2000) 111:2188–95. doi: 10.1016/S1388-2457(00)00469-7
61. Scheidegger O, Kamm CP, Humpert SJ, Rosler KM. Corticospinal output during muscular fatigue differs in multiple sclerosis patients compared to healthy controls. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* (2012) 18:1500–6. doi: 10.1177/1352458512438722
62. de Ruyter CJ, Jongen PJ, van der Woude LH, de Haan A. Contractile speed and fatigue of adductor pollicis muscle in multiple sclerosis. *Muscle Nerve.* (2001) 24:1173–80. doi: 10.1002/mus.1129
63. Kalron A, Achiron A, Dvir Z. Muscular and gait abnormalities in persons with early onset multiple sclerosis. *J Neurol Phys Ther.* (2011) 35:164–9. doi: 10.1097/NPT.0b013e31823801f4
64. Gaemelke T, Riemenschneider M, Dalgas U, Kjølhede T, Rasmussen C, Stenager E, et al. Comparison between isometric and concentric motor fatigability in persons with multiple sclerosis and healthy controls—exploring central and peripheral contributions of motor fatigability. *Neurorehabil Neural Repair.* (2021) 2021:15459683211017502. doi: 10.1177/15459683211017502
65. Dutta R, Trapp BD. Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis—insights from pathology. *Curr Opin Neurol.* (2014) 27:271. doi: 10.1097/WCO.0000000000000094
66. Lee M, Reddy H, Johansen-Berg H, Pendlebury S, Jenkinson M, Smith S, et al. The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. *Ann Neurol.* (2000) 47:606–13. doi: 10.1002/1531-8249(200005)47:5<606::AID-ANA8>3.0.CO;2-L
67. Pantano P, Mainero C, Lenzi D, Caramia F, Iannetti GD, Piattella MC, et al. A longitudinal fMRI study on motor activity in patients with multiple sclerosis. *Brain.* (2005) 128:2146–53. doi: 10.1093/brain/awh549
68. Rocca MA, Mezzapesa DM, Falini A, Ghezzi A, Martinelli V, Scotti G, et al. Evidence for axonal pathology and adaptive cortical reorganization in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neuroimage.* (2003) 18:847–55. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00043-0
69. Kent-Braun JA, Sharma KR, Weiner MW, Miller RG. Effects of exercise on muscle activation and metabolism in multiple sclerosis. *Muscle Nerve.* (1994) 17:1162–9. doi: 10.1002/mus.880171006
70. Lenman AJ, Tulley FM, Vrbova G, Dimitrijevic MR, Towle JA. Muscle fatigue in some neurological disorders. *Muscle Nerve.* (1989) 12:938–42. doi: 10.1002/mus.880121111
71. Kent-Braun JA, Sharma KR, Miller RG, Weiner MW. Postexercise phosphocreatine resynthesis is slowed in multiple sclerosis. *Muscle Nerve.* (1994) 17:835–41. doi: 10.1002/mus.880170802
72. Ellison PM, Goodall S, Kennedy N, Dawes H, Clark A, Pomeroy V, et al. Neurostructural and neurophysiological correlates of multiple sclerosis physical fatigue: systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Neuropsychol Rev.* (2021) 32:1–14. doi: 10.1007/s11065-021-09508-1
73. Taul-Madsen L, Riemenschneider M, Jørgensen M-LK, Dalgas U, Hvid LG. Identification of disability status in persons with multiple sclerosis by lower limb neuromuscular function—emphasis on rate of force development. *Multiple Sclerosis Relat Disord.* (2022) 67:104082. doi: 10.1016/j.msard.2022.104082

74. Mamoei S, Hvid LG, Boye Jensen H, Zijdwind I, Stenager E, Dalgas U. Neurophysiological impairments in multiple sclerosis—Central and peripheral motor pathways. *Acta Neurol Scand.* (2020) 142:401–17. doi: 10.1111/ane.13289
75. Liepert J, Mingers D, Heesen C, Bäumer T, Weiller C. Motor cortex excitability and fatigue in multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study. *Multiple Sclerosis J.* (2005) 11:316–21. doi: 10.1191/1352458505ms1163oa
76. Perretti A, Balbi P, Orefice G, Trojano L, Marcantonio L, Brescia-Morra V, et al. Post-exercise facilitation and depression of motor evoked potentials to transcranial magnetic stimulation: a study in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol.* (2004) 115:2128–33. doi: 10.1016/j.clinph.2004.03.028
77. Enoka RM, Almklass AM, Alenazy M, Alvarez E, Duchateau J. Distinguishing between Fatigue and Fatigability in Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair.* (2021) 35:960–73. doi: 10.1177/15459683211046257
78. McLoughlin JV, Barr CJ, Patrilli B, Crotty M, Lord SR, Sturnieks DL. Fatigue induced changes to kinematic and kinetic gait parameters following six minutes of walking in people with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil.* (2016) 38:535–43. doi: 10.3109/09638288.2015.1047969
79. Drebingler D, Rasche L, Kroneberg D, Althoff P, Bellmann-Strobl J, Weygandt M, et al. Association Between Fatigue and Motor Exertion in Patients With Multiple Sclerosis—a Prospective Study. *Front Neurol.* (2020) 11:208. doi: 10.3389/fneur.2020.00208
80. Beltman J, Van Der Vliet M, Sargeant A, De Haan A. Metabolic cost of lengthening, isometric and shortening contractions in maximally stimulated rat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand.* (2004) 182:179–87. doi: 10.1111/j.1365-201X.2004.01338.x
81. Ryschon T, Fowler M, Wysong R, Anthony A-R, Balaban R. Efficiency of human skeletal muscle in vivo: comparison of isometric, concentric, and eccentric muscle action. *J Appl Physiol.* (1997) 83:867–74. doi: 10.1152/jappl.1997.83.3.867
82. Brownstein CG, Twomey R, Temesi J, Medysky ME, Culos-Reed SN, Millet GY. Mechanisms of neuromuscular fatigability in people with cancer-related fatigue. *Med Sci Sports Exerc.* (2022). doi: 10.1249/MSS.0000000000002919
83. Trapp BD, Nave K-A. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci.* (2008) 31:247–69. doi: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094313
84. Lassmann H, Brück W, Lucchinetti C. Heterogeneity of multiple sclerosis pathogenesis: implications for diagnosis and therapy. *Trends Mol Med.* (2001) 7:115–21. doi: 10.1016/S1471-4914(00)01909-2
85. Fritz NE, Keller J, Calabresi PA, Zackowski KM. Quantitative measures of walking and strength provide insight into brain corticospinal tract pathology in multiple sclerosis. *NeuroImage Clin.* (2017) 14:490–8. doi: 10.1016/j.nicl.2017.02.006
86. Snow NJ, Wadden KP, Chaves AR, Ploughman M. Transcranial magnetic stimulation as a potential biomarker in multiple sclerosis: a systematic review with recommendations for future research. *Neural Plast.* (2019) 2019:6430596. doi: 10.1155/2019/6430596
87. Kale N, Agaoglu J, Onder G, Tanik O. Correlation between disability and transcranial magnetic stimulation abnormalities in patients with multiple sclerosis. *J Clin Neurosci.* (2009) 16:1439–42. doi: 10.1016/j.jocn.2009.03.009
88. Kandler R, Jarratt J, Davies-Jones G, Gumpert E, Venables G, Sagar H, et al. The role of magnetic stimulation as a quantifier of motor disability in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* (1991) 106:31–4. doi: 10.1016/0022-510X(91)90190-I
89. Kalkers N, Strijers R, Jasperse M, Neacsu V, Geurts J, Barkhof F, et al. Motor evoked potential: a reliable and objective measure to document the functional consequences of multiple sclerosis? *Relat Disability MRI Clin Neurophysiol.* (2007) 118:1332–40. doi: 10.1016/j.clinph.2007.02.018
90. Taylor J, Gandevia S. Noninvasive stimulation of the human corticospinal tract. *J Appl Physiol.* (2004) 96:1496–503. doi: 10.1152/japplphysiol.01116.2003
91. Taylor JL, Gandevia SC. A comparison of central aspects of fatigue in submaximal and maximal voluntary contractions. *J Applied Physiol (Bethesda, Md. 1985).* (2008) 104:542–50. doi: 10.1152/japplphysiol.01053.2007
92. Bestmann S, Krakauer JW. The uses and interpretations of the motor-evoked potential for understanding behaviour. *Exp Brain Res.* (2015) 233:679–89. doi: 10.1007/s00221-014-4183-7
93. Bassi MS, Buttari F, Maffei P, De Paolis N, Sancesario A, Gilio L, et al. Practice-dependent motor cortex plasticity is reduced in non-disabled multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol.* (2020) 131:566–73. doi: 10.1016/j.clinph.2019.10.023
94. Mordillo-Mateos L, Soto-Leon V, Torres-Pareja M, Peinado-Palomino D, Mendoza-Lai N, Alonso-Bonilla C, et al. Fatigue in multiple sclerosis: general and perceived fatigue does not depend on corticospinal tract dysfunction. *Front Neurol.* (2019) 10:339. doi: 10.3389/fneur.2019.00339
95. Morgante F, Dattola V, Crupi D, Russo M, Rizzo V, Ghilardi MF, et al. Is central fatigue in multiple sclerosis a disorder of movement preparation? *J Neurol.* (2011) 258:263–72. doi: 10.1007/s00415-010-5742-x
96. Schubert M, Wohlfarth K, Rollnik JD, Dengler R. Walking and fatigue in multiple sclerosis: the role of the corticospinal system. *Muscle Nerve.* (1998) 21:1068–70. doi: 10.1002/(SICI)1097-4598(199808)21:8<1068::AID-MUS12>>3.0.CO;2-Q
97. Conte A, Lenzi D, Frasca V, Gilio F, Giacomelli E, Gabriele M, et al. Intracortical excitability in patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol.* (2009) 256:933–8. doi: 10.1007/s00415-009-5047-0
98. Bridoux A, Créange A, Sangare A, Ayache SS, Hosseini H, Drouot X, et al. Impaired sleep-associated modulation of post-exercise corticomotor depression in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* (2015) 354:91–6. doi: 10.1016/j.jns.2015.05.006
99. Nantes JC, Zhong J, Holmes SA, Narayanan S, Lapierre Y, Koski L. Cortical damage and disability in multiple sclerosis: relation to intracortical inhibition and facilitation. *Brain Stimul.* (2016) 9:566–73. doi: 10.1016/j.brs.2016.01.003
100. Nantes JC, Zhong J, Holmes SA, Whatley B, Narayanan S, Lapierre Y, et al. Intracortical inhibition abnormality during the remission phase of multiple sclerosis is related to upper limb dexterity and lesions. *Clin Neurophysiol.* (2016) 127:1503–11. doi: 10.1016/j.clinph.2015.08.011
101. Gagliardo A, Galli F, Grippo A, Amantini A, Martinelli C, Amato MP, et al. Motor evoked potentials in multiple sclerosis patients without walking limitation: amplitude vs. conduction time abnormalities. *J Neurol.* (2007) 254:220–7. doi: 10.1007/s00415-006-0334-5
102. Tataroglu C, Genc A, Idiman E, Cakmur R, Idiman F. Cortical silent period and motor evoked potentials in patients with multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* (2003) 105:105–10. doi: 10.1016/S0303-8467(02)00127-0
103. Vucic S, Burke T, Lenton K, Ramanathan S, Gomes L, Yannikas C, et al. Cortical dysfunction underlies disability in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis J.* (2012) 18:425–32. doi: 10.1177/1352458511424308
104. Caramia MD, Palmieri MG, Desiato MT, Boffa L, Galizia P, Rossini PM, et al. Brain excitability changes in the relapsing and remitting phases of multiple sclerosis: a study with transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* (2004) 115:956–65. doi: 10.1016/j.clinph.2003.11.024
105. Zeller D, Aufm Kampe K, Biller A, Stefan K, Gentner R, Schütz A, et al. Rapid-onset central motor plasticity in multiple sclerosis. *Neurology.* (2010) 74:728–35. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d31dcf
106. Lenzi D, Conte A, Mainero C, Frasca V, Fubelli F, Totaro P, et al. Effect of corpus callosum damage on ipsilateral motor activation in patients with multiple sclerosis: a functional and anatomical study. *Hum Brain Mapp.* (2007) 28:636–44. doi: 10.1002/hbm.20305
107. Chaves AR, Snow NJ, Alcock LR, Ploughman M. Probing the brain-body connection using transcranial magnetic stimulation (tms): Validating a promising tool to provide biomarkers of neuroplasticity and central nervous system function. *Brain Sci.* (2021) 11:384. doi: 10.3390/brainsci11030384
108. Kukowski B. Duration, configuration and amplitude of the motor response evoked by magnetic brain stimulation in patients with multiple sclerosis. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* (1993) 33:295–7.
109. Neva J, Lakhani B, Brown K, Wadden K, Mang C, Ledwell N, et al. Multiple measures of corticospinal excitability are associated with clinical features of multiple sclerosis. *Behav Brain Res SreeTestContent1.* (2016) 297:187–95. doi: 10.1016/j.bbr.2015.10.015
110. Thickbroom GW, Byrnes ML, Archer SA, Kermode AG, Mastaglia FL. Corticomotor organisation and motor function in multiple sclerosis. *J Neurol.* (2005) 252:765–71. doi: 10.1007/s00415-005-0728-9
111. Russo M, Crupi D, Naro A, Avanzino L, Buccafusca M, Dattola V, et al. Fatigue in patients with multiple sclerosis: From movement preparation to motor execution. *J Neurol Sci.* (2015) 351:52–7. doi: 10.1016/j.jns.2015.02.031
112. Colombo B, Boneschi FM, Rossi P, Rovaris M, Maderna L, Filippi M, et al. MRI and motor evoked potential findings in nondisabled multiple sclerosis patients with and without symptoms of fatigue. *J Neurol.* (2000) 247:506–9. doi: 10.1007/s004150070148
113. Chalah MA, Kauw P, Creange A, Hodel J, Lefaucheur JP, Ayache SS. Neurophysiological, radiological and neuropsychological evaluation of fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* (2019) 28:145–52. doi: 10.1016/j.msard.2018.12.029
114. Facchetti D, Mai R, Micheli A, Marciano N, Capra R, Gasparotti R, et al. Motor evoked potentials and disability in secondary progressive multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci.* (1997) 24:332–7. doi: 10.1017/S0317167100033011

115. White AT, VanHaitsma TA, Vener J, Davis SL. Effect of passive whole body heating on central conduction and cortical excitability in multiple sclerosis patients and healthy controls. *J Appl Physiol.* (2013) 114:1697–704. doi: 10.1152/jappphysiol.01119.2012
116. Sahota P, Prabhakar S, Lal V, Khurana D, Das CP, Singh P. Transcranial magnetic stimulation: role in the evaluation of disability in multiple sclerosis. *Neurol India.* (2005) 53:197. doi: 10.4103/0028-3886.16409
117. Di Sapio A, Bertolotto A, Melillo F, Sperli F, Malucchi S, Troni W. A new neurophysiological approach to assess central motor conduction damage to proximal and distal muscles of lower limbs. *Clin Neurophysiol.* (2014) 125:133–41. doi: 10.1016/j.clinph.2013.06.018
118. Mills KR, Murray NM. Corticospinal tract conduction time in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* (1985) 18:601–5. doi: 10.1002/ana.410180514
119. Schmierer K, Irlbacher K, Grosse P, Rörich S, Meyer B-U. Correlates of disability in multiple sclerosis detected by transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* (2002) 59:1218–24. doi: 10.1212/WNL.59.8.1218
120. Cabib C, Llufríu S, Casanova-Molla J, Saiz A, Valls-Solé J. Defective sensorimotor integration in preparation for reaction time tasks in patients with multiple sclerosis. *J Neurophysiol.* (2015) 113:1462–9. doi: 10.1152/jn.00591.2014
121. Mohy AB, Hatem AK, Kadoori HG, Hamdan FB. Motor disability in patients with multiple sclerosis: transcranial magnetic stimulation study. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* (2020) 56:1–9. doi: 10.1186/s41983-020-00255-3
122. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an IFCN Committee. *Clin Neurophysiol.* (2015) 126:1071–107. doi: 10.1016/j.clinph.2015.02.001
123. Yacyszyn AF, Woo EJ, Price MC, McNeil CJ. Motoneuron responsiveness to corticospinal tract stimulation during the silent period induced by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res.* (2016) 234:3457–63. doi: 10.1007/s00221-016-4742-1
124. Zeugin D, Ionta S. Anatomic-functional origins of the cortical silent period: spotlight on the basal ganglia. *Brain Sci.* (2021) 11:705. doi: 10.3390/brainsci11060705
125. Škarabot J, Mesquita RN, Brownstein CG, Ansdell P. Myths and Methodologies: how loud is the story told by the transcranial magnetic stimulation-evoked silent period? *Exp Physiol.* (2019) 104:635–42. doi: 10.1113/EP087557
126. Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Pilato F, Saturno E, Insola A, et al. Direct demonstration of long latency cortico-cortical inhibition in normal subjects and in a patient with vascular parkinsonism. *Clin Neurophysiol.* (2002) 113:1673–9. doi: 10.1016/S1388-2457(02)00264-X
127. Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol.* (1997) 498:817–23. doi: 10.1113/jphysiol.1997.sp021905
128. Ziemann U. Pharmacological transcranial magnetic stimulation studies of motor excitability. *Handb Clin Neurol.* (2013) 116:387–97. doi: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00032-2
129. Tergau F, Wanschura V, Canelo M, Wischer S, Wassermann EM, Ziemann U, et al. Complete suppression of voluntary motor drive during the silent period after transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res.* (1999) 124:447–54. doi: 10.1007/s002210050640
130. Santarnecchi E, Rossi S, Bartalini S, Cincotta M, Giovannelli F, Tatti E, et al. Neurophysiological correlates of central fatigue in healthy subjects and multiple sclerosis patients before and after treatment with amantadine. Neural plasticity. (2015) 2015:616242. doi: 10.1155/2015/616242
131. Fisher R, Nakamura Y, Bestmann S, Rothwell J, Bostock H. Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. *Exp Brain Res.* (2002) 143:240–8. doi: 10.1007/s00221-001-0988-2
132. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol.* (1999) 517:591–7. doi: 10.1111/j.1469-7793.1999.0591t.x
133. Van den Bos MA, Menon P, Howells J, Geevasinga N, Kiernan MC, Vucic S. Physiological processes underlying short interval intracortical facilitation in the human motor cortex. *Front Neurosci.* (2018) 12:240. doi: 10.3389/fnins.2018.00240
134. Stampanoni Bassi M, Buttari F, Gilio L, De Paolis N, Fresegna D, Centonze D, et al. Inflammation and corticospinal functioning in multiple sclerosis: a TMS perspective. *Front Neurol.* (2020) 11:566. doi: 10.3389/fneur.2020.00566
135. Filippi M, Rocca MA, MRI. evidence for multiple sclerosis as a diffuse disease of the central nervous system. *J Neurol.* (2005) 252:v16–24. doi: 10.1007/s00415-005-5004-5
136. Reddy H, Narayanan S, Arnoutelis R, Jenkinson M, Antel J, Matthews P, et al. Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. *Brain.* (2000) 123:2314–20. doi: 10.1093/brain/123.11.2314
137. Pantano P, Mainero C, Caramia F. Functional brain reorganization in multiple sclerosis: evidence from fMRI studies. *J Neuroimaging.* (2006) 16:104–14. doi: 10.1111/j.1552-6569.2006.00029.x
138. Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, Creange A, Lefaucheur JP, Ayache SS. Fatigue in multiple sclerosis: neural correlates and the role of non-invasive brain stimulation. *Front Cell Neurosci.* (2015) 9:460. doi: 10.3389/fncel.2015.00460
139. Leocani L, Colombo B, Magnani G, Martinelli-Boneschi F, Cursi M, Rossi P, et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement—EEG evidence. *Neuroimage.* (2001) 13:1186–92. doi: 10.1006/nimg.2001.0759
140. Vecchio F, Miraglia F, Porcaro C, Cottone C, Cancelli A, Rossini PM, et al. Electroencephalography-derived sensory and motor network topology in multiple sclerosis fatigue. *Neurorehabil Neural Repair.* (2017) 31:56–64. doi: 10.1177/1545968316656055
141. Rocca MA, Gatti R, Agosta F, Broglio P, Rossi P, Riboldi E, et al. Influence of task complexity during coordinated hand and foot movements in MS patients with and without fatigue. A kinematic and functional MRI study. *J Neurol.* (2009) 256:470–82. doi: 10.1007/s00415-009-0116-y
142. Finke S, Schlichting J, Papazoglou S, Scheel M, Freing A, Soemmer C, et al. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England).* (2015) 21:925–34. doi: 10.1177/1352458514555784
143. Filippi M, Rocca MA, Colombo B, Falini A, Codella M, Scotti G, et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage.* (2002) 15:559–67. doi: 10.1006/nimg.2001.1011
144. Chaves AR, Kelly LP, Moore CS, Stefanelli M, Ploughman M. Prolonged cortical silent period is related to poor fitness and fatigue, but not tumor necrosis factor, in Multiple Sclerosis. *Clin Neurophysiol.* (2019) 130:474–83. doi: 10.1016/j.clinph.2018.12.015
145. Leocani L, Chieffo R, Gentile A, Centonze D. Beyond rehabilitation in MS: insights from non-invasive brain stimulation. *Multiple Sclerosis J.* (2019) 25:1363–71. doi: 10.1177/1352458519865734
146. Yusuf A, Koski L. A qualitative review of the neurophysiological underpinnings of fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* (2013) 330:4–9. doi: 10.1016/j.jns.2013.04.012
147. Chaves AR, Devasahayam AJ, Riemenschneider M, Pretty RW, Ploughman M. Walking training enhances corticospinal excitability in progressive multiple sclerosis—a pilot study. *Front Neurol.* (2020) 11:422. doi: 10.3389/fneur.2020.00422

3. Activité physique et SEP

Depuis maintenant plusieurs décennies, l'activité physique est reconnue comme étant un outil permettant de lutter contre de nombreuses maladies chroniques et participer au bien-être des individus. La prise en charge non médicamenteuse de la SEP se limitait à la kinésithérapie afin de retrouver les capacités fonctionnelles. Cependant, les récentes recherches préconisent une activité physique plus importante, notamment dans le but de lutter contre les phénomènes de fatigue et de fatigabilité.

3.1. Sédentarité et inactivité physique

L'activité physique est définie comme « tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques qui requiert une dépense d'énergie » (www.who.int/fr). Elle fait référence à toute sorte d'activités que l'on peut retrouver dans différentes sphères de la vie quotidienne : travail, loisir, tâches domestiques. D'un point de vue scientifique, il est possible de quantifier les dépenses énergétiques et donc catégoriser des activités selon leur intensité. L'équivalent métabolique (ou *Metabolic Equivalent of Task*, *MET* en anglais) est l'unité utilisée pour définir les intensités de chaque activité physique par rapport au métabolisme de base. Ainsi, on distingue communément quatre catégories : sédentaire (1-1,5 MET), intensité faible (1,6-2,9 MET), intensité modérée (3-5,9 MET) et intensité élevée (> 6 MET) (Ainsworth et al. 2011). Bien que la sédentarité ait fait l'objet de différentes définitions, le *Sedentary Behavior Research Network* a publié un consensus la définissant comme étant tout comportement d'éveil caractérisé par une dépense énergétique inférieure ou égale à 1,5 MET en position assise ou couchée (Tremblay et al. 2017). Toutefois, la sédentarité se distingue de l'inactivité physique définie comme un niveau d'activité physique inférieur aux recommandations actuelles en matière d'activité physique (Tremblay et al. 2017). L'importance de l'étude de la sédentarité et de l'inactivité prend tout son sens lorsque l'on observe ses nombreux effets négatifs sur la santé, notamment sur le risque d'incidence et de mortalité liée aux des maladies cardiovasculaires, au cancer, et au diabète de type 2 (Biswas et al. 2015). Les PaSEPs sont totalement concernés par ces problématiques de sédentarité et d'inactivité. En effet, il a été reporté à plusieurs reprises que les PaSEPs étaient moins actifs, que ce soit évalué par des mesures objectives (actigraphes) ou subjectives (questionnaires auto-déclaratifs) (Beckerman et al. 2010; Klaren et al. 2013; Motl et al. 2006; Sandroff et al. 2012). Plus précisément, de manière objective, cela s'illustre par un faible nombre de pas dans la journée, une plus grande sédentarité ainsi qu'une diminution des activités physiques modérées à intenses chez les PaSEPs par rapports aux sujets sains

(Sandroff et al. 2012). De manière subjective, des scores inférieurs au questionnaire sur les habitudes d'activité physique de loisir de Godin (*Godin Leisure Time Exercise Questionnaire, GLTEQ*) ou au questionnaire international de l'activité physique (*International Physical Activity Questionnaire, IPAQ*) chez les PaSEPs par rapport aux sujets sains sont couramment reportés (Motl et al. 2015; Sandroff et al. 2012). De plus, que ce soit de manière objective ou subjective, une méta-analyse a révélé que les PaSEPs étaient moins actifs (Motl et al. 2005).

Historiquement, il était admis que l'activité physique pouvait aggraver les symptômes, voire déclencher des poussées. De ce constat erroné, il a été longtemps conseillé aux PaSEPs de ne pas s'engager dans des activités physiques trop intenses et seules des séances de kinésithérapies à visée de mobilité étaient prescrites (Tallner et al. 2013). Cependant, les risques de comorbidités liés à la sédentarité sont importants (Chau et al. 2013; Giesser 2015) et les récentes recherches ont montré les faibles risques associés à la pratique de l'activité physique. En effet, le risque de poussées serait identique entre les patients entraînés par rapport aux patients sédentaires, voire plus faible chez les premiers cités (4,6% vs 6,3%). Le risque d'effets indésirables (accident vasculaire cérébral, maladie, infection, douleurs articulaires et dorsale, fracture, hernie discale) serait respectivement de 2,0% et 1,2% pour ces deux groupes (Pilutti et al., 2014). Les patients entraînés auraient donc 67% de risques supplémentaires d'effets indésirables par rapports aux patients sédentaires. Cependant, on retrouve la même différence pour la population saine.

Le comportement sédentaire et inactif des PaSEPs est également lié aux symptômes et à la sévérité de la maladie (Beckerman et al. 2010; Veldhuijzen van Zanten et al. 2016). La dépression, la fatigue, la douleur peuvent être des facteurs handicapants ne permettant pas aux PaSEPs de pouvoir pratiquer des activités physiques. De plus, le développement de comorbidités (cardiovasculaires, psychiatriques, respiratoires, *etc.*) serait un frein supplémentaire pour l'engagement des patients dans un programme d'activité physique. Enfin, les facteurs sociaux-économiques pourraient être déterminants du niveau d'activité physique comme l'obtention d'une pension d'invalidité qui peut mettre fin à l'activité professionnelle ou bien avoir des enfants à charge (Beckerman et al. 2010).

3.2. Conséquences de la sédentarité

Le caractère disséminé et hétérogène de la SEP au sein du SNC amène à une grande diversité de symptômes atteignant différentes fonctions essentielles de la vie quotidienne. Une prévalence plus élevée de troubles psychiatriques (dépression, anxiété), cardiaques (accident

vasculaire cérébral, ischémie cardiaque, hypertension), pulmonaires (maladie chronique des poumons), musculo-squelettiques (arthrite) et corporelles (obésité) existe chez les PaSEPs par rapport à la population générale (Marrie et al. 2015a; Marrie et al. 2015b; Marrie et al. 2015c; Sicras-Mainar et al. 2017). Les traitements de fond n'étant pas anodins pour l'organisme, des effets indésirables sont également possibles et peuvent conduire à diverses comorbidités. En outre, la sédentarité jouerait aussi un rôle néfaste pour les PaSEPs. L'annonce du diagnostic est souvent suivie par une période d'inactivité physique qui induira un déconditionnement physique. Ce déconditionnement impacte plusieurs fonctions physiologiques (capacités aérobies, cardiopulmonaire, musculaire, équilibre...) pouvant limiter l'autonomie des PaSEPs (Motl et al. 2010). La faible puissance maximale aérobie (PMA), la consommation maximale d'oxygène limitée (VO_{2max}), l'augmentation de la pression artérielle, la diminution de la masse musculaire, de la force musculaire volontaire ou évoquée ont été répertoriés comme principaux effets de la sédentarité. Comme expliqué et schématisé par Motl (2010) dans la figure 10, l'ensemble des désadaptations peuvent contribuer à la difficulté de la marche chez les PaSEPs et entretenir le cercle vicieux de l'inactivité physique.

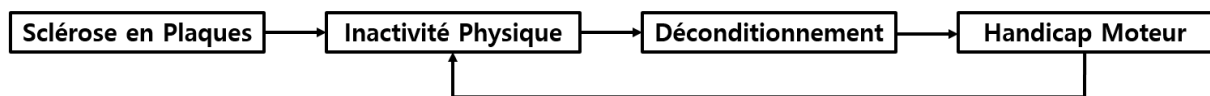


Figure 10 : Cercle vicieux de l'inactivité physique. Issue de Motl et al. (2010)

Hubbard et Motl (2015) ont confirmé ce cercle vicieux en rapportant que le temps de sédentarité mesuré par un accéléromètre était associé à la distance effectuée sur un test de 6 minutes de marche ($r = -0,40$, $p < 0,01$), à la vitesse de marche ($r = 0,35$, $p < 0,01$) et au niveau de handicap ($r = 0,31$, $p < 0,01$). Ainsi, il paraît nécessaire d'accompagner les PaSEPs afin qu'ils puissent avoir une activité physique plus conséquente et quitter ce mode de vie sédentaire.

3.3. Activité physique quotidienne

La prise en charge rééducative des patients peut être utilisée dans le but d'améliorer les capacités physiques et leur permettre d'avoir un mode de vie plus actif. De nombreuses études ont révélé que les PaSEPs ayant un comportement moins sédentaire possédaient de meilleurs résultats sur les mesures objectives telles que la force maximale et le taux de développement de la force (Rooney et al. 2021), la VO_{2max} (Motl et Goldman 2011), la marche (Rooney et al. 2021), l'équilibre (Sebastião et al. 2017) ou sur des mesures subjectives comme la fatigue (Rzepka et al. 2020), la dépression et la qualité de vie (Stroud et Minahan 2009) (Figure 11).

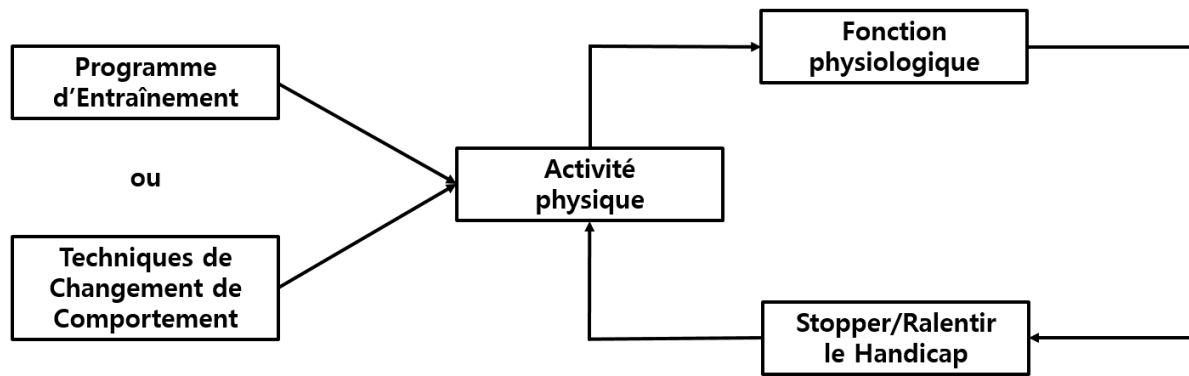


Figure 11 : Schéma du cercle vertueux de l'activité physique. L'apport de l'activité physique ou des techniques de changement de comportement pourrait stopper le cercle vicieux de la sédentarité et ralentir la progression du handicap. Issue de Motl et al. (2010)

Pour augmenter la quantité d'activité physique réalisée, des programmes d'entraînements sont proposés aux PaSEPs où le réentraînement à l'effort est majoritairement employé depuis une vingtaine d'années (Di Fabio et al. 1998; Freeman et al. 1997; Petajan et al. 1996). Avant de détailler ultérieurement l'ensemble des différents types d'entraînements et leurs bénéfiques, il est nécessaire de mentionner les interventions modifiant le comportement des PaSEPs. Klaren et al. (2014) ont réalisé une étude sur les effets d'une intervention basée sur le changement du comportement dans le but de réduire la sédentarité des PaSEPs. Pendant 6 mois, les PaSEPs ont pu avoir accès à des vidéos qui se focalisaient sur l'autogestion de l'activité physique et les temps sédentaires, comment augmenter l'un et diminuer l'autre. De plus, des échanges avec des coaches étaient réalisés sur les objectifs fixés, les progrès accomplis. Des conseils étaient prodigués pour faciliter la modification du comportement afin d'atteindre les objectifs. Grâce à ce programme, le temps en position assise a été diminué constituant une première amélioration dans la lutte contre les effets indésirables de la sédentarité. Une récente méta-analyse a pu souligner l'utilité des thérapies de changement de comportement sur l'activité physique chez les PaSEPs pour le court et moyen terme, lorsque que l'activité physique est mesurée subjectivement avec des questionnaires (e.g. GLTEQ) (Casey et al. 2018). Cependant, cette efficacité n'est pas retrouvée lorsque l'activité physique est mesurée de manière objective à l'aide de podomètre ou d'actigraphe par exemple, ainsi que sur le long terme.

3.4. Réentraînement et SEP

L'activité physique est clairement devenue un outil très utilisé pour développer les différentes capacités physiques et mentales ainsi que pour lutter contre les effets néfastes de la sédentarité et de l'inactivité. Malgré l'avancée des connaissances, l'efficacité des traitements pharmacologiques demeurent limités pour diverses manifestations de la SEP tels que la fatigue, l'équilibre ou la faiblesse musculaire. Cependant, les programmes de rééducation physique ont pu démontrer de nombreux bénéfices intéressants pour différents paramètres physiologiques sans présenter de danger particulier pour les PaSEPs. Lorsque l'activité physique est planifiée, structurée et répétée dans un but d'amélioration des capacités fonctionnelles, il est question d'exercice physique ou de réentraînement à l'effort (Caspersen et al. 1985). Ce réentraînement peut prendre plusieurs formes en fonction des qualités physiques visées.

3.4.1. Entraînement aérobie

L'entraînement aérobie est utilisé dans le but de développer prioritairement les capacités cardiorespiratoires largement déficitaires chez les PaSEPs par rapport à la population générale (Langeskov-Christensen et al. 2015). Historiquement, l'entraînement aérobie consistait à réaliser des contractions musculaires dynamiques avec de faibles charges pendant de longues périodes avec une progression suffisante et une intensité d'au moins 60% de la fréquence cardiaque maximale ou de ses équivalents (échelle de Borg, pourcentage de la VO_{2max} ou de la fréquence cardiaque de réserve) (Uhrbrand et al. 2015). Cette définition se réfère plutôt à un entraînement de type continu qui est utilisé depuis des décennies. Cependant, l'avancée des connaissances dans le domaine de l'entraînement ont amené à moduler les temps de travail/repos ainsi que l'intensité des exercices. En effet, dans les années 1960, l'entraînement par intervalles a fait son apparition dans la littérature scientifique (Reindell et al. 1962). L'entraînement par intervalles se caractérise comme étant une alternance de périodes de haute intensité de travail courtes ou longues entrecoupées de phases de repos (passives ou actives) (Billat 2001). Ces deux types d'entraînement aérobie ont été très utilisés avec les PaSEPs dans les programmes de rééducation avec des bénéfices variés.

3.4.1.1. Entraînement continu

L'effet de l'entraînement continu a commencé à être investigué au début des années 1990 chez les PaSEPs et peut être réalisé sur différentes formes : sur ergocycle, tapis de marche, ergomètre à bras, en milieu aquatique, vélo elliptique. De multiples effets ont été reportés à la

fois sur des paramètres objectifs tels que la VO_{2max} (Bansi et al. 2013a; Castellano et al. 2008; Kerling et al. 2015; Newman et al. 2007; Petajan et al. 1996; Ponichtera-Mulcare et al. 1997; Rampello et al. 2007; Schmidt et Wonneberger 2014), la P_{max} (Petajan et al. 1996; Rampello et al. 2007) ainsi que la force des membres supérieurs ou inférieurs (Gehlsen et al. 1984; Kerling et al. 2015; Petajan et al. 1996). De plus, le recrutement de certaines zones du cerveau pourrait être amélioré (Stellmann et al. 2020), tout comme la fonction immunitaire (Heesen et al. 2003).

Des paramètres fonctionnels tels que l'équilibre (Ahmadi et al. 2013), la marche (Ahmadi et al. 2013; Collett et al. 2011; Conklyn et al. 2010; Geddes et al. 2009; Kileff et Ashburn 2005; Newman et al. 2007; Rodgers et al. 1999; Wonneberger et Schmidt 2015) ou les performances sur des tâches écologiques (Rasova et al. 2006; Schapiro et al. 1988) présentent des valeurs significativement supérieures pour les groupes entraînements par rapport aux groupes contrôles.

De plus, la fatigue (Ahmadi et al. 2013; Kerling et al. 2015; Oken et al. 2004; Rasova et al. 2006; Schmidt et Wonneberger 2014), la qualité de vie (Hassanpour-Dehkordi et Jivad 2014; Kerling et al. 2015; Mostert et Kesselring 2002; Oken et al. 2004; Petajan et al. 1996; Rasova et al. 2006; Sabapathy et al. 2011a; Schulz et al. 2004; Sutherland et al. 2001; Swank et al. 2013), la dépression (Ahmadi et al. 2013; Hebert et al. 2011; Rasova et al. 2006; Swank et al. 2013) ou encore les fonctions cognitives (Sandroff et al. 2017) ont été améliorées par l'entraînement continu par rapport au groupe contrôle. Cependant ces améliorations ne sont pas systématiques (Geddes et al. 2009; Gehlsen et al. 1986; Harvey et al. 1999; Skjerbæk et al. 2014; van den Berg et al. 2006). Par exemple, l'entraînement en endurance n'a pas montré d'amélioration pour les facteurs neurotrophiques issues du cerveau (*Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF*) ou encore des agents anti-inflammatoires (IL-6) qui auraient un rôle le rôle neuroprotecteur et régénérateur au sein du SNC (Briken et al. 2016) (Tableau 1). Cependant, l'entraînement en endurance dans un milieu aquatique pourrait avoir des effets positifs sur les marqueurs neurotrophiques (Askari et al. 2017).

L'ensemble des adaptations liées à l'entraînement aérobie sont principalement associées à une amélioration de la différence artérioveineuse en oxygène ainsi qu'à un meilleur volume d'éjection systolique permettant d'avoir un débit cardiaque moins important pour une intensité d'exercice sous-maximale (Jones et Carter 2000). De plus, le transport de l'oxygène par les globules rouges est amélioré grâce à la quantité d'hémoglobine plus importante et qui, combiné à une meilleure capillarisation, facilitent les échanges au sein du muscle. Enfin, l'augmentation

de la taille et du nombre de mitochondries, de l'activité enzymatique et de la chaîne des transports des électrons permettront d'améliorer les capacités oxydatives du muscle. Bien que ces explications aient été établies sur des sujets sains, la modification des mécanismes cités précédemment comme les adaptations cardio-vasculaires ne sont pas écartés chez les PaSEPs (Feltham et al. 2013).

Ces modifications sont nécessaires pour les PaSEPs car il a déjà été rapporté des déficits aux niveaux de la diffusion alvéolo-capillaire (Carvalho et al. 2012), cardiovasculaire (Huang et al. 2015) ainsi qu'au niveau des capacités oxydatives du muscle (Harp et al. 2016). Ces adaptations cardiovasculaires et neuromusculaires sont accompagnées par des améliorations subjectives comme la fatigue, la dépression ou la qualité de vie. L'entraînement aérobie serait plus efficace que l'entraînement en résistance dans la réduction de la fatigue (Heine et al. 2015; Taul-Madsen et al. 2021). En effet, une revue systématique et méta-analyse a montré qu'une association modérée entre la fatigue et les capacités cardio-respiratoires alors que l'association entre la force musculaire et la fatigue était faible (Rooney et al. 2019b). L'amélioration des capacités cardio-respiratoires pourrait induire une utilisation d'un pourcentage plus faible de la capacité maximale aérobie, c'est-à-dire diminuer l'effort relatif fourni pendant les exercices sous-maximaux. Cela pourrait réduire la dépense énergétique quotidienne relative et par conséquent réduire la fatigue (Motl et al. 2012a).

3.4.1.2. Entraînement par intervalles

Au vu de la faisabilité du travail continu à des intensités relativement élevées (e.g. jusqu'à 80% de la fréquence cardiaque maximale théorique) (Andreasen et al. 2011), de récentes études se sont intéressées au mode d'entraînement par intervalles à intensité élevée, et ce, dans différents types de pathologies telles que le cancer (West et al. 2015) ou les maladies cardiovasculaires (Warburton et al. 2005). C'est donc assez naturellement que ce type d'entraînement a été utilisé avec les PaSEPs. Les intensités utilisées (90%-110% P_{max} et/ou fréquence cardiaque maximale) ainsi que le ratio temps de travail/temps de repos (60/180 s) sont variables. L'entraînement par intervalles induit une amélioration de la VO_{2max} (Bansi et al. 2018; Keytsman et al. 2019; Langeskov-Christensen et al. 2021; Mokhtarzade et al. 2018; Wens et al. 2015a; Wonneberger et Schmidt 2019; Zaenker et al. 2018; Zimmer et al. 2018), une baisse du quotient respiratoire à intensité d'exercice donnée (Keytsman et al. 2019), une hausse de la P_{max} (Feltham et al. 2013; Wens et al. 2015a; Zaenker et al. 2018), de la force (Collett et

al. 2011; Wens et al. 2015a; Zaenker et al. 2018), de l'endurance (Wens et al. 2015a), et de la tolérance à l'exercice (Keytsman et al. 2019).

D'autres marqueurs tels que la distance de marche (Collett et al. 2011), la qualité de vie (Collett et al. 2011; Zaenker et al. 2018), ou différentes fonctions cognitives (Zimmer et al. 2018) font partie des éléments améliorés par l'entraînement par intervalles.

La morphologie est impactée par ce type d'entraînement qui induit une modification de la taille des fibres (Wens et al. 2015a), de la masse maigre (Wens et al. 2015a) et du poids (Keytsman et al. 2019). Cependant, les résultats ne sont pas systématiquement significatifs (Skjerbæk et al. 2014).

La production de polynucléaires neutrophiles a été observée après un entraînement d'intervalles à haute intensité, contrairement à un entraînement modéré, que ce soit chez l'homme (Joisten et al. 2021a; Mokhtarzade et al. 2018) ou la souris (Naghizadeh et al. 2018). De manière similaire, sur le modèle murin, ce type d'entraînement a augmenté la production de biomarqueurs précurseurs de la myéline et diminué les marqueurs inflammatoires (Zimmer et al. 2018). Cela était associé avec une diminution du processus de démyélination (Farahmand et al. 2020). Ces agents neurotrophiques, comme le BDNF par exemple, sont très importants car cela peut affecter la survie des neurones, la structure des circuits neuronaux et favoriser la croissance de nouveaux neurones et synapses (Langeskov-Christensen et al. 2017).

Avec l'entraînement par intervalles, les mécanismes d'adaptations sont semblables à ceux de l'entraînement continu bien qu'au niveau neuromusculaire, une augmentation de la taille des fibres de types I pourrait se produire et donc favoriser l'utilisation de l'oxygène (Jones et Carter 2000). On peut également observer que pour une quantité de travail similaire (en modulant les durées de travail/repos et l'intensité), les gains sont meilleurs au niveau mitochondrial avec l'entraînement par intervalles par rapport à l'entraînement continu mais cela est moins évident pour la fonction cardiaque (MacInnis et Gibala 2017). Cependant, il est compliqué d'interpréter les mécanismes cardiaques, respiratoires ou neuromusculaires en lien avec l'entraînement par intervalles chez les PaSEPs étant donné dans les études qui ont analysé les effets du HIIT, celui-ci était combiné à du renforcement musculaire (Farup et al. 2016; Wens et al. 2015a; Wens et al. 2017; Wens et al. 2015b) ou était focalisé sur des mécanismes inflammatoire/neurotrophiques (Joisten et al. 2021a; Joisten et al. 2021b; Zimmer et al. 2018).

Tableau 1. Effets de l'entraînement aérobie chez les PaSEPs

| Étude | Échantillon | Type de SEP | EDSS | Modalité d'exercice | Durée | Résultats principaux |
|-------------------------|---|-------------|----------------------------------|--|----------------------------|--|
| Ahmadi et al., 2013 | Endu : 10 Y : 11 C : 10 | ND | Endu : 2,4 Y : 2,0 C : 2,2 | Endu : 40-75% de la FC _{max} théorique sur tapis de marche Y : Cours de yoga | 3*30 minutes – 8 semaines | ↑ Equilibre, endurance de marche, ↓ Fatigue, dépression et anxiété pour les 2 groupes ↓ Anxiété plus importante pour Y par rapport à Endu |
| Askari et al., 2017 | RM : 10 EnduA : 10 C : 10 | ND | 2,0-4,0 | RM : 2 séries de 10-12 reps 40-70% 1-RM EnduA : 20 min d'exercices aquatiques | 3 séances – 8 semaines | ↑ Facteurs neurotrophiques pour RM et EnduA |
| Bansi et al., 2013a | Endu : 28 EnduA : 24 | ND | Endu : 4,7 EnduA : 4,6 | Endu : 70% de la FC _{max} théorique ou 60% VO _{2max} sur cycloergomètre à sec EnduA : Idem mais en piscine + Programme de rééducation | 5*30 minutes – 3 semaines | → Cytokines (IL-6, sIL-6, TNF) et NGF, Fatigue pour Endu et EnduA ↑ BDNF pour EnduA ↑ VO _{2pic} , P _{max} et FC _{max} |
| Briken et al., 2016 | Endu : 32 C : 10 | SP, PP | 4,9 | Endu : 100 à 130% du seuil ventilatoire 1 pendant 15 à 45 min sur ergocycle, rameur ou ergomètre à bras | 2-3 sessions – 9 semaines | → BDNF, IL-6 et Irisin |
| Castellano et al., 2008 | Endu : 11 | RR | 4,3 | Endu : 60% de VO _{2pic} sur cycloergomètre | 3*30 minutes – 8 semaines | → Cytokine pro inflammatoire (IL-6, TNF, IFN) ↑ VO _{2pic} absolu |
| Collet et al., 2011 | Endu : 20 Intermittent : 18 EC : 17 | RR, SP, PP | ND | Endu : Exercice continu à 45% PMA Intermittent : 30s à 90% PMA – 30 sec repos EC : Combiné | 2*20 minutes – 12 semaines | ↑ Test de marche et fonctionnel pour les 3 groupes avec tendance pour Intermittent → P _{max} |

| | | | | | | |
|------------------------------------|-------------------------------|------------|-------------------------------|--|----------------------------|---|
| Geddes et al., 2009 | Endu : 8 C : 4 | ND | 4,0-6,0 | Endu : 15-30 min de marche à 60-80% de leur FC de réserve | 3*30 minutes – 12 semaines | ↑ Distance de marche, ↓ Coût énergétique à la marche → FC, Fatigue |
| Gehlsen et al., 1984 ; 1986 | Endu : 10 | ND | ND | Endu : Exercice aérobic (vélo, course) dans l'eau, 60-75% de la FC _{max} théorique | 3 séances - 10 semaines | ↑ Force et puissance des membres supérieurs et inférieurs ↓ Fatigue |
| Hassanpour-Dehkordi and Jivad 2014 | Endu : 20 Y : 20 C : 21 | ND | ND | Endu : 25-30 minutes de marche Y : Cours de yoga | 3 séances - 12 semaines | ↑ QDV pour Endu et Y |
| Heesen et al., 2003 | Endu : 15 C : 13 | RR, SP, PP | 2,3 | Endu : 75% de la P _{max} sous forme d'intervalles | 2*30 minutes - 8 semaines | → Cytokines (IFN et IL-10) Plus faible ↑ ACTH et b-endorphine TNF après exercice pour le groupe Endu |
| Kerling et al., 2015 | EC : 19 Endu : 18 | ND | EC : 2,6 E : 3,1 | EC : 20 min au seuil ventilatoire 1 + 2 series de 10-15 reps Endu : 20 min au seuil ventilatoire 1 | 2*40 - 12 semaines | ↑ VO _{2max} , QDV, Fatigue pour EC et Endu |
| Kileff et Ashburn, 2005 | Endu : 8 | ND | 4,0-6,0 | Endu : 60-80% de FC _{max} théorique sur cycloergomètre | 2*30 minutes – 12 semaines | ↓ Handicap, ↑ Test de marche |
| Mostert et Kesselring, 2002 | Endu : 13 C : 13 | RR, SP, PP | Endu : 4,6 C : 4,5 | Endu : 55% de VO _{2max} sur cycloergomètre, entraînement au seuil C : Programme de rééducation classique | 5*30 minutes – 4 semaines | ↑ VO ₂ au seuil, PMA, paramètres ventilatoires et QDV → VO _{2max} Tendance ↓ Fatigue |
| Newman et al., 2007 | Endu : 16 | ND | « Marcher 10 mètres en 60 s » | Endu : 55-85% de la FC _{max} théorique, tapis de marche, vitesse confort | 3*30 minutes – 4 semaines | ↓ VO ₂ au repos, ventilation, FC et cout énergétique à l'exercice ↑ Vitesse de marche et endurance, paramètres spatio-temporels de la marche → Fatigue |

| | | | | | | |
|---------------------------------|--|------------|---------------------------------------|---|---------------------------|--|
| Oken et al., 2004 | Endu : 21 Y : 26 C : 22 | ND | Endu : 2,9 Y : 3,2 C : 3,1 | Endu : « Intensité légère à modéré » | 1 session – 26 semaines | ↓ Fatigue, ↑ QDV → Dépression, Humeur pour Endu et Y |
| Petajan et al., 1996 | Endu : 21 C : 25 | ND | Endu : 3,8 C : 2,9 | Endu : 60% de VO_{2max} sur cycloergomètre | 15/3/30 | ↑ VO_{2max} , P_{max} Fatigue, QDV: ↑ pendant l'entraînement ↑ Force extenseur genou/épaule, fléchisseur coude/épaule |
| Ponichtera-Mulcare et al., 1997 | Endu1 : 11 Endu2 : 8 C : 4 | ND | Endu1 : 1,9 Endu2 : 5,8 C : 3,2 | Endu1 : 65-70% de FC_{max} théorique sur cycloergomètre Endu2 : Idem sur ergomètre à bras | 2 séances – 24 semaines | ↑ VO_{2max} pour Endu1 et Endu2 ↓ VO_{2max} pour le C |
| Rampello et al., 2007 | Endu : 8 N : 11 | ND | 3,5 | Endu : 60% de VO_{2max} sur cycloergomètre N : Rééducation neurologique | 8*30 minutes – 8 semaines | ↑ PMA et de la VO_{2pic} , QDV, test de marche → Fatigue |
| Rasova et al., 2006 | Endu : 36 K : 24 Endu+K : 19 C : 16 | ND | 1,0-6,5 | Endu : 60% de VO_{2max} sur cycloergomètre K : Séances de kinésithérapie Endu+K : Combinaison des 2 | 2 séances – 8 semaines | ↑ Pmax et QDV, → VO_{2pic} , ↓ Fatigue, dépression, RPE pour le groupe Endu ↑ Ventilation pulmonaire et QDV ↓ Fatigue, dépression pour K ↑ Ventilation pulmonaire, QDV ↓ FCrepos, fatigue, dépression pour Endu+K |
| Rodgers et al., 1999 | Endu : 18 | ND | 3,6 | Endu : 65-70% de FC_{max} théorique sur cycloergomètre | 2 séances – 24 semaines | ↑ VO_{2max} , cadence et vitesse de marche |
| Sabapathy et al., 2011a | RM : 8 Endu : 8 | RR, SP, PP | ND | RM : 2-3 séries de 6-10 reps Endu : 8 exercices aérobie de 5-min | 2 sessions – 8 semaines | ↑ Equilibre, fatigue, ↓ Impact physique de la maladie pour les 2 groupes |

| | | | | | | |
|-------------------------------|----------------------|----|-----------------------|--|----------------------------|--|
| Schapiro et al., 1988 | Endu : 25 RM : 25 | ND | 3,6 | Endu : 65-80% de FC_{max} théorique sur cycloergomètre | 4-5 sessions – 16 semaines | ↑ Seuil ventilatoire 1, P_{max} → Force de préhension et marqueurs sanguins |
| Schmidt et Wonneberger, 2014 | Endu : 44 | RR | 4,1 | Endu : 65-70% de FC_{max} théorique sur cycloergomètre et un entraînement en intervalle à 70-80 de la FC_{max} théorique | 3*30 minutes – 12 semaines | ↑ VO_{2max} , ↓ Fatigue |
| Schulz et al., 2004 | Endu : 23 C : 16 | ND | Endu : 2,5 C : 2,7 | Endu : Intermittent à 60% de la VO_{2max} sur cycloergomètre et au max 75% PMA | 2*30 minutes – 8 semaines | ↑ PMA, VO_{2max} , équilibre pour les 2 ↑ QDV (mais pas SF36) pour Endu par rapport à C ↓ Lactate par rapport à C → Fatigue, dépression, humeur, facteurs endocriniens, immunologique et neurotrophique |
| Stellman et al., 2020 | Endu : 30 C : 27 | RR | 1,5 | Endu : entraînement individualisé sur cycloergomètre | 2-3 séances – 12 semaines | ↑ Connectivité fonctionnelle et structurelle pour Endu |
| Sutherland et al., 2001 | Endu : 11 C : 11 | ND | <5,0 | Endu: Exercice aérobie (vélo, course) dans l'eau | 3 séances – 10 semaines | ↑ de paramètres de la QDV et humeur ↓ Fatigue |
| Swank et al., 2013 | Endu : 9 | RR | 3,0 | Endu : 50-70% de VO_{2max} sur tapis de marche ou ergomètre à bras → RPE 13 | 2*30 minutes – 8 semaines | ↑ Composante mentale de la QDV ↓ Dépression |
| Wonneberger and Schmidt, 2015 | Endu : 44 C : 16 | RR | Endu: 1,9 C : 2,0 | Endu : 2 sessions intervalles : 3*5 min à 70-80% FC_{max} + 1 session 65-70% de FC_{max} sur tapis de marche | 3*30 minutes – 12 mois | ↑ Paramètres biomécaniques de marche (longueur de pas, temps de contact), ↓ de la cadence à la marche avec dénivelé |

| Entraînement par intervalles | | | | | | |
|-------------------------------------|---|------------|---|--|--|---|
| Bansi et al., 2018 | HIIT : 27 Endu : 30 | RR, SP | HIIT : 4,4 Endu : 4,4 | HIIT: 5*3 min à 85-90% de la FC_{max} Endu : 70% FC_{max} | HIIT: 3 sessions – 5 semaines Endu: 5 sessions – 5 semaines | ↑ Serotonine et ratio Kynurénine/Tryptophane, ↓ Tryptophane métabolites pour les 2 groupes (Augmentation du milieu pro inflammatoire) |
| Feltham et al., 2013 | HIIT : 9 Endu : 12 | RR, SP, PP | ND | HIIT : 30s 90% P_{max} -30s off, 20 min Endu : 45% P_{max} , 20 min | 2 sessions – 12 semaines | ↑ VO_{2pic} , puissance pic pour les 2 groupes |
| Joisten et al., 2021 | HIIT : 35 Endu : 33 | RR, SP | HIIT : 4,4 Endu : 4,6 | HIIT : 5*90s à 95-100% de FC_{max} Endu : 65% de FC_{max} 24min | 3 sessions - 3 semaines | ↓ Marqueurs de l'inflammation pour HIIT |
| Keytsman et al., 2019 | HIIT : 18 | ND | HIIT : 1,9 | HIIT : Semaine 1 : 60-180 min à 60-90% FC_{max} Semaine 2 : 3*60s (90-100% FC_{max}) Semaine 3 : 2-3h, 70-90% FC_{max} ; 3*90s(90-100% FC_{max}) | 2-3 sessions – 24 semaines | ↓ Poids, IMC ↑ VO_{2max} , quantité de travail, temps à épuisement, pic de lactate, quotient respiratoire |
| Langeskov-Christensen et al., 2021 | HIIT : 43 C : 43 | RR, SP, PP | HIIT : 3,0 C : 2,5 | HIIT : 1 session continue, 1 session intervalle 30-60 minutes à 65-95% de la FC_{max} | 2 sessions – 24 semaines | ↑ VO_{2max} mais → performance cognitive pour le groupe HIIT par rapport au groupe C |
| Mokhtarzade et al., 2018 | HIITN : 17 HIITO : 17 CN: 14 CO : 13 | RR | HIITN : 1,5 HIITO : 1,8 CN: 1,4 CO : 1,7 | HIIT: 3*10 à 60% P_{max} la 1 ^{ère} semaine pour atteindre 3*6 à 75% P_{max} | 3 sessions – 8 semaines | ↑ BDNF pour HIITN par rapport CN ↑ VO_{2pic} et PDGF pour HIITN/ HIITO par rapport à CN/CO ↑ Marqueurs de la perméabilité de la BHE pour HIITN par rapport aux autres groupes |

| | | | | | | |
|----------------------------------|-------------------------------|------------|----------------------------------|--|---|---|
| Skjerbaek et al., 2014 | HIIT : 6 C : 5 | SP, PP | 6,5-8,0 | C : exercice encadré spécialisé HIIT : Idem+ 6*3 à 65-75% of VO _{2pic} + 30-60s sprint courts en fin d'intervalles | 2,5 sessions - 4 semaines | Tendance de ↑ VO _{2pic} pour le groupe HIIT → Impact de la maladie, force, fonction motrice |
| Wens et al., 2015a | EC : 12 EC2 : 12 C : 11 | RR, SP | EC : 2,3 EC2 : 2,7 C : 2,5 | EC : HIIT (5*1-2 min à 80-120% de la FC _{max}) + RM (1-2 10-20 reps) EC2 : Haute intensité continue + RM | 2,5 sessions - 12 semaines | ↑ CSA, force et quantité d'activité physique, EC et EC2 ↑ VO _{2max} et masse maigre pour EC |
| Wonneberger et Schmidt., 2019 | HIIT : 22 Endu : 18 | RR | HIIT : 2,3 Endu : 2,2 | HIIT : échauffement de 7 min à 40-50% puis 8*60s à 70% P _{max} Endu : 50% P _{max} | 3 séances – 8 semaines | ↑ VO _{2pic} pour HIIT → Fatigue, test de marche pour les 2 groupes |
| Zaenker et al., 2018 | HIIT : 26 | RR, SP, PP | 2,0 | HIIT : Semaine 1-4 : HIIT (5*1-3 min à 90-100% P _{max}) + RM (4-5 séries de 10-15 reps) Semaine 5-12 : Idem + Endu ou RM | 2-3 sessions – 12 semaines | ↑ VO _{2pic} , pic de puissance et de lactate, FC _{max} , force des extenseurs et fléchisseurs du genou et de paramètres de QDV |
| Zimmer et al., 2018 | HIIT : 27 Endu : 30 | RR, SP | HIIT : 4,4 Endu : 4,4 | HIIT : 5*3 min à 85-90% de la FC _{max} Endu : 70% FC _{max} | HIIT : 3 sessions – 5 semaines Endu: 5 sessions – 5 semaines | ↓ Protéines inflammatoires, ↑ Mémoire verbale, capacité d'inhibition pour HIIT ↑ VO _{2pic} , Fonctions exécutives pour les 2 |

ACTH : hormone adrénocorticotrope ; BDNF : Facteur neurotrophique issu du cerveau (Brain Derived Neurotrophic Factor) ; BHE : Barrière hémato-encéphalique ; C : Groupe contrôle ; CN : Groupe contrôle en poids normal ; CO : Groupe contrôle en obésité ; CSA : Section transversale du muscle (Cross Sectional Area) ; EC : Groupe entraînement combiné ; Endu : Groupe entraînement endurance. EnduA : Groupe entraînement endurance aquatique ; FC_{max} : Fréquence cardiaque maximale ; HIIT : Groupe entraînement en intervalles de haute intensité (High Intensity Interval Training) ; HIITN : groupe HIIT en poids normal ; HIITO : groupe HIIT en obésité ; IL : Interleukine ; IMC : Indice de masse corporelle ; IFN : Interferon ; K : Groupe avec kinésithérapie ; ND : non disponible ; NGF : Facteur de croissance nerveuse (Nerve Growth Factor) ; PDGF : facteur de croissance dérivé des plaquettes (Platelet-Derived Growth Factor) ; PMA : Puissance maximale aérobie ; P_{max} : Puissance maximale ; PP : Sclérose en plaques Primaire Progressive ; QDV : Qualité de vie ; RM : Groupe renforcement musculaire ; RPE : Perception de l'effort ; RR : Sclérose en plaques Récurrente-Rémittente ; SF-36 : Questionnaire de qualité de vie chez les PaSEPs ; SP : Sclérose en plaques Secondaire Progressive ; TNF : Facteur de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor) ; VO₂ : oxygen uptake ; Y : Groupe yoga.

3.4.2. Entraînement en résistance

L'entraînement en résistance est la deuxième forme d'entraînement la plus utilisée après l'entraînement aérobie dans les programmes de réhabilitation. Il peut être défini comme tout exercice favorisant les mouvements de force contre une certaine résistance (e.g. bandes élastiques, machines de musculation traditionnelle, poids du corps) (Bruno et al. 2019). Au vu de la faiblesse musculaire des PaSEPs, l'entraînement en résistance a été prescrit. De nombreuses méta-analyses ou revues systématiques ont pu démontrer l'efficacité de l'entraînement en résistance chez les PaSEPs (Kjølhede et al. 2012; Platta et al. 2016). La majorité des études ayant mis en place un entraînement en résistance se sont focalisées sur les membres inférieurs. La force des membres inférieurs est un élément essentiel à la mobilité et donc à l'autonomie. De plus, les membres inférieurs sont touchés plus précocement par la maladie par rapport aux membres supérieurs (de Ruiter et al. 2001). L'amélioration de la force des extenseurs du genou (Aimeta et al. 2006; Broekmans et al. 2011; Dalgas et al. 2010a; Dalgas et al. 2009; Dalgas et al. 2010b; de Souza-Teixeira et al. 2009; DeBolt et McCubbin 2004; Dodd et al. 2006; Dodd et al. 2011; Fimland et al. 2010; Fisher et al. 2000; Kierkegaard et al. 2016; Kjølhede et al. 2015; Medina-Perez et al. 2014; Moradi et al. 2015; Pérez et al. 2007; White et al. 2006a; White et al. 2004; Yates et al. 2002), des fléchisseurs du genou (Broekmans et al. 2011; Dodd et al. 2011; Kierkegaard et al. 2016; Kjølhede et al. 2015; Moradi et al. 2015), des fléchisseurs du coude (Taylor et al. 2006b), des fléchisseurs de cheville (Fimland et al. 2010; White et al. 2004) étaient supérieurs pour le groupe entraînement en résistance par rapport au groupe contrôle. La progression de la force peut s'expliquer par la hausse du niveau d'activation maximale volontaire, qui est dégradé chez les PaSEPs. En effet, à l'issue d'un entraînement en résistance, un meilleur recrutement des unités motrices était observé à travers des mesures EMG (Fimland et al. 2010; Kjølhede et al. 2015). Au niveau musculaire, une augmentation des fibres de type II a aussi été établie (Dalgas et al. 2010b). Par ailleurs, Akbar et al. (2020) ont observé une augmentation de l'activation des zones du cerveau lié à la fatigue à l'issue d'un entraînement résistance. Cependant, la charge lésionnelle ou la taille du cerveau n'ont pas été améliorées (Tableau 2).

De plus, les paramètres de la marche tels que la vitesse (Cakt et al. 2010; Gutierrez et al. 2005; Hogan et al. 2014; Kierkegaard et al. 2016; Kjølhede et al. 2015; Moradi et al. 2015; Pérez et al. 2007; Sabapathy et al. 2011a; Taylor et al. 2006b; White et al. 2004), la longueur de pas (Gutierrez et al. 2005), ou la cinétique (augmentation de la puissance générée par la hanche et le genou au cours de la marche) (Filipi et al. 2010) ont été développés conjointement

avec l'équilibre (Aydın et al. 2014; Coote et al. 2015; Filipi et al. 2010) et l'endurance de force (Coote et al. 2015; de Souza-Teixeira et al. 2009; Dodd et al. 2011; Taylor et al. 2006b) après une intervention en résistance. Cela offre aux PaSEPs des qualités fonctionnelles supérieures. En supplément des bénéfices fonctionnels, des effets sur la fonction immunitaire ont aussi été reportés (White et al. 2006a; White et al. 2006b).

Au niveau subjectif, des gains supérieurs pour la fatigue (Akbar et al. 2020; Coote et al. 2015; Dalgas et al. 2010a; Dodd et al. 2011; Filipi et al. 2010; Gutierrez et al. 2005; Kierkegaard et al. 2016; Sabapathy et al. 2011a; White et al. 2006a), la qualité de vie (Cakt et al. 2010; Coote et al. 2015; Dalgas et al. 2010a; Hogan et al. 2014), l'humeur (Dalgas et al. 2010a) et la dépression (Aydın et al. 2014; Cakt et al. 2010) ont été montrés pour le groupe entraînement en résistance par rapport au groupe contrôle.

Les effets de ce type d'entraînement sont à la fois d'ordre nerveux et musculaire. En effet, une hypertrophie des fibres musculaires et notamment des fibres types II est une des adaptations classiques de l'entraînement en résistance. Une modification de la raideur du tendon peut être observée et peut donc participer à une hausse du taux de développement de la force (Folland et Williams 2007). Au niveau nerveux, l'entraînement en résistance produit une augmentation de la fréquence de décharge des UMs ainsi qu'une augmentation du nombre d'UM recrutées. De plus, la synchronisation des UMs ainsi que la réduction de la co-activation des muscles antagonistes contribue à l'amélioration de la force chez les sujets sains (Folland et Williams 2007). De nouveau, ces explications ont été constituées chez les sujets sains mais ces phénomènes ont aussi été observés de manière similaire chez les PaSEPs (Dalgas et al. 2010b; Fimland et al. 2010).

L'atrophie musculaire est une des conséquences indirectes de la maladie auquel les PaSEPs doivent faire face (Kent-Braun et al. 1997). Cette désadaptation contribue à la faiblesse musculaire et à la détérioration de certaines capacités fonctionnelles (e.g. marche, équilibre). L'entraînement en résistance produit aussi une hypertrophie des fibres musculaires à typologie rapide chez les PaSEPs (Dalgas et al. 2010b) ou plus globalement, une augmentation de la taille des muscles fléchisseurs/extenseurs du genou (Kjølhede et al. 2015). Chez les PaSEPs, la capacité de recrutement est largement altérée (Zijdwind et al. 2016), probablement en raison d'une diminution de la fréquence maximale de décharge des UMs (Rice et al. 1992). Cependant, l'entraînement en résistance peut produire une amélioration des paramètres nerveux comme démontré avec l'augmentation de l'activité EMG (Dalgas et al. 2013; Fimland et al. 2010;

Kjølhede et al. 2015). Etant donné que le système nerveux est prioritairement affecté par la maladie, les gains observés sur le plan nerveux peuvent être importants [40% d'amélioration de l'activité EMG pour le muscle soléaire (Fimland et al. 2010) ; 36% pour le muscle vaste latérale; 40% pour le muscle droit antérieur et 31% pour le muscle demi-tendineux (Dalgas et al. 2010b) ; 21% pour le muscle vaste latérale ; 33% pour le biceps fémoral (Kjølhede et al. 2015)].

Les mécanismes explicatifs de l'amélioration de la fatigue ou autre facteur par l'entraînement en résistance restent peu clairs. L'hypothèse actuelle est que l'augmentation de la force pourrait avoir une incidence sur la fatigabilité, laquelle est liée à la perception de la fatigue (Loy et al. 2017). Si les PaSEPs ont une meilleure résistance à la fatigabilité, la fatigue pourrait être allégée lors des activités de la vie quotidienne (Twomey et al. 2017).

Jusqu'à présent, l'ensemble des études citées évaluait un type d'entraînement en comparaison avec ou sans groupe contrôle. Néanmoins, la comparaison entre un entraînement en résistance et aérobie a été réalisée chez des PaSEPs. Que ce soit au niveau des gains objectifs ou subjectifs, aucune différence n'a été observée (Askari et al. 2017; Sabapathy et al. 2011b). Une récente méta-analyse a pu confirmer que l'entraînement aérobie et en résistance induisait des gains similaires pour la fatigue ou les fonctions physiques telles que la marche (Taul-Madsen et al. 2021).

Tableau 2. Effets de l'entraînement en résistance chez les PaSEPs

| Étude | Échantillon | Type de SEP | EDSS | Modalité d'exercice | Durée | Résultats principaux |
|------------------------|---------------------------------|-------------|-----------------------------------|---|---|---|
| Akbar et al., 2020 | RM : 5 ET : 5 | RR, SP, PP | ND | RM : 1-3 séries de 10-15 reps | 4*120 minutes + 3 sessions à domicile - 16 semaines | ↑ Connexion fonctionnel pour RM |
| Aimeta et al., 2006 | RM1 : 75 RM2 : 12 | ND | ND | RM1 : 40% 1-RM RM2 : 70% 1-RM | 2-3 séances – 4-6 semaines | ↑ Force des extenseurs pour les 2 groupes |
| Askari et al., 2017 | RM : 10 EnduA : 10 C : 10 | ND | 2-4 | RM : 2 séries de 10-12 reps 40-70 1-RM EnduA : 20 min d'exercices aquatiques | 3 séances – 8 semaines | ↑ Facteurs neurotrophiques pour RM et EnduA |
| Aydin et al., 2014 | RMH : 16 RMD : 20 | RR | RMH : 3,6 RMD : 3,4 | RMH, RMD : Exercice de Calisthenics | 5*60 minutes – 12 semaines | ↑ Equilibre, test de marche, anxiété, QDV pour les 2 groupes ↓ Dépression et équilibre pour RMH par rapport à RMD |
| Broekmans et al., 2011 | RM : 11 RM+E : 11 C : 14 | ND | RM : 4,5 RM+E : 4,4 C : 4,1 | RM : 1-2 séries de 10-15 reps à 60% 1-RM RM+E : Idem + électrostimulation du quadriceps | 2,5 sessions de 60 minutes – 20 semaines | ↑ 1-RM, Force max des extenseurs et fléchisseurs du genou pour RM et RM+E ↓ Fatigabilité pour les 3 groupes ↑ Equilibre pour RM |
| Cakt et al., 2010 | RM1 : 15 RM2 : 15 C : 15 | RR, SP | <6 | RM1 : 15 reps de 2 mins de pédalage à 40M du maximal toléré + équilibre RM2 : Idem mais à domicile | 2 sessions – 8 semaines | ↑ Durée d'exercice, tolérance maximale à l'exercice, tests fonctionnelles, test de marche, perception de la fonction physique, ↓ fatigue et dépression pour RM1 ↑ Durée d'exercice, tolérance maximale à l'exercice, peur de la chute, perception de la fonction physique pour RM2 RM1 > RM2 |

| | | | | | | |
|--------------------------------|----------------------|------------|---------------------|---|---|--|
| Coote et al., 2015 | RM : 10 RM+E : 15 | RR, SP, PP | ND | RM : 1-3 séries de 10-12 reps RM+E : Idem + électrostimulation du quadriceps | Semaine 1-6 : 2 sessions par semaine Semaine 7-12 : 3 sessions par semaine | ↓ Fatigue pour RM+E par rapport à RM ↑ Endurance musculaire, équilibre pour RM+E ↓ Impact physique de la maladie pour RM+E |
| Dalgas et al., 2009 | RM : 15 C : 16 | ND | RM : 3,9 C : 3,7 | RM : 3-4 séries de 8-12 reps à 60-90% 1-RM | 2 sessions – 12 semaines | ↑ Force des extenseurs et fléchisseurs de genou |
| Dalgas et al., 2010a | RM : 15 C : 16 | ND | RM : 3,9 C : 3,7 | Idem à Dalgas et al., 2009 | 2 sessions – 12 semaines | ↑ CSA et hypertrophie des fibre de type II, Force des extenseurs et fléchisseurs du genou |
| Dalgas et al., 2010b | RM : 15 C : 16 | ND | RM : 3,9 C : 3,7 | Idem à Dalgas et al., 2009 | 2 sessions – 12 semaines | ↑ Tests fonctionnels, tests escaliers, QDV, humeur, ↓ fatigue |
| Dalgas et al., 2013 | RM : 15 C : 16 | ND | RM : 3,9 C : 3,7 | Idem à Dalgas et al., 2009 | 2 sessions – 12 semaines | ↑ Force et de l'EMG des extenseurs et fléchisseurs du genou |
| DeBolt and McCubbin., 2004 | RM : 19 C : 17 | RR, SP, PP | 1,0-6,5 | PDC, 2 or 3 séries, 8-12 reps | 3*30 minutes– 8 semaines | ↑ Puissance extension genou → Equilibre |
| De Souza-Teixeira et al., 2009 | RM : 13 | ND | RM : 3,4 | RM : 3 séries de 10-15 reps à 40-70% 1-RM | 3*30 minutes - 10 semaines | ↑ Force isométrique, endurance musculaire, hypertrophie et test fonctionnels |
| Dodd et al., 2006 | RM : 9 | ND | ND | RM : 2 séries de 12 reps | 2*60 minutes - 10 semaines | ↓ Fatigue |
| Dodd et al., 2011 | RM : 36 C : 35 | RR | ND | RM : 2 séries de 12 reps | 2*45 minutes – 10 semaines | ↑ Force, QDV ↓ Fatigue |

| | | | | | | |
|--------------------------|---------------------------------------|------------|---------------------|--|---------------------------------------|--|
| Filipi et al., 2010 | RM : 33 | ND | ND | RM : 2-3 séries de 10 reps | 2*50 minutes – 6 mois | ↑ Dextérité, cognition, équilibre, biomécanique de marche ↓ Fatigue |
| Fimland et al., 2010 | RM : 7 C : 7 | ND | RM : 4,6 C : 3,5 | 4 séries de 4 reps à 85-90% 1-RM | 5 séances – 3 semaines | ↑ Force et de l'activité EMG des extenseurs de cheville ; ratio onde V/onde M |
| Gutierrez et al., 2005 | RM : 8 | ND | 3,6 | Sem 1: 50% MVC; Sem 2: 60% MVC; Sem 3-8: 70% MVC. Quand 15 reps possible, augmentation de 2 à 5% | 2 sessions de 30 minutes - 8 semaines | ↑ Force des extenseurs genou et cheville, Amélioration des paramètres de marche |
| Hogan et al., 2014 | RM : 48 K : 35 Y : 13 C : 15 | RR, SP, PP | ND | RM : 1-3 séries de 12 reps, PDC K : exercices personnalisés au problème de chacun | 1*60 minutes – 10 semaines | ↑ Equilibre, ↓ Fatigue et de l'impact de la maladie pour RM et K ↑ Test de marche pour K |
| Kierkegaard et al., 2016 | RM : 20 | RR | 1,5 | RM : 3 séries de 7-10 à 80% 1-RM | 2*60 minutes – 12 semaines | ↓ Cytokines pro inflammatoires, fatigue ↑ QDV, humeur, force, vitesse de marche et la cognition |
| Kjølhede et al., 2015 | RM : 17 C : 12 | RR | 3,0 | RM : 3-5 séries de 6-12 reps à 60-90% | 2 sessions – 24 semaines | ↑ MVC et RFD, iEMG des fléchisseurs et extenseurs du genou + Capacité fonctionnel |

| | | | | | | |
|---------------------------|--------------------|------------|---------------------|---|----------------------------|---|
| Moradi et al., 2015 | RM : 8 C : 10 | RR, SP | RM : 3,0 C : 3,0 | RM : 1 série de 6-15 reps à 50-80% 1-RM | 3 sessions – 8 semaines | ↑ Equilibre et test de marche, force musculaire et handicap |
| Medina-Perez et al., 2014 | RM : 30 C : 12 | RR | RM : 4,5 C : 4,1 | RM : 3 séries de 8-12 reps à 35-70% 1-RM | 2 sessions – 12 semaines | ↑ MVC en condition isométrique et la puissance |
| Sabapathy et al., 2011a | RM : 8 Endu : 8 | RR, SP, PP | ND | RM : 2-3 séries de 6-10 reps Endu : 8 exercices aérobies de 5-min | 2 sessions – 8 semaines | ↑ Equilibre, fatigue, ↓ impact physique de la maladie pour les 2 groupes |
| Taylor et al., 2006b | RM : 8 | ND | ND | RM : 2 séries de 12 reps | 2*60 minutes – 10 semaines | ↑ Force, endurance membre inférieurs, vitesse de marche, temps escaliers ↓ Impact physique de la maladie |
| Pérez et al., 2007 | RM : 24 | SP | 1,5 | Exercice de calisthénie | 1-2 semaines – 6 semaines | ↑ Force des muscles du dos, jambes, abdos, lancer, marche, course |
| White et al., 2004 | RM : 8 | ND | 3,7 | Sem 1: 6-10 reps à 50% MVC; Sem 2: 10-15 reps 60% MVC; Sem 3-8: 10-15 reps 70% MVC. Quand 15 reps possibles, augmentation de 2 à 5% | 2 sessions – 8 semaines | ↑ Force des extenseurs du genou et cheville, marche ↓ Fatigue |

| | | | | | | |
|---------------------|---------|----|---------|------------------------------------|--------------------------|---|
| White et al., 2006a | RM : 12 | ND | 4,0 | Idem à White et al., 2004 | 2 sessions – 8 semaines | ↑ Force des extenseurs du genou et cheville, marche. ↓ Fatigue, concentration triglycérides, facteurs de risques des maladies coronaires |
| White et al., 2006b | RM : 10 | RR | 3,8 | Idem à White et al., 2004 | 2 sessions – 12 semaines | ↓ Cytokines pro inflammatoires (IL-4, IL-10, TNF, CRP) mais → IL-2, IL-6 et TNF |
| Yates et al., 2002 | RM : 7 | SP | 2,0-6,0 | 3*5-30 s de contractions maximales | 2 sessions – 12 semaines | ↑ Force et mobilité |

C : Groupe contrôle ; CRP : Protéine C-réactive (C-reactive protein) ; CSA : Section transverse du muscle (Cross Sectionnal Area) ; EC : Groupe entraînement combiné ; EMG : electromyographie de surface ; Endu : Groupe entraînement endurance ; EnduA : Groupe entraînement endurance aquatiques ; ET : Groupe étirement ; HIIT : Groupe entraînement à intervalles de haute intensité (High Intensity Interval Training) ; iEMG : signal EMG intégré (Integrated EMG) ; IL : Interleukine ; K : Groupe avec kinésithérapie ; MVC : Contraction maximale volontaire (Maximal voluntary contraction) ; ND : Non applicable ; PDC : Poids de corps ; PP : Sclérose en plaques Primaire Progressive ; QDV : Qualité de vie ; RFD : Taux de montée en force (Rate of force development) ; RM : Groupe renforcement musculaire ; RMD : Groupe renforcement musculaire à domicile ; RM+E : Groupe renforcement musculaire + électrostimulation ; RMH : Groupe renforcement musculaire à l'hôpital ; RR : Sclérose en plaques Récurrente-Rémittente ; SP : Sclérose en plaques Secondaire progressive ; TNF : Facteur de nécrose tumorale (Tumor Necrosis Factor) ; Sem : Semaine ; Y : Groupe yoga ; 1-RM : Répétition maximale.

3.4.3. Entraînement combiné

À travers leurs modes d'action, les effets des entraînements aérobies et en résistance se différencie étant donné que les sollicitations des fonctions physiologiques (i.e. musculaire, cardio-respiratoire) sont spécifiques à chacun de ces deux types d'entraînement. Dans le but de bénéficier des améliorations de l'entraînement aérobie et en résistance, des entraînements dits combinés (i.e. utilisation concomitante des deux types d'entraînement dans la séance ou dans la semaine), ont été proposés. Carter et White (2003) ont été les premiers à s'intéresser à ce type d'entraînement chez les PaSEPs où ils ont révélé une amélioration de la force ainsi qu'une réduction du niveau d'effort à la marche. Le développement de la force (Golzari et al. 2010; Konečný et al. 2010; Kraemer et al. 1995; Learmonth et al. 2012; Plow et al. 2009; Romberg et al. 2004; Surakka et al. 2004; Wens et al. 2015a; Wens et al. 2015b; Wens et al. 2016), de la $VO_2\text{max}$ (Bjarnadottir et al. 2007; Kerling et al. 2015; Kraemer et al. 1995), de la P_{max} (Bjarnadottir et al. 2007), de la fatigabilité (McCullagh et al. 2008; Surakka et al. 2004), de l'endurance (Konečný et al. 2010; Wens et al. 2015a) et de la tolérance de l'exercice (Wens et al. 2016) ont aussi été rapportés après un entraînement combiné (Tableau 3).

L'équilibre (Golzari et al. 2010; Hayes et al. 2011; Learmonth et al. 2012; Negahban et al. 2013; Ozkul et al. 2018; Sangelaji et al. 2014; Tarakci et al. 2013) et la distance de marche (Dettmers et al. 2009; Motl et al. 2012b; Ozkul et al. 2018; Romberg et al. 2005; Romberg et al. 2004; Sangelaji et al. 2014; Tarakci et al. 2013) sont des facteurs fonctionnels développés par ce type d'entraînement chez les PaSEPs. Des modifications de composition corporelle peuvent avoir lieu, comme par exemple l'augmentation de la proportion de fibres rapides et lentes (Wens et al. 2015a), ainsi que de la masse maigre (Wens et al. 2015a; Wens et al. 2015b; Wens et al. 2016). L'entraînement combiné peut aussi produire une hausse de la concentration en testostérone (Kraemer et al. 1995), BDNF (Ozkul et al. 2018; Wens et al. 2016) ou d'autres agents neurotrophiques/anti-inflammatoires (Deckx et al. 2016; Ozkul et al. 2018). Ces agents sont reconnus comme biomarqueurs pouvant agir positivement contre le processus inflammatoire et démyélinisant de la SEP.

Une réduction de certains agents inflammatoires a aussi pu être observée (Golzari et al. 2010). Cependant, cela n'est pas systématique (Khademosharie et al. 2018). L'entraînement combiné associé à des massages aurait des gains supérieurs pour la fatigue, la dépression la mobilité, la marche par rapport à l'entraînement seul (Negahban et al. 2013).

De plus, des paramètres subjectifs tels que la fatigue (Carter et al. 2014; Garrett et al. 2013; Kerling et al. 2015; Konečný et al. 2010; McCullagh et al. 2008; Ozkul et al. 2018; Sangelaji et al. 2014; Tarakci et al. 2013) ou la qualité de vie (Carter et al. 2014; Garrett et al. 2013; Kerling et al. 2015; McCullagh et al. 2008; Negahban et al. 2013; Sangelaji et al. 2014; Tarakci et al. 2013) ont été améliorées suite à un entraînement combiné. Cependant, les gains ne sont pas forcément supérieurs à un entraînement en résistance ou d'endurance seul (Kerling et al. 2015). Kerling et al. (2015) ont comparé un entraînement combiné à un entraînement en endurance pendant trois mois. La VO_{2max} , la CMV, la fatigue et plusieurs composantes de la qualité de vie ont été améliorées de manière similaire après les deux types d'interventions.

L'entraînement combiné a longtemps été décrié comme étant moins efficace pour développer les capacités musculaires et cardio-respiratoires comparativement à un entraînement aérobie ou en résistance réalisés seul (Kraemer et al. 1995). En effet, il semblerait qu'au niveau moléculaire, des interférences puissent agir entre les deux modes d'entraînements réduisant les adaptations souhaitées (Hawley 2009). Par exemple, la molécule « cible de la rapamycine chez les mammifères » ou communément appelée « mTOR » produit par l'entraînement en résistance et nécessaire à l'hypertrophie pourrait être inhibé par des molécules développer avec l'entraînement aérobie comme la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate nommé « AMPK ». Cependant, de récentes méta-analyses ont pu montrer que l'entraînement combiné aurait la particularité de pouvoir profiter des adaptations associées aux deux entraînements sans que celles-ci s'interfèrent entre elles en fonction du type d'entraînement aérobie (Schumann et al. 2022; Wilson et al. 2012). Chez les PaSEPs, les bénéfices observés peuvent s'expliquer par une augmentation des fibres II et IIa (Wens et al. 2015a), potentiellement due à une augmentation de l'activation de cellules satellites (Farup et al. 2016).

Tableau 3. Effets de l'entraînement combiné chez les PaSEPs

| Étude | Échantillon | Type de SEP | EDSS | Modalité d'exercice | Durée | Résultats principaux |
|---------------------------|---------------------------------------|-------------|---------------------|--|-------------------------|--|
| Bjarnadottir et al., 2007 | EC : 6 C : 10 | RR | EC : 2,1 C : 1,8 | EC : Endu (33-35% du VO _{2pic}) + RM | 3x1h - 5 semaines | ↑ VO _{2pic} , PMA et seuil anaérobie ↑ Composante vitalité du SF-36 |
| Carter et al., 2003 | EC : 16 | ND | ND | RM + Endu + étirement | 3 séances - 12 semaines | ↓ PCI Force : ↑ extenseur du genou |
| Carter et al., 2014 | EC : 60 C : 60 | RR, SP, PP | EC : 3,8 C : 3,8 | Endu + RM + Equilibre | 12 semaines | ↓ Fatigue ↑ QDV ↑ GLTEQ |
| Deckx et al., 2016 | EC : 29 C : 16 | RR, SP | EC : 3,0 C : 3,0 | Endu + RM | 5 séances - 12 semaines | ↑ Agent médiateur anti-inflammatoires ↓ Agents inflammatoires |
| Garrett et al., 2013 | K : 80 EC : 86 Y : 77 C : 71 | RR, SP, PP | ND | EC : Endu + RM PT : Endu + RM Y : Yoga | 10 semaines | → Fatigue total ↓ Impact psychologique de la maladie pour EC, K et Y ↑ 6MWT pour EC et K ↓ Impact physique de la maladie pour EC et K |
| Golzari et al., 2010 | EC : 10 C : 10 | ND | EC : 2,1 C : 1,9 | Endu+RM | 3x1h - 8 semaines | ↑ Force musculaire et équilibre → VO _{2max} ↓ Agents pro-inflammatoires |

| | | | | | | |
|----------------------------|---|--------|--|--|--------------------------|--|
| Khademosharie et al., 2018 | EC : 12 C : 12 | ND | EC : 3,1 C : 3,8 | Endu+RM | 3 sessions - 12 semaines | → BDNF, NGF, VDPB |
| Kerling et al., 2015 | EC : 19 Endu : 18 | ND | EC : 2,6 Endu : 3,1 | EC : Enud+RM Endu : Endurance | 2*40 - 12 semaines | ↑ VO _{2max} , QDV, fatigue pour EC et E |
| Konecny et al., 2010 | EC : 15 | ND | EC : 2,8 | Endu+RM | 2*60-90 – 8 semaines | ↑ Puissance, VO ₂ au seuil, Force musculaire, fatigue |
| Kraemer et al., 1995 | EC : 9 UC : 9 E : 9 RM : 9 | ND | ND | EC : HIIT en force + endurance UC : HIIT en endurance pour le haut du corps E : HIIT RM : HIIT en force | 5 sessions – 12 semaines | ↑ Fibres de type I, IIa et IIx pour RM ↓ Fibres de type I et IIx pour E ↑ Fibres de type IIa pour EC ↑ VO _{2max} pour EC, UC, E ↑ Concentration en testostérone pour RM |
| Learnmonth et al., 2012 | EC : 20 C : 12 | ND | EC : 6,1 C : 5,8 | Endu+RM | 2*60 – 12 semaines | ↑ Niveau d'activité physique, équilibre, force jambe |
| McCullagh et al., 2008 | EC : 17 C : 13 | RR, SP | ND | Endu+RM+Sport collectif | 2*45 – 12 semaines | ↑ FC, QDV, fatigue |
| Negahban et al., 2013 | C : 12 M : 12 EC : 12 ECM : 12 | ND | C : 3,8 M : 3,7 EC : 3,5 CM : 3,7 | M : Massage EC : Endu+RM+équilibre ECM : Combinaison massage + EC | 15 séances – 5 semaines | ↓ Douleur, ↑ Equilibre et vitesse de marche pour le M vs EC ↓ Douleur pour ECM vs EC |
| Ozkul et al., 2018 | EC : 18 C : 18 | RR | EC : 1,0 C : 1,0 | EC : Endurance + Pilates | 3 sessions - 8 semaines | ↑ BDNF, équilibre, capacité fonctionnel ↓ Fatigue |

| | | | | | | |
|--------------------------------|-------------------------------|------------|----------------------------------|---|---|---|
| Plow et al., 2009 | EC : 22 BE : 20 | ND | ND | EC : Force+Etirement+Marche BE : Entretien | EC : 4 sessions + appels téléphoniques BE : 7 sessions | ↑ Activité physique, force ↓ Fatigue, FC de repos pour EC et BE |
| Romberg et al., 2004 | EC : 47 C : 48 | ND | EC : 2,0 C : 2,5 | RM+ 23 semaines à domicile (RM + Endu) | 3 semaines en présentiel A domicile : 3 séances pendant 23 semaines | ↑ Test de marche ↑ Force des membres inférieurs ↑ Endurance des membres supérieurs → VO _{2pic} |
| Sangelaji et al., 2014 | EC : 38 C : 20 | ND | EC : 0-4,0 | EC : Endu + RM | 3* 60 minutes -10 semaines | ↑ QDV, test de marche, équilibre, ↓ Fatigue |
| Surakka et al., 2004 | EC : 47 C : 48 | RR, SP, PP | EC : 2,4 C : 2,8 | EC : Endu + RM | 4 séances pendant 17 semaines puis 5 pendant les 6 derniers | ↓ Fatigabilité chez les femmes mais pas chez les hommes |
| Taracki et al., 2013 | EC : 51 C : 48 | RR, SP, PP | EC : 4,4 C : 4,2 | EC : Equilibre + RM + Coordination | 3 sessions - 12 semaines | ↑ Equilibre, test de marche, fatigue, QDV, spasticité |
| Wens et al., 2015a et 2015b | EC : 12 EC2 : 12 C : 11 | RR, SP | EC : 2,3 EC2 : 2,7 C : 2,5 | EC : HIIT + RM EC2/ Haute intensité continue + RM | 2,5 sessions - 12 semaines | ↑ CSA, force et quantité d'activité physique, tolérance glucose pour EC et EC2 ↑ Quantité de glucose dans le muscle pour EC et ↓ quantité d'insuline pour l'EC2 ↑ VO ₂ max et masse maigre pour EC |
| Wens et al., 2016 | EC : 15 C : 7 | RR | EC : 2,7 C : 2,6 | EC : Endu + RM | 2,5 sessions – 24 semaines | ↑ Force, tolérance à l'exercice, masse maigre et BDNF pour EC |

BDNF : Facteur neurotrophique issu du cerveau (Brain Derived Neurotrophic Factor) ; BE : Groupe bien-être ; C : Groupe contrôle ; CSA : Section transverse du muscle (Cross Sectional Area) ; EC : Groupe entraînement combiné ; ECM : Groupe entraînement combiné et massage ; Endu : Groupe entraînement endurance ; ET : Groupe Etirement ; FC : Fréquence cardiaque ; GLTEQ : Questionnaire sur les habitudes d'activité physique de loisir de Godin (Godin Leisure Time Exercise Questionnaire) ; HIIT : Groupe Entraînement à intervalles de haute intensité (High Intensity Interval Training) ; IL : Interleukine ; K : Groupe avec kinésithérapie ; M : Groupe massage ; ND : Non applicable ; NGF : Facteur de croissance nerveuse (Nerve Growth Factor) ; PCI : index de cout physiologique (Physiologic Cost Index) ; PMA : Puissance maximale aérobie ; P_{max} : Puissance maximale ; PP : Sclérose en plaques Primaire Progressive ; QDV : Qualité de vie ; RM : Groupe renforcement musculaire ; RR : Sclérose en plaques Récurrente-Rémittente ; SP : Sclérose en plaques Secondaire progressive SF-36 : Questionnaire de qualité de vie chez les patients atteints de sclérose en plaques ; UC : Groupe HIIT pour haut du corps ; VDPB : protéine de liaison de la vitamine D (VDPB) ; VO_2 : oxygen uptake ; Y : Groupe yoga ; 6MWT : Test de marche de 6 minutes (6 Minutes Walking Test).

3.4.4. Entraînement individualisé

Comme il a pu être démontré précédemment, l'activité physique diminue la fatigue, quel que soit le programme suivi : entraînement aérobie, en résistance ou combiné (Heine et al. 2015). Cependant, il existe une grande hétérogénéité dans les méthodes utilisées, que ce soit en termes de type d'exercice physique, de fréquence ou d'intensité de l'exercice (Andreasen et al. 2011). De plus, les effets de l'exercice peuvent varier entre les PaSEPs, car la SEP est une maladie hétérogène et n'affecte pas chaque individu de la même manière (Baird et Motl 2019). Une méta-analyse réalisée sur des patients atteints de cancer a montré que lorsque l'activité physique était adaptée aux symptômes, la diminution du niveau de fatigue perçue était plus importante (Brown et al. 2011). Les auteurs suggèrent que les interventions en matière d'exercice doivent être adaptées aux résultats médicaux. Ainsi, le développement d'activités physiques adaptées et personnalisées à l'étiologie de la fatigue du patient (par exemple, un déficit des capacités cardio-respiratoires ou musculaires) pourrait conduire à de meilleurs résultats qu'une activité physique « classique ». Cette hypothèse a été reprise récemment par Twomey et al. (2018) dans le cadre d'un projet où ils souhaitent comparer les bénéfices entre un entraînement individualisé et un entraînement qui suit les recommandations chez des patients atteints de cancer.

L'individualisation de l'entraînement peut prendre plusieurs formes. L'entraînement peut être individualisé en fonction du niveau d'activité physique (Abonie et Hettinga 2020), des capacités des patients avec des exercices variés adaptés (Bouquiaux et al. 2022; Mayo et al. 2020), ou de tests permettant de donner un niveau de capacité physique (Bricchetto et al. 2015; Lamers et al. 2019). En effet, l'individualisation a récemment été considérée chez les PaSEPs. Une étude pilote menée avec un programme adapté à l'activité physique enregistré à l'aide d'un accéléromètre et d'un agenda qui régulaient les comportements en fonction de l'activité physique et de la fatigue de chaque PaSEP. Après quatre semaines, une amélioration de la quantité d'activité physique ainsi qu'une variabilité plus basse de celle-ci (i.e. une répartition plus régulière des activités tout au long de la journée) a été reportée sans que la fatigue soit améliorée (Abonie et Hettinga 2020). Mayo et al. (2020) ont mis en place un entraînement créé en 2012 appelé MSTEP basé sur une revue d'exercices utilisés avec les PaSEPs. Le but était de reconstruire les exercices en fonction des limitations physiques/psychologiques et attentes de chaque PaSEP. Les semaines étaient composées à la fois d'entraînement par intervalles et de renforcement musculaire, combiné à du travail de souplesse. Ces auteurs ont donc comparé l'entraînement MSTEP à un entraînement classique, i.e. un entraînement qui suit les

recommandations en matière d'activité physique pour les patients, sur une durée de 12 mois. À l'issue d'une année d'entraînement, une amélioration supérieure de la fatigue ainsi que des fonctions physiques perçues pour le groupe MSTEP par rapport au groupe classique a été mesurée contrairement à la VO_{2max} où aucune modification n'a été attestée pour les deux groupes. Dans la continuité de cette étude, Bouquiaux et al. (2022) ont utilisé un entraînement avec 12 exercices sollicitant différents types de capacités (marche, renforcement musculaire, équilibre) adaptés au niveau de chacun. Les tests de marche, la qualité de vie, les capacités cardio-respiratoires ainsi que physiques ont été significativement améliorés. Cependant, la fatigue et la dépression n'ont pas été modifiées par l'intervention. Il est important de signaler que cette intervention n'a pas été comparée à un groupe contrôle, ces résultats doivent donc être confirmés par un essai contrôlé randomisé. De manière plus spécifique à l'équilibre, Bricchetto et al. (2015) ont initié un entraînement individualisé en fonction de test mesurant les capacités vestibulaires, visuelles, et proprioceptives, En fonction de la prévalence d'un trouble sur l'une des trois composantes mesurées, l'entraînement et les exercices mis en place étaient adaptés pour cibler le déficit en question. La comparaison de cet entraînement individualisé a été établie par rapport à un entraînement classique ciblant les problèmes d'équilibre de manière générale. Bien que la fatigue n'ait pas été modifiée différemment entre les deux groupes, l'entraînement individualisé a induit des gains significativement supérieurs de l'équilibre ainsi que du score global comprenant les composantes vestibulaires, visuelles et proprioceptives plus importantes par rapport au groupe classique. Enfin, Lamers et al. (2019) ont comparé un entraînement où l'intensité était individualisée en fonction de chaque PaSEP par rapport à un entraînement classique pour les membres supérieurs sur 8 semaines avec 5 entraînements par semaine. Pour individualiser l'entraînement, une tâche d'habileté motrice de la vie de tous les jours était sélectionnée dans le but de déterminer une difficulté pour cette tâche donnée ainsi que le nombre de répétitions maximales pour cette même tâche. Le premier groupe individualisé a effectué les entraînements à 100% de leur répétition maximale alors que le deuxième groupe était à 50%, suivi d'un troisième groupe contrôle qui ont suivi de l'ergothérapie classique. Le test de fatigue de l'index ainsi que le test de dextérité ont été améliorés pour le groupe suivant l'entraînement personnalisé à 100% par rapport aux deux autres groupes. L'intensité aurait donc une importance pour développer des adaptations motrices.

OBJECTIFS DE LA THESE

La sclérose en plaques est une maladie neurodégénérative qui peut provoquer des symptômes divers et importants par lésion du SNC. Parmi ceux-ci, la fatigue est le plus prédominant, mais reste incomplètement compris. En effet, le caractère multidimensionnel de la fatigue complique son appréhension par le corps médical et scientifique. L'origine de cette sensation est multiple et les dernières recherches ont pu montrer que la fatigue pourrait aussi dépendre du système neuromusculaire.

Le premier objectif de cette thèse avait pour but d'investiguer la prévalence de la fatigue ainsi que certaines de ses variables explicatives sur une large cohorte de PaSEPs. Plus précisément, l'**Étude 1** consistait à évaluer la fatigue perçue ainsi que l'activité physique, le handicap et la catégorie socio-professionnelle chez les PaSEPs de Saint-Etienne et sa région, à l'aide de questionnaires. Puisque la majorité des PaSEPs rapportent des hauts niveaux de fatigue, nous voulions vérifier cette hypothèse sur la population de PaSEPs suivie au CHU de Saint-Etienne. Nous avons émis l'hypothèse que le niveau de fatigue pouvait être associé à l'activité physique, au niveau de handicap ou encore à la catégorie socioprofessionnelle chez les PaSEPs.

Le second objectif de cette thèse était d'investiguer de manière exhaustive les causes de la fatigue chronique chez les PaSEPs. L'**Étude 2** a permis d'investiguer de très nombreux mécanismes de la fatigue avec une approche plurifactorielle entre des PaSEPs fatigués, non fatigués et des sujets sains. Notre analyse était prioritairement ciblée sur les aspects neuromusculaires, mais les paramètres cardio-respiratoires, de thermorégulation, sanguins (inflammation), d'actimétrie (i.e. activité physique, sommeil) et subjectifs (i.e. questionnaires) ont aussi été évalués. Nous avons émis l'hypothèse que les patients avec de hauts niveaux de fatigue seraient sujets à une plus grande fatigabilité que les patients faiblement fatigués.

Le troisième objectif de cette thèse était de déterminer l'apport d'un programme d'entraînement individualisé dans le but de réduire la fatigue chronique et améliorer la qualité de vie des PaSEPs. Au cours de l'**Étude 3**, nous avons caractérisé les bénéfices objectifs et subjectifs à l'issue de deux programmes d'entraînements : un entraînement personnalisé aux déficits identifiés pour chaque PaSEP fatigué par rapport à un entraînement traditionnel conforme aux recommandations en matière d'activité physique. L'hypothèse que nous avons émise est que le groupe ayant suivi le programme d'exercices individualisés aurait une plus grande amélioration de la fatigue chronique perçue, de la qualité de vie et de diverses mesures objectives par rapport au groupe ayant suivi le programme d'exercices traditionnels

CONTRIBUTIONS
EXPERIMENTALES

ÉTUDE 1

Prévalence de la fatigue et de ses variables explicatives chez les patients atteints de sclérose en plaques

Publication associée

Royer, N., Duboeuf, M., Camdessanché, J. P., & Millet, G. (2022). Prevalence of fatigue and its explicative variables among people with multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation*, (Preprint), 1-9.

Résumé :

Introduction : La fatigue est le symptôme le plus répandu chez les patients atteints de sclérose en plaques (PaSEPs). Bien que l'exercice se soit révélé efficace pour réduire la fatigue, la relation entre l'activité physique et la fatigue n'a pas été actualisée dernièrement. Le but de cette étude était d'évaluer la prévalence de la fatigue et d'investiguer les variables explicatives de la fatigue chez les patients français atteints de sclérose en plaques. **Méthodes :** Les réponses ont été recueillies auprès de 191 patients à l'aide de l'échelle modifiée d'impact de la fatigue (MFIS) et de l'échelle de gravité de la fatigue (FSS) et du questionnaire de Godin (GLTEQ) pour l'activité physique. Le score de handicap EDSS ainsi que la catégorie socioprofessionnelle ont été pris en compte. **Résultats :** 110 patients (57%), 35 patients (18%) et 46 patients (24%) ont été considérés comme fatigués, non fatigués et dans la zone grise (fatigués selon l'une des deux échelles seulement), respectivement. Une plus grande activité physique a été observée chez les patients non fatigués ($20,2 \pm 19,8$) par rapport aux patients fatigués ($12,5 \pm 14,1$). Le FSS et le MFIS étaient inversement corrélées à l'activité physique ($r=-0,28$ et $r=-0,25$, respectivement, $p<0,05$). En utilisant une analyse multivariée, le handicap, l'activité physique et le statut professionnel « sans-emploi » expliquaient 21% de la variance du MFIS. **Conclusion:** Cette étude confirme que la quantité d'activité physique et la fatigue sont inversement corrélées. L'invalidité et le statut professionnel « sans-emploi » devraient également être pris en compte lors de l'évaluation de la fatigue. Les politiques de santé orientées vers l'activité physique pourraient être repensées pour améliorer la fatigue chez les PaSEPs.

Prevalence of fatigue and its explicative variables among people with multiple sclerosis

Nicolas Royer^a, Marine Duboeuf^b, Jean-Philippe Camdessanché^{b,1} and Guillaume Y. Millet^{a,c,1,*}

^a*Inter-University Laboratory of Human Movement Biology, UJM-Saint-Etienne, University of Lyon, Saint-Etienne, France*

^b*Department of Neurology, University Hospital of Saint-Etienne, Saint-Etienne, France*

^c*Institut Universitaire de France (IUF), Saint-Etienne, France*

Received 13 May 2022

Accepted 26 July 2022

Abstract.

BACKGROUND: Fatigue is the most prevalent symptom among people with multiple sclerosis (PwMS). Although exercise effectively reduces fatigue, the relationship between daily physical activity and fatigue has only recently been demonstrated.

OBJECTIVE: The aim of this study was to evaluate the prevalence of fatigue and to understand the relationship with several variables in French PwMS.

METHODS: Data were collected from 191 PwMS using Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) and Fatigue Severity Scale (FSS) for fatigue, and the Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire (GLTEQ) for physical activity.

RESULTS: 110 PwMS (57%), 35 PwMS (18%) and 46 PwMS (24%) were considered as fatigued, non-fatigued and in the grey zone, respectively. Greater physical activity was observed in non-fatigued PwMS (20.2 ± 19.8) compared to fatigued PwMS (12.5 ± 14.1). FSS and MFIS scores were associated with physical activity ($r = -0.28$ and $r = -0.25$, respectively, $p < 0.05$). Using multivariate analysis, disability, physical activity and being unemployed explained 21% of the variance of the MFIS.

CONCLUSIONS: The present study confirms that physical activity and fatigue are associated. Disability and unemployment status should also be considered when assessing fatigue. Activity-oriented health policies should be redesigned to improve fatigue among PwMS.

Keywords: Fatigue, physical activity, FSS, MFIS, multiple sclerosis, employment, neurological disorder, physical therapy, quality of life

1. Introduction

Multiple sclerosis (MS) is an auto-immune disease characterized by the demyelination of the axons from the spinal cord and brain. More than 2,500,000 people worldwide and 115,000 in France are affected by this neurological disorder. MS is the first cause of

disability in the young adults after car accident consequences. Progressive damage to the myelin sheaths induces numerous impairments of functional capacity. Among the manifestations of the disease, fatigue is one of the more frequent and disabling symptoms reported by people with MS (PwMS) (Lerdal, Celius, Krupp, & Dahl, 2007). This symptom has been defined as a “subjective lack of physical and/or mental energy, perceived by the individual or caregiver, that interferes with usual and desired activities” (Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice guidelines, 1998). It is distinct from the fatigue observed in

¹These authors contributed equally to this work.

*Address for correspondence: Guillaume Y. Millet, Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité, Bâtiment IRMIS, 10 Rue de la Marandière, 42270 Saint Priest en Jarez, France. E-mail: guillaume.millet@univ-st-etienne.fr.

healthy individuals due to its disabling nature and the fact that fatigue is not relieved by rest or sleep. PwMS describe a disproportionately high level of effort required to perform everyday tasks, resulting in a major physical, psychological, and socio-economic burden (Krupp, Serafin, & Christodoulou, 2010). Unemployment is an unfortunate consequence of MS-related fatigue (Kavaliunas, Danylaitė, Binzer, & Hillert, 2021) along with decreased quality of life. The term fatigue is complex and must be distinguished from performance fatigability (Kluger, Krupp, & Enoka, 2013), which refers to an objective measurement (e.g. decrease of force production). Fatigue can be evaluated by self-report using questionnaires such as the Fatigue Severity Scale (FSS) or the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) which are the most used scales of fatigue in PwMS (Krupp, LaRocca, Muir-Nash, & Steinberg, 1989). These self-report questionnaires do not rate the same parameters. For instance, FSS primarily rates the physical dimension while the MFIS include physical, cognitive and psychosocial dimensions (Tellez et al., 2005).

PwMS have lower physical activity than healthy populations (Motl, 2014). Physical activity can be measured by objective (accelerometers) or subjective (i.e. questionnaires, logs) methods (Motl, Bollaert, & Sandroff, 2018). A large survey conducted on 1,011 PwMS indicated low physical activity in this population, one of the main barriers being MS-related fatigue (LaRocca, 2011). In fact, for many years PwMS were advised to reduce their physical activity level and adapt their lifestyle because exercise was thought to worsen MS-related symptoms (Tallner, Mürer, & Pfeifer, 2013). This policy has substantially contributed to the phenomenon of physical deconditioning and has led to the emergence of comorbidities such as type II diabetes in this population (Giesser, 2015). It has been shown that PwMS with less physical activity show more severe fatigue (Motl, McAuley, Snook, & Gliotoni, 2009). Energy conservation strategies have long been advised for PwMS, favoring a sedentary lifestyle. However, this lifestyle induces deconditioning and may exacerbate fatigue due to a low resistance to fatigability during exercise (Eldadah, 2010). Thus, activities of daily living may become more fatiguing, leading PwMS to perform less physical activity, thereby dragging them into the vicious cycle of fatigue.

Moreover, numerous studies have shown that physical rehabilitation programs have led to reduced fatigue and improved quality of life in PwMS (Motl & Sandroff, 2015). Despite the clinical importance of

MS-related fatigue, there are no specific recent data on fatigue prevalence in relation to physical activity in PwMS in France. The introduction of new pharmacological drugs in the treatment of MS has led to an evolution in the medical management of PwMS that may have consequences on treatments' side effects such as fatigue (Cao et al., 2021; Tran et al., 2017). It is therefore necessary to make regular updates to ensure that fatigue does not significantly increase in PwMS. The aim of this study was thus to characterize fatigue and understand the relation between with physical activity, disability and socio-economic status in French PwMS. It was hypothesized that (i) the majority of PwMS would rate themselves as clinically fatigued, (ii) fatigued PwMS would be less physically active, more disabled and have a higher unemployment rate than non-fatigued PwMS, and (iii) disability, physical activity and socio-economic status would be explicative variables of fatigue.

2. Methods

2.1. Research design

2.1.1. Participants

All individuals (24–78 years old) from the EDMUS (European Database for Multiple Sclerosis) database of the University Hospital of Saint-Etienne, France were screened for this study. The survey took place in September 2020. Age, sex, body mass index (BMI), subtypes of MS, beginning of the MS, the last relapse and the treatment were obtained from EDMUS database. This study was approved by the local ethic committee (Comité Ethique Territorial Terre d'Ethique, IRBN762019/CHUSTE) and written informed consent was obtained from all persons. This study was conducted in conformity with the declaration of Helsinki.

2.1.2. Data collection

A letter explaining study goals and protocol with the questionnaires attached was sent to all of those in the database. These individuals were asked to fill in all the corresponding cases of questionnaires with detailed information (profession, phone number) and return them with a stamped envelope. Reminder calls were sent to those contacted after 3 and 6 week delays.

2.1.3. EDSS

The disability level of PwMS was quantified by the expanded disability status scale (EDSS) (Kurtzke,

1983). This scale examines different neurological functional systems (cerebral, pyramidal, cerebellar, brainstem, sensory, bowel/bladder, visual) and walking capacity to identify a score between 0 to 10, when 0 corresponds to no disability, 6 corresponds severe disability and need assistance to walk and 10 corresponds to the death. The EDSS was scored by a neurologist.

2.1.4. Fatigue questionnaires

The Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) rates 3 components of fatigue (physical, cognitive and psychosocial) (Tellez et al., 2005). The MFIS is the short version (21 items) of the fatigue impact scale (Fisk et al., 1994). We used the version validated in French (Debouverie, Pittion-Vouyovitch, Louis, & Guillemin, 2007). MFIS is recommended by the Multiple Sclerosis Council for Clinical practice and Guidelines (Guidelines, 1998). Answers are scored from 1 (completely false) to 4 (completely true) so that the final score varies from 21 to 84. Flache-necker et al. (2002) used the MFIS score of 38 as the cut-off used to categorize PwMS as fatigued or non-fatigued. The FSS is a scale which rates physical aspects of fatigue through 9 components (Krupp et al., 1989). The final score varies from 1 to 7. For this study, the French version was used (Debouverie, Pittion, Guillemin, & Vespignani, 2002). From the study of Flachenecker et al. (2002), 4 was the cut-off used to categorize PwMS as fatigued or non-fatigued. There is a positive association between level of fatigue and score for both questionnaires, i.e. a high score indicates that the PwMS is considered to be highly fatigued and vice-versa. To determine whether PwMS were fatigued or not, we used the two fatigue questionnaire scores. The use of the two questionnaires that rate different components of fatigue allows for a more rigorous PwMS selection based on their fatigue. PwMS with both scores above the cut offs were considered as fatigued and inversely, when the both scores were below the cut offs, they were considered as non-fatigued. Those who do not have both scores above or below the cut-offs (FSS = 4; MFIS = 38) were removed from the analysis. In other words, if a PwMS was in a grey zone, i.e. scored as fatigued in one questionnaire and non-fatigued in the other one, he/she was not considered for the group comparison analysis. Yet, all PwMS were taken into account for the Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) and correlation analysis.

2.1.5. The Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire

The Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire (GLTEQ) is a questionnaire that rates physical activity. The GLTEQ is largely used on clinical populations, including MS people (Motl et al., 2018). This questionnaire quantifies the frequency of sessions of physical activity lasting at least 15 minutes, over periods of one week. Three levels of physical activity are proposed (low, moderate, high) to report the intensity of activity, so as to calculate a weekly leisure time activity rate from a corresponding Metabolic Equivalent of Task value. For this study, the French validated version was used (Vernay et al., 2000).

2.1.6. Socio-economic classification

The profession of each people was classified according to French national institute for statistical and economic studies. This is the correspondence for each class; 1-Farmer; 2-Storekeeper, craftman, and company manager; 3-Executives and higher intellectual professions; 4-Intermediate professions; 5-Employees; 6-Worker; 7-Retired people; 8-Other people without professional activity.

2.2. Statistics

Analyses were performed with Statistical software R/statistical environment (R Core Team, 2021). For all tests, significance level was set at $p < 0.05$. Missing data were inputted using the k-nearest neighbor ($k = 5$) method, from the 'VIM' package wherein 5 ('k') samples were used to estimate the value of the missing data points. Relevant predictors were selected using LASSO regression. This technique uses a coefficient to minimize excessive weighting of individual data points and selects for only the most relevant predictors (Tibshirani, 1996). Ten-fold cross-validated linear LASSO regression was performed using the *glmnet* package (Friedman, Hastie, & Tibshirani, 2010). Selected independent variables were entered into a linear regression model with FSS or MFIS as a dependent variable. Data normality was verified using the Shapiro-Wilk test. To compare differences between fatigued and non-fatigued groups, the Mann-Whitney U-test was used. Pearson's correlation coefficient was used to determine the relationship between questionnaires and people' characteristics. Results are expressed as mean values \pm standard deviation (SD).

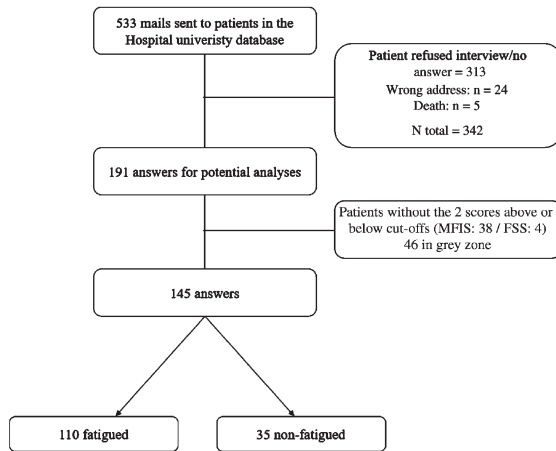


Fig. 1. Flowchart of the answers and selection process.

3. Results

The questionnaires were sent to 533 PwMS, of whom 191 (36%) replied. Among the 191 responses received, 110 people (57%) were considered as fatigued, 35 people (18%) were considered as non-fatigued and 46 people (24%) were in the grey zone. PwMS of the grey zone were not included in the between-groups analysis, giving a total of 145 PwMS analyzed (Fig. 1).

3.1. Characteristics of PwMS

The characteristics of PwMS are presented in Table 1. The percentage of men and women were not significantly different between the fatigued and non-fatigued groups. The duration since the beginning of the disease (fatigued 16.3 ± 8.8 vs non-fatigued 12.4 ± 8.5 years) and the type of MS were different between the two groups (Table 1). In fact, the percentage of recurrent-remittent MS was greater in the non-fatigued group compared to the fatigued group (86.1% vs 71.0%, respectively) and it was the opposite for secondary-progressive MS (8.3% vs 22.0%, respectively).

3.2. Fatigue in PwMS

The raw medians for fatigued groups were 5.7 (4.1–7) for the FSS and 64.0 (50–83) for the MFIS compared to non-fatigued groups were FSS score was at 2.4 (1–4) and the MFIS score was at 34.5 (21–47) ($p < 0.05$). The three subscales of the MFIS were significantly lower for fatigued compared to non-fatigued PwMS. The EDSS of the fatigued group

Table 1
Characteristics of the participants (mean \pm SD)

| | N | % women | Type (RR;SP;PP) | FSS | MFIS | MFIS phy | MFIS cogn | MFIS psycho | GLTEQ | Age (years) | EDSS | MS Duration (years) | Last relapse (years) | BMI |
|--------------|-----|---------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|------------------|-----------------|----------------|---------------------|----------------------|----------------|
| Non-Fatigued | 35 | 71 % | 86%;8%;5% | 2.3 \pm 0.9* | 33.4 \pm 7.9* | 14.3 \pm 6.1* | 15.3 \pm 6.5* | 2.9 \pm 1.6* | 20.2 \pm 19.8* | 44.8 \pm 12.7 | 1.5 \pm 1.6* | 12.4 \pm 8.4* | 6.3 \pm 4.6 | 24.1 \pm 4.9 |
| Fatigued | 110 | 67 % | 71%;22%;7% | 5.7 \pm 0.7 | 64.6 \pm 8.4 | 29.4 \pm 4.4 | 27.9 \pm 6.4 | 6.0 \pm 1.5 | 12.5 \pm 12.4 | 51.0 \pm 11.9 | 4.0 \pm 2.3 | 16.3 \pm 8.8 | 6.3 \pm 6.1 | 24.0 \pm 4.6 |
| Grey Zone | 46 | 76 % | 87%;4%;8% | 4.1 \pm 1.2 | 49.7 \pm 10.9 | 23.6 \pm 5.3 | 21.4 \pm 7.9 | 4.7 \pm 1.7 | 13.6 \pm 12.7 | 49.4 \pm 11.8 | 2.9 \pm 2.3 | 15.1 \pm 9.6 | 6.0 \pm 4.6 | 23.8 \pm 3.7 |

*Significantly different between fatigued and non-fatigued groups ($p < 0.05$). EDSS, Expanded Disability Status Scale; FSS, Fatigue Severity Scale; GLTEQ, Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire; MFIS, Modified Fatigue Impact Scale; BMI: Body Mass Index; MFIS:phy: Physical subscale of the MFIS; MFIS:cogn: Cognitive subscale of the MFIS; MFIS:psycho: Psychosocial subscale of the MFIS. RR: recurrent-remittent multiple sclerosis; SP: secondary progressive multiple sclerosis; PP: primary progressive multiple sclerosis.

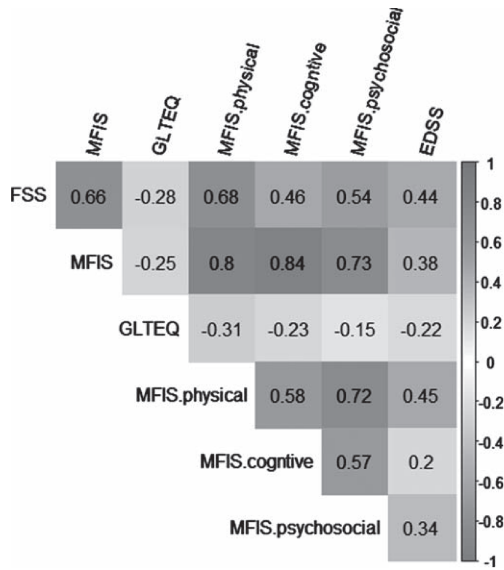


Fig. 2. Correlation matrix containing Pearson's correlation coefficients for fatigue questionnaires, level of physical activity and disability status.

was also higher compared to that of the non-fatigued group (3.9 ± 2.3 vs 1.5 ± 1.6 , respectively). There was a moderate but significant association between fatigue questionnaires and EDSS (FSS: $r=0.44$, $p<0.05$; MFIS: $r=0.38$, $p<0.05$). Moreover, the 3 subscales of the MFIS were associated with EDSS ($r=0.45$ physical, $r=0.20$ cognitive and $r=0.34$ for psychosocial, all $p<0.05$) (Fig. 2).

3.3. Level of physical activity

Fatigued PwMS had a significantly lower level of physical activity when compared to non-fatigued PwMS, with a GLTEQ score of 12.5 ± 14.1 vs 20.2 ± 19.8 , respectively ($p<0.05$). There were significant associations between FSS and GLTEQ scores ($r=-0.28$, $p<0.05$) and between MFIS and GLTEQ scores ($r=-0.25$, $p<0.05$). Similar findings were observed for physical ($r=-0.31$, $p<0.05$), cognitive ($r=-0.23$, $p<0.05$) and psychosocial ($r=-0.15$, $p<0.05$) subscales of the MFIS (Fig. 2).

3.4. Socio-economic classification

There was no dependence between fatigue and socio-economic categories. Yet, the level of disability was different between unemployed PwMS and other socio-economic categories combined (4.1 ± 2.2 vs 2.9 ± 2.4 , $p<0.05$).

Table 2

| Predictors of fatigue severity in function of Fatigue Severity Scale (FSS) and Modified Fatigue Impact Scale score (MFIS) | | | |
|---|-------|---------------|--------------|
| Predictors | r^2 | F Statistic | r^2 change |
| MFIS model | | | |
| GLTEQ | 0.06 | 11.29 | 0.06 |
| EDSS | 0.18 | 20.41 | 0.12 |
| Inactive | 0.21 | 16.87 | 0.03 |
| FSS model | | | |
| GLTEQ | 0.09 | 18.02 | 0.09 |
| EDSS | 0.24 | 29.79 | 0.15 |

3.5. Explicative of fatigue

The LASSO regression identified four explicative variables of FSS, namely GLTEQ, time from the last relapse, EDSS and unemployment status. Using a multivariate linear regression model, the GLTEQ, the EDSS score explained 24% of the variance of the FSS score ($r^2=0.241$; $p<0.001$). For the MFIS model, GLTEQ, EDSS, age and unemployment status were identified from the LASSO as explicative variables of fatigue that the resulting model including only GLTEQ, EDSS and unemployment explained 21% ($r^2=0.213$; $p<0.001$) of the variance of the MFIS (Table 3).

4. Discussion

The aim of this study was to investigate the prevalence of fatigue and the role of physical activity amongst French PwMS. We hypothesized that there would be more fatigued than non-fatigued PwMS and that the level of physical activity would be higher for non-fatigued PwMS compared to fatigued PwMS. The present results confirm our two main hypotheses since it was shown that (i) over 50% of the PwMS were considered as clinically fatigued, and (ii) fatigued PwMS were less physically active than non-fatigued PwMS. Our third hypothesis was also confirmed given that physical activity, disability level and unemployment were retained as independent variables associated with fatigue scores.

4.1. Fatigue prevalence in MS

Compared to healthy controls, a greater prevalence of fatigue exists in PwMS as often reported with other diseases is survivors of intensive care units (Morel et al., 2022), cancer (Stone & Minton, 2008) or cardio-vascular diseases (Casillas, Damak,

Table 3
Socio-economics characteristic of the participants

| | <i>N</i> | <i>Farmer</i> | <i>Storekeeper, craftman, company manager</i> | <i>Executive and higher intellectual professions</i> | <i>Intermediate professions</i> | <i>Employees</i> | <i>Worker</i> | <i>Retired people</i> | <i>Without professional activity</i> |
|--------------|----------|---------------|---|--|---------------------------------|------------------|---------------|-----------------------|--------------------------------------|
| Fatigued | 110 | 1 (0.9%) | 2 (1.8%) | 3 (2.7%) | 14 (12.7%) | 25 (22.7%) | 6 (5.5%) | 19 (17.3%) | 40 (36.4%) |
| Non-Fatigued | 35 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (5.7%) | 8 (22.9%) | 16 (45.7%) | 2 (5.7%) | 3 (8.6%) | 4 (11.4%) |
| Grey Zone | 46 | 2 (4.3%) | 1 (2.2%) | 3 (6.5%) | 7 (15.2%) | 12 (26.1%) | 0 (0.0%) | 6 (13.0%) | 15 (32.6%) |

Chauvet-Gelinier, Deley, & Ornetti, 2006). In fact, a substantial proportion of PwMS complain about fatigue, varying from 36.5% to 78% of people (Oliva Ramirez et al., 2021). The present finding, that represent the latest update of fatigue status of PwMS in France, confirmed the prevalence of fatigue since the majority of PwMS were clinically fatigued (57%). Higher proportions of fatigued PwMS compared to non-fatigued PwMS was reported in the latest survey studies (Bakshi et al., 2000; Broch et al., 2021; Lerdal et al., 2007). In a large survey (N=1,011), among the symptoms experienced at least twice a week by people with MS, fatigue was the most reported symptoms (76%) (LaRocca, 2011). Interestingly, when fatigued and non-fatigued PwMS were combined, the median of fatigue questionnaires was largely above the cut-off (FSS: 5.3; MFIS: 60.0) used in the current literature (Flachenecker et al., 2002), confirming the prevalence of the fatigue in this disease despite new treatments.

Given that fatigue is a physical and social burden, general quality of life scores and their 3 dimensions (physical, social, cognitive) has been found to be lower when fatigue scores are higher (Pittion-Vouyovitch et al., 2006). Unlike physical activity (Motl & Pilutti, 2012), pharmacological treatments remain fairly ineffective in preventing or treating fatigue.

4.2. Physical activity and fatigue in MS

In the present study, a greater GLTEQ score was observed in non-fatigued compared to fatigued PwMS. Recently, Rzepka, Toś, Boroń, Gibas, and Krzystanek (2020) presented results similar to the present study, i.e. higher physical activity for non-fatigued PwMS compared to fatigued PwMS and similar moderate negative association between fatigue and physical activity questionnaires (MFIS: -0.33 vs -0.25; FSS: -0.38 vs -0.28, respectively).

This provides further confirmation that fatigue and physical activity levels are linked. It has been previously shown that (i) PwMS had a significantly lower level of physical activity than healthy controls (Beckerman, de Groot, Scholten, Kempen, & Lankhorst, 2010; Klaren, Motl, Dlugonski, Sandroff, & Pilutti, 2013) (ii) less than 25% of PwMS are active (Marrie et al., 2009) and (iii) 45% of PwMS did one exercise session per week (LaRocca, 2011). Using accelerometry, Cederberg, Jeng, Sasaki, and Motl (2022) observed that fatigued PwMS performed fewer steps during the day, had a greater sedentary time and a lower moderate to vigorous physical activity compared to non-fatigued PwMS.

The present findings are not surprising because historically, it has been recommended that PwMS reduce physical activity to avoid worsening symptoms of the disease (Tallner et al., 2013). The energy conservation strategy may be useful in the short term, but the inactivity of PwMS is detrimental for many symptoms of MS, including fatigue (Giesser, 2015). Indeed, fatigue is the main reason people do not engage in physical activity (LaRocca, 2011). Low physical activity induces deconditioning which can increase fatigability. In line with our recent findings with fatigued vs non-fatigued people with cancer (Brownstein et al., 2022), we found that motor fatigability explained around 50% of the variance in fatigue questionnaires on PwMS (Coates et al., 2020). It can be speculated that higher fatigability, due to deconditioning induced by low physical activity levels, exacerbates daily life activities effort, which could contribute to fatigue (Twomey et al., 2017). Thus the energy conservation strategy is not sustainable, especially considering studies that have shown the benefits of different physical rehabilitation programs among PwMS. In addition to the direct effect on fatigability resistance, training interventions have other benefits such as limiting sleep disturbances and depressive feelings (Motl & Sandroff, 2015).

4.3. Predicting variables of fatigue

The causes of fatigue in PwMS remain unknown but categorization in primary and secondary fatigue was established to better understand this symptom. Primary fatigue refers to factors directly affected by the physiopathology of MS such as the central nervous system (cerebral atrophy, axonal demyelination), immunological (anti/pro inflammatory cytokines) and neuroendocrinological (hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction) pathways (Langeskov-Christensen, Bisson, Finlayson, & Dalgas, 2017). Secondary fatigue corresponds to factors non-specific to the MS (e.g. depression, sleep disorders, deconditioning) (Langeskov-Christensen et al., 2017).

In this study, we focused our reflection on secondary fatigue, as rated by self-reported questionnaires (Kluger et al., 2013). Using a robust multivariable analysis, we determined that EDSS, physical activity levels and being unemployed were the most significant factors explaining the variance of FSS and MFIS scores. Given that the relationship between fatigue and physical activity was previously considered in the above section, specific attention will be given to unemployment and disability in relation to fatigue.

An association was found between the score of the fatigue questionnaires and the EDSS score ($r=0.44$ for FSS and $r=0.38$ for MFIS), which is in line with previous studies showing associations between neurological deficits and fatigue severity using different fatigue questionnaires (Koch, Mostert, Heerings, Uyttenboogaart, & De Keyser, 2009; Pittion-Vouyovitch et al., 2006). However, as factors, EDSS and fatigue questionnaires were weakly (Šabanagić-Hajrić, Suljić, & Kučukalić, 2015; Tellez et al., 2005) or no longer associated after adjusting for depression (Bakshi et al., 2000), a symptom not considered in the present study. Recently, it was hypothesized that lower mobility due to disability could co-occur with fatigue in PwMS (Neal, Cederberg, Jeng, Sasaki, & Motl, 2020). Professional status also appeared to be an explicative variable. In fact, fatigue is gradually becoming a burden in the working environment, and there are higher proportions of unemployed among PwMS (range from 32% to 80%) than in the general population (Strober, 2020). Moreover, fatigue was one of the most important factors (i.e. the factor with the largest effect size) in explaining unemployment rate compared to other factors such as disease course, exercise/diet, self-efficacy

(Strober, 2020). The need to reduce fatigue is thus necessary in order to give people the opportunity to work again. Although fatigue remains the main issue behind unemployment, disability level is likely also a factor. We observed that unemployed PwMS had greater disability levels than other socio-professional categories combined (4.1 vs 2.9). These findings are consistent with a recent systematic review (Kavaliunas et al., 2021) highlighting the impact of requiring PwMS to work part-time or to stop working completely because of their level of disability.

4.4. Limitations

One of the main limitations of this present study is the sample size ($N=191$). A larger sample of PwMS would have given a better representation of the French MS population. The second limitation of our study is the number of independent variables to explain fatigue severity since a greater number of explicative variables would have allowed us to refine the explanatory analysis of fatigue.

5. Conclusion

The present study provides an updated view of fatigue, a highly debilitating symptom, among French PwMS. Fatigued PwMS were less physically active than non-fatigued PwMS and had a higher disability level. We determined that disability status, physical activity level and unemployment were independently associated with fatigue severity. Promoting physical activity is an important challenge in the fight against fatigue and other comorbidities. In the future, activity-oriented health policies are needed to provide a better quality of life for PwMS.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.

Acknowledgment

The authors would like to acknowledge Vincent Visneux for his contribution to the data collection.

References

- Bakshi, R., Shaikh, Z., Miletich, R., Czarnecki, D., Dmochowski, J., Henschel, K.,... Kinkel, P. (2000). Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Multiple Sclerosis Journal*, 6(3), 181-185.
- Beckerman, H., de Groot, V., Scholten, M. A., Kempen, J. C., & Lankhorst, G. J. (2010). Physical activity behavior of people with multiple sclerosis: understanding how they can become more physically active. *Physical Therapy*, 90(7), 1001-1013.
- Broch, L., Simonsen, C. S., Flemmen, H. Ø., Berg-Hansen, P., Skardhamar, Å., Ormstad, H., & Celius, E. G. (2021). High prevalence of fatigue in contemporary patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical*, 7(1), 2055217321999826.
- Brownstein, C. G., Twomey, R., Temesi, J., Medysky, M. E., Culos-Reed, S. N., & Millet, G. Y. (2022). Mechanisms of Neuromuscular Fatigability in People with Cancer-related Fatigue. *Medicine and science in sports and exercise*.
- Cao, L., Li, M., Yao, L., Yan, P., Wang, X., Yang, Z.,... Li, K. (2021). Siponimod for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (11).
- Casillas, J., Damak, S., Chauvet-Gelinier, J., Deley, G., & Ornetti, P. (2006). *Fatigue in patients with cardiovascular disease*. Paper presented at the Annales de readaptation et de medecine physique.
- Cederberg, K. L., Jeng, B., Sasaki, J. E., & Motl, R. W. (2022). Physical activity and sedentary behavior timing in fatigued and non-fatigued adults with multiple sclerosis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*.
- Coates, K. D., Aboodarda, S. J., Krüger, R. L., Martin, T., Metz, L. M., Jarvis, S. E., & Millet, G. Y. (2020). Multiple sclerosis-related fatigue: the role of impaired corticospinal responses and heightened exercise fatigability. *Journal of Neurophysiology*, 124(4), 1131-1143.
- Debouverie, M., Pittion-Vouyovitch, S., Louis, S., & Guillemin, F. (2007). Validity of a French version of the fatigue impact scale in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 13(8), 1026-1032.
- Debouverie, M., Pittion, S., Guillemin, F., & Vespignani, H. (2002). Fatigue scales used in multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, 158(11), 1139-1143.
- Eldadah, B. A. (2010). Fatigue and fatigability in older adults. *PM&R*, 2(5), 406-413.
- Fisk, J. D., Ritvo, P. G., Ross, L., Haase, D. A., Marrie, T. J., & Schlech, W. F. (1994). Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale. *Clinical Infectious Diseases*, 18(Supplement_1), S79-S83.
- Flachenecker, P., Kümpfel, T., Kallmann, B., Gottschalk, M., Grauer, O., Rieckmann, P.,... Toyka, K. (2002). Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Multiple Sclerosis Journal*, 8(6), 523-526.
- Friedman, J., Hastie, T., & Tibshirani, R. (2010). Regularization paths for generalized linear models via coordinate descent. *Journal of Statistical Software*, 33(1), 1.
- Giesser, B. S. (2015). Exercise in the management of persons with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*, 8(3), 123-130. doi:10.1177/1756285615576663
- Guidelines, M. S. C. f. C. P. (1998). *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis: Clinical Practice Guidelines*: The Council.
- Kavaliunas, A., Danylaitė, V. K., Binzer, S., & Hillert, J. (2021). Systematic Review of the Socioeconomic Consequences in Patients With Multiple Sclerosis With Different Levels of Disability and Cognitive Function. *Frontiers in Neurology*, 12, 737211-737211.
- Klaren, R. E., Motl, R. W., Dlugonski, D., Sandroff, B. M., & Pilutti, L. A. (2013). Objectively quantified physical activity in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*, 94(12), 2342-2348. doi:10.1016/j.apmr.2013.07.011
- Kluger, B. M., Krupp, L. B., & Enoka, R. M. (2013). Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*, 80(4), 409-416.
- Koch, M., Mostert, J., Heerings, M., Uyttenboogaart, M., & De Keyser, J. (2009). Fatigue, depression and disability accumulation in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *European Journal of Neurology*, 16(3), 348-352.
- 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. *Archives of Neurology*, 46(10), 1121-1123.
- Krupp, L. B., Serafin, D. J., & Christodoulou, C. (2010). Multiple sclerosis-associated fatigue. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(9), 1437-1447.
- Kurtzke, J. F. (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33(11), 1444-1452. doi:10.1212/wnl.33.11.1444
- Langeskov-Christensen, M., Bisson, E. J., Finlayson, M. L., & Dalgas, U. (2017). Potential pathophysiological pathways that can explain the positive effects of exercise on fatigue in multiple sclerosis: A scoping review. *J Neurol Sci*, 373, 307-320. doi:10.1016/j.jns.2017.01.002
- LaRocca, N. G. (2011). Impact of walking impairment in multiple sclerosis. *The Patient: Patient-Centered Outcomes Research*, 4(3), 189-201.
- Lerdal, A., Celius, E. G., Krupp, L., & Dahl, A. A. (2007). A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*, 14(12), 1338-1343. doi:10.1111/j.1468-1331.2007.01974.x
- Marrie, R. A., Horwitz, R., Cutter, G., Tyry, T., Campagnolo, D., & Vollmer, T. (2009). High frequency of adverse health behaviors in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*, 15(1), 105-113.
- Morel, J., Infantino, P., Gergelė, L., Lapole, T., Souron, R., & Millet, G. Y. (2022). Prevalence of self-reported fatigue in intensive care unit survivors 6 months–5 years after discharge. *Scientific Reports*, 12(1), 1-9.
- Motl, R. W. (2014). Lifestyle physical activity in persons with multiple sclerosis: the new kid on the MS block. *Multiple Sclerosis Journal*, 20(8), 1025-1029.
- Motl, R. W., Bollaert, R. E., & Sandroff, B. M. (2018). Validation of the Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire classification coding system using accelerometry in multiple sclerosis. *Rehabilitation Psychology*, 63(1), 77.
- Motl, R. W., McAuley, E., Snook, E. M., & Gliottoni, R. C. (2009). Physical activity and quality of life in multiple sclerosis: intermediary roles of disability, fatigue, mood, pain, self-efficacy and social support. *Psychol Health Med*, 14(1), 111-124. doi:10.1080/13548500802241902
- Motl, R. W., & Pilutti, L. A. (2012). The benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 8(9), 487-497. doi:10.1038/nrneuro.2012.136

- Motl, R. W., & Sandroff, B. M. (2015). Benefits of Exercise Training in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 15(9), 62. doi:10.1007/s11910-015-0585-6
- Neal, W. N., Cederberg, K. L., Jeng, B., Sasaki, J. E., & Motl, R. W. (2020). Is Symptomatic Fatigue Associated With Physical Activity and Sedentary Behaviors Among Persons With Multiple Sclerosis? *Neurorehabil Neural Repair*, 1545968320916159. doi:10.1177/1545968320916159
- Oliva Ramirez, A., Keenan, A., Kalau, O., Worthington, E., Cohen, L., & Singh, S. (2021). Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review. *BMC Neurology*, 21(1), 1-16.
- 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(1-2), 39-45. doi:10.1016/j.jns.2005.11.025
- Rzepka, M., Toś, M., Boroń, M., Gibas, K., & Krzysztanek, E. (2020). Relationship between Fatigue and Physical Activity in a Polish Cohort of Multiple Sclerosis Patients. *Medicina*, 56(12), 726.
- Šabanagić-Hajrić, S., Suljić, E., & Kučukalić, A. (2015). Fatigue during multiple sclerosis relapse and its relationship to depression and neurological disability. *Psychiatria Danubina*, 27(4), 0-412.
- Stone, P. C., & Minton, O. (2008). Cancer-related fatigue. *European Journal of Cancer*, 44(8), 1097-1104.
- Strober, L. (2020). Determinants of unemployment in multiple sclerosis (MS): The role of disease, person-specific factors, and engagement in positive health-related behaviors. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 46, 102487.
- Tallner, A., Mäurer, M., & Pfeifer, K. (2013). Multiple sclerosis and physical activity: an historical perspective. *Der Nervenarzt*, 84(10), 1238-1244.
- Tellez, N., Rio, J., Tintore, M., Nos, C., Galan, I., & Montalban, X. (2005). Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Mult Scler*, 11(2), 198-202. doi:10.1191/1352458505ms1148oa
- Tibshirani, R. (1996). Regression shrinkage and selection via the lasso. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*, 58(1), 267-288.
- Tran, J. Q., Hartung, J. P., Peach, R. J., Boehm, M. F., Rosen, H., Smith, H.,... Gujrathi, S. (2017). Results from the first-in-human study with ozanimod, a novel, selective sphingosine-1-phosphate receptor modulator. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 57(8), 988-996.
- 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*, 47(2), 95-110. doi:10.1016/j.neucli.2017.03.002
- Vernay, D., Gerbaud, L., Biolay, S., Coste, J., Debourse, J., Aufavre, D.,... Dordain, G. (2000). Quality of life and multiple sclerosis: validation of the French version of the self-questionnaire (SEP-59). *Revue Neurologique*, 156(3), 247-263.

Synthèse :

De par la progression de la maladie, la capacité physique des PaSEPs est détériorée, ce qui limite leurs actions dans la vie quotidienne. Chaque tâche impliquant des efforts physiques devient disproportionnée ce qui impacte aussi la vie professionnelle, d'où un taux de chômage plus important chez les PaSEPs par rapport à la population générale. Cette fatigue peut mener à un mode de vie sédentaire. Il a été reporté que les PaSEPs avaient une activité physique moins importante, ce qui peut impliquer des désadaptations et amplifier la sensation de fatigue lors de nouvelles activités. Notre objectif était d'évaluer la prévalence de la fatigue chez les PaSEPs et d'expliquer cette fatigue grâce à la mesure de plusieurs variables subjectives.

Nous avons pu observer que la proportion de PaSEPs fatigués était plus importante que la proportion de PaSEPs épargnés par la fatigue. De manière intéressante, le niveau de handicap était plus élevé pour le groupe fatigué par rapport au groupe non fatigué. Inversement, le niveau d'activité physique était plus bas chez le groupe fatigué par rapport au groupe non fatigué et une corrélation inverse était observée entre les échelles de fatigue et l'échelle d'activité physique. L'analyse multivariée nous a permis de constater que la quantité d'activité physique, le niveau du handicap ainsi que le statut professionnel « sans-emploi » pouvaient être des variables explicatives de la sévérité de la fatigue.

Cette première approche nous a permis de confirmer la prévalence élevée de la fatigue chez les PaSEPs et le lien avec l'activité physique, le handicap ou encore le statut « sans-emploi ». Cependant, les causes de la fatigue sont bien plus nombreuses. L'investigation des origines de la fatigue ne peut se limiter à des données subjectives de par la complexité de ce symptôme. Il est donc nécessaire d'évaluer un nombre de variables plus large, à la fois objectives et subjectives, pour obtenir une description plurifactorielle menant à une meilleure interprétation de la fatigue chez les PaSEPs. Parmi ces variables, l'importance de la résistance à la fatigabilité est considérable mais cela n'a été que majoritairement mesuré dans la littérature sur les membres supérieurs et dans des modes de contractions isométriques. L'évaluation de la fatigabilité lors d'une tâche écologique (i.e. pédalage) impliquant des groupes musculaires plus important (i.e. quadriceps) nous paraît donc nécessaire.

ÉTUDE 2

Evaluation globale de la fatigue liée à la sclérose en plaques avec un intérêt particulier sur la fatigabilité

Publication associée

Royer, N., Brownstein C.G., Kennouche, D., Espeit, L., Féasson, L., Camdessanché, J.P., Millet, G.Y. A comprehensive evaluation of multiple sclerosis-related fatigue with a special focus on fatigability. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. (Article soumis).

Résumé :

Introduction : La fatigue, rapportée chez 55% à 78% des patients, est le symptôme le plus commun et le plus invalidant de la sclérose en plaques (SEP). L'étiologie de la fatigue liée à la SEP reste mal comprise, mais l'altération de la fonction neuromusculaire (c'est-à-dire la fatigabilité) pourrait contribuer à ce phénomène. Cette étude vise à caractériser l'étiologie de la fatigue chronique chez les patients atteints de SEP en utilisant une évaluation multifactorielle, avec une attention particulière sur la fatigabilité. **Méthodes :** 42 patients atteints de la forme récurrente-rémittente de la SEP et 20 sujets sains (HS) ont été recrutés. Les patients atteints de SEP ont été répartis en deux groupes (fatigue élevée [HF] et faible [LF]) sur la base de deux questionnaires de fatigue (échelle de gravité de la fatigue [FSS] et échelle modifiée d'impact de la fatigue [MFIS]). Les principaux résultats de cette étude proviennent d'un exercice incrémental jusqu'à épuisement réalisé sur un cyclo-ergomètre spécifique. La contraction maximale volontaire (CMV), les paramètres centraux (activation volontaire, potentiel évoqué moteur [*motor evoked potential, MEP*], période de silence [*silent period, SP*]) et périphériques (secousse musculaire, onde M) ont été évalués sur les quadriceps avant, pendant et après l'exercice de fatigue en utilisant différentes techniques de stimulation (magnétique et nerveuse). D'autres facteurs potentiels de la fatigue (qualité du sommeil, consommation maximale d'oxygène, fréquence cardiaque, biomarqueurs biologiques, IRM cérébrale) ont également été évalués. **Résultats :** Bien que la perte de CMV ait été similaire à l'épuisement pour les trois groupes, la CMV a diminué de façon plus importante pour le groupe HF que pour le groupe LF après trois paliers d'effort ($-15,7 \pm 6,6\%$ vs $-5,9 \pm 13,0\%$, $p < 0,05$), et cela était associé à une RPE plus élevée pour HF ($11,8 \pm 2,5$ vs $9,3 \pm 2,6$). Les paramètres subjectifs (dépression, qualité de vie) étaient plus affectés pour HF que pour LF et HS ($p < 0,001$). De plus, la perte de CMV au dernier palier d'effort commun et la fréquence cardiaque maximale étaient associées à la variance du MFIS (11%) ou du FSS (20%). **Conclusion :** Ces résultats apportent un éclairage nouveau sur la relation entre la fatigue et la fatigabilité chez les PaSEPs. Les patients HF ont une plus faible résistance à la fatigabilité, conduisant probablement à un effort perçu plus élevé, par rapport aux LF lors de tâches dynamiques.

A comprehensive evaluation of multiple sclerosis-related fatigue with a special focus on fatigability

Nicolas Royer¹, Callum G Brownstein¹, Djahid Kennouche¹, Loic Espeit¹, Anthony Teston², Claire Boutet², Léonard Féasson¹, Jean-Philippe Camdessanché^{3*}, Guillaume Y Millet^{1,4*}

¹Univ Lyon, UJM-Saint-Etienne, Inter-university Laboratory of Human Movement Biology, EA 7424, F-42023, Saint-Etienne, France

²Department of Radiology, CHU Hospital, Jean Monnet University, Saint Etienne, France

³Department of Neurology, University Hospital of Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

⁴Institut Universitaire de France (IUF), Paris, France

*both authors have equally contributed

Running head: Fatigue etiology in multiple sclerosis

Address for correspondence:

Guillaume Millet

Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité

Bâtiment IRMIS

10, rue de la Marandière

42270 Saint Priest en Jarez

France

+33477421894

Email: guillaume.millet@univ-st-etienne.fr

ABSTRACT

Introduction: Fatigue is the most common and disabling symptom in multiple sclerosis (MS), being reported by 55% to 78% of patients with multiple sclerosis (PwMS). Etiology of MS-related fatigue remains poorly understood but an impaired neuromuscular fatigability could contribute to this phenomenon. This study aims to characterize the correlates of chronic fatigue in PwMS using a comprehensive group of physiological and psychosocial measures, with a particular focus on fatigability.

Methods: Forty-two relapsing-remitting PwMS and 20 healthy subjects (HS) were recruited. PwMS were assigned in two groups (high [HF] and low [LF] fatigue) based on two fatigue questionnaires (Fatigue Severity Scale and Modified Fatigue Impact Scale). The main outcomes of this study are derived from incremental fatiguing exercise where stage were completed until exhaustion on a custom-built cycling-ergometer. Maximal voluntary contraction (MVC), perceived of exertion (RPE), central and peripheral parameters measured using transcranial magnetic and peripheral nerve stimulation were assessed measured in the quadriceps before, during and after the fatiguing task. Other potential correlates of fatigue were also tested.

Results: MVC torque decreased to greater extent for the HF group than LF group after the third common stage of the incremental fatiguing exercise (i.e. given workload, $-15.7 \pm 6.6\%$ vs $-5.9 \pm 13.0\%$, $p < 0.05$), and this occurred concurrently with a higher RPE for HF (11.8 ± 2.5 vs 9.3 ± 2.6). Subjective parameters (depression, quality of life) were worse for HF compared to LF and HS ($p < 0.001$).

Conclusion: These results provide novel insight into the relationship between fatigue and fatigability among PwMS. HF have lower resistance to fatigability, likely contributing to a higher perceived exertion than LF when measured during a dynamic task.

Keywords: Etiology, multiple sclerosis, neuromuscular fatigue, subjective, objective

INTRODUCTION

27
28
29 Multiple sclerosis (MS) is an auto-immune chronic disease of the central nervous system
30 (CNS), with inflammatory and demyelinating processes. This disease leads to different types
31 of disorders (motor, sensitive, optical) which affect PwMS' quality of life. These clinical signs
32 tend to worsen with time and ultimately result in significant disability. To quantify the evolution
33 of the disability among patient, the Expanded Disability Status Scale (EDSS) is widely used
34 (1). Moreover, magnetic resonance imagery (MRI) remains the main technique to assess the
35 progress of the disease through the lesion load and the brain atrophy.

36 One of the main symptoms reported by PwMS is chronic fatigue, characterized as a subjective
37 lack of physical and/or mental energy, perceived by the individual or caregiver that interferes
38 with usual and desired activities (2). It is distinct from the fatigue observed in healthy
39 individuals due to its disabling nature and the fact that fatigue is not relieved by rest or sleep.

40 As stated by Kluger et al. (3), fatigue refers to a subjective sensation (called perceived fatigue),
41 and can be measured by self-reported questionnaires (e.g. Fatigue Severity Scale [FSS] or
42 Modified Fatigue Impact Scale [MFIS]) while fatigability (or performance fatigability) refers
43 to objective changes in performance, usually measured as a reduction in the capacity to produce
44 muscle power or force (4). During or after a movement task, any changes, investigated by
45 neuromuscular evaluation, at central (cortical and/or spinal/motoneuronal circuits) or peripheral
46 (i.e. mechanisms occurring beyond the neuromuscular junction) level may result in fatigability
47 (5). Using stimulation techniques such as peripheral nerve stimulation or transcranial magnetic
48 stimulation, central and peripheral contributions to impaired muscle force can be determined
49 (5). The causes of chronic fatigue remain poorly understood. In fact, Langeskov-Christensen,
50 et al. (6) identified over 30 primary (CNS involvement, immunological and
51 neuroendocrinological) and secondary (psychological, peripheral, cognitive)
52 pathophysiological MS fatigue pathways, which emphasizes the complexity of this

53 phenomenon. Among the primary factors, especially at the CNS level, several dysfunctions
54 such as neuronal damage, brain atrophy, or axonal lesions could contribute to fatigability (6).
55 In addition, it was recently hypothesized that a low resistance to fatigability in PwMS could
56 also contribute to chronic fatigue, in what seems to be a vicious cycle (7). Indeed, perceived
57 fatigue severity has been associated with lower physical activity levels in PwMS (8), leading to
58 deconditioning. In turn, deconditioning exacerbates fatigability, leading to difficulties in
59 performing physical tasks of daily living (walking, shopping, household chores), and thereby
60 potentially compounding perceived fatigue.

61 Despite the potential link, the relationship between perceived fatigue and fatigability remains
62 unclear. A moderate relationship ($r=0.31$) between the level of perceived fatigue and fatigability
63 among PwMS was revealed by a recent meta-analysis (9), but large confounding factors
64 (fatigability tasks, types of measurement) between studies complicated the interpretation of this
65 relationship. Although there is no gold standard to measure fatigability in PwMS, most studies
66 used isometric maximal voluntary contraction (MVC) (10). For instance, Andreasen, et al. (11)
67 observed that after repeated quadriceps isometric contractions, MVC reduction was similar for
68 fatigued and non-fatigued PwMS. The central and peripheral contributions to fatigability was
69 also similar between the fatigued and non-fatigued groups. Isometric fatigability protocols (2-
70 min MVC) were used between men and women PwMS and did not show any correlation
71 between FSS and MVC reduction (12). Interestingly, however, it was shown that lower-
72 extremity dynamic protocols were significantly associated with perceived fatigue, contrary to
73 sustained isometric protocol in PwMS (13). Thus, the modality of exercise employed might be
74 of importance when examining the relationship between perceived fatigue and fatigability in
75 PwMS (9).

76 Despite the apparent importance of exercise modality in assessing fatigability in PwMS, a few
77 studies have employed dynamic whole-body exercise to assess fatigability in PwMS. Hameau,

78 et al. (14) reported higher fatigability for fatigued PwMS than non-fatigued after 50 concentric
79 contractions. However, the disability status was different between groups, which confounding
80 the link between fatigue and fatigability. Using cycling, i.e. a dynamic exercise utilizing a large
81 muscle mass, a recent study explored the role of neuromuscular mechanisms of fatigability in
82 fatigue among PwMS (15). The authors showed that the fatigability of fatigued PwMS was
83 higher. In particular, a greater impairment at the peripheral level for the fatigued PwMS was
84 reported. Nonetheless, to our knowledge, this is the only one study which investigated the
85 relationship between fatigue and fatigability during cycling exercise among PwMS. This study
86 is a follow-up study in which MRI was used to take into account brain atrophy and lesion load
87 to better quantify disease impact.

88 The aim of the present study was to characterize the correlates of chronic fatigue in PwMS
89 using a multifactorial assessment between PwMS with high perceived fatigue (HF) compared
90 to PwMS with low perceived fatigue (LF) and healthy subjects (HS). A particular attention was
91 paid to determine whether deteriorated neuromuscular function during exercise (i.e. increased
92 fatigability) was associated with chronic fatigue. It was hypothesized that HF PwMS would
93 display a deteriorated resistance to impaired neuromuscular function in response to acute
94 exercise more than LF and that these alterations would be correlated with perceived fatigue
95 during exercise.

96

97

MATERIALS & METHODS

Participants

98
99 Forty-two recurrent-remittent multiple sclerosis PwMS were recruited. Inclusion and exclusion
100 criteria are presented in Table 1. PwMS were divided in two different perceived fatigue groups
101 based on the MFIS and the FSS to categorize HF vs LF group according to cut-offs of 38 and
102 4, respectively (16). To reach the HF group, a score above the cut-off for the two scales was

103 mandatory, otherwise PwMS were classified in the LF group. Eighteen HS were paired to the
104 PwMS for age, sex, height, body mass and the physical activity level quantified by Godin-
105 Leisure-Time-Exercise Questionnaire (17). The experiment was conducted according to the
106 declaration of Helsinki and was approved by a national Ethics Committee (CPP Nord Ouest VI,
107 ethics committee agreement 19.02.22.52507 received on November 21, 2019).

108

109 *Experimental setup*

110 Participants visited the laboratory in the morning to avoid fatigue accumulation, at
111 approximatively the same hour, on two separate sessions interspersed by 7 to 14 days.
112 Environment conditions were standardized (temperature 24.4 ± 2.9 °C, relative humidity 47.5
113 ± 9.6 %). All participants were informed about the risks and discomfort associated with the
114 experimental procedures before providing their written informed consent. The first session
115 included a health screening performed by a physician where drug medication and EDSS were
116 quantified (Table 1). Different questionnaires were completed: SEP-59 for quality of life (QoL)
117 (18), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) (19) for the depression and
118 the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQ-I) for the sleep quality (20).

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128
129

Table 1. Inclusion and exclusion criteria.

| <i>Inclusion Criteria</i> | <i>Exclusion Criteria</i> |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Age 18-65 years• Duration of disease between 2 and 25 years• EDSS \leq 5• Definite RRMS• Strength (MRC grade) \geq 4 in all leg muscles• Ability to walk 10 minutes without stopping (self-reported)• Ability to understand study requirements• Able to visit the laboratory on 2 different occasions $>$1 week apart• Affiliated or beneficiaries of a social security system | <ul style="list-style-type: none">• Severe spasticity or cerebellar ataxia in either leg• Abnormal toe and/or ankle range of motion• A musculoskeletal injury which impairs cycling• Positive PAR-Q+ or an elevated resting heart rate ($>$ 90 beats per minute)• Blood pressure $>$ 144/94 mmHg• Do not meet TMS screening questionnaire• Onset of multiple sclerosis relapse within 90 days of screening• Recent adjustment of any medications or medications that may impact fatigue, or taking stimulants for fatigue (e.g. modafinil, amantadine)• Subject has a history of comorbid illness or conditions that would compromise the safety of the subject during the study• Evidence (clinical or lab) of a lower motor neuron process• Current participation in another clinical investigation of a medical device or a drug; or has participated in such a study within 30 days prior to this study• Pregnant and nursing women• Patient incapable of understanding the purpose and conditions of the study, incapable of giving consent• Patient deprived of liberty or patient under guardianship |

130

131

132 A cardiopulmonary exercise test was performed on an instrumented cycle-ergometer (see
133 below) for the assessment of maximal oxygen uptake ($V.O_{2peak}$). After the cardiopulmonary
134 exercise test, participants were familiarized with isometric contractions of the knee extensors
135 at different intensity on the instrumented cycle-ergometer as well as electrical and magnetic
136 stimulations. During the second session, neuromuscular testing was performed on an isometric

137 chair ergometer to assess baseline measurements on the right knee extensors. Prior to the
138 fatiguing task, baseline measurements were carried out with a cycle ergometer.

139 *Isometric measurements at rest*

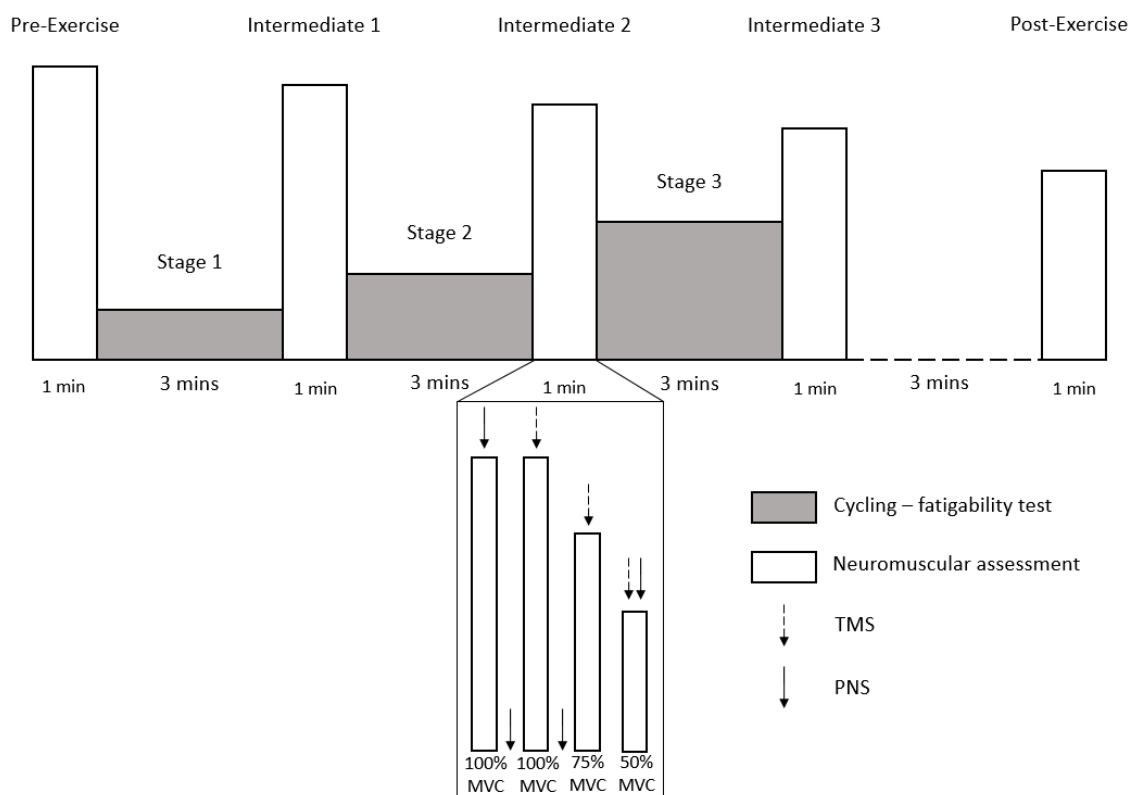
140 Participants sat on an isometric dynamometer (ARS dynamometry, SP2, Ltd., Ljubljana,
141 Slovenia) with the hip and the right knee at 70° flexion (full hip and knee extension = 0°). Knee
142 extensors and pelvis was strapped to avoid any undesirable movements. The force signal was
143 recorded at a sampling frequency of 2 kHz using a PowerLab System (16/30; ADInstruments,
144 Bella Vista, Australia) and LabChart 8 software (ADInstruments). After a short warm-up, a
145 neuromuscular evaluation (NME) was performed on the isometric dynamometer. NMEs
146 comprised a 5-s voluntary isometric contraction (MVC) of the knee extensors with
147 superimposed peripheral nerve stimulation (PNS) to quantify voluntary activation (VA). After
148 the MVC (2-s), a PNS on the relaxed muscle was evoked to assess muscular contractile capacity
149 (twitch) and maximal compound muscle action potentials (M_{max}). Then, participants completed
150 a set of contractions at 100%, 75%, 50% MVC during which peripheral stimulations and
151 transcranial magnetic stimulation (TMS) were delivered at each level of contraction to evaluate
152 motor evoked potentials (MEPs). Participants were encouraged to contract as quickly as
153 possible after each superimposed stimulation in order to measure TMS evoked-silent periods.

154

155 *Fatiguing test*

156 A fatiguing cycling exercise was performed on an instrumented cycle-ergometer. This
157 innovative ergometer allowed the pedals to lock instantaneously to assess isometric force of the
158 knee extensors immediately following cycling exercise (21). Participants completed an exercise
159 protocol and then neuromuscular evaluations (NMEs) on the ergometer. The initial cycling
160 power output was fixed at 0.3 W/Kg body mass and increased every 3 minutes during cycling
161 (0.3 W/Kg for stages 1-5, 0.4 W/Kg for stages 6-10, and 0.5 W/Kg for further stages) (Figure

162 1). A total of 2 NMEs were completed at baseline and at voluntary exhaustion, defined as the
 163 inability to continue pedaling around 60 rotations per minute (RPM) despite encouragement. A
 164 shortened NME (i.e. MVC with stimulation of the femoral nerve and TMS stimulation at 50%
 165 MVC) was performed between each stage. The shortened NMEs lasted a total of 15-20 s, which
 166 was the time required to lock the pedals, perform the NME and resume cycling. The NME
 167 performed after the last stage completed by all the participants was defined as the last common
 168 stage (LCS).



169
 170 **Figure 1.** Schematic view of the fatiguing protocol. PNS: Peripheral nerve stimulation, TMS: Transcranial Magnetic
 171 Stimulation. MVC: Maximal voluntary contraction.

172
 173 *Electromyography*

174 Electromyography (EMG) was recorded from the knee-extensors of the right leg on the
 175 isometric dynamometer, as well as for the NMEs during the cycling task. Pairs of self-adhesive

176 Ag/AgCl electrodes (20 mm diameter, Kendall MediTrace foam electrodes, MA) were placed
177 in bipolar configuration with a 20-mm inter-electrode distance at the muscle belly of the knee
178 extensor muscles (vastus lateralis [VL], vastus medialis [VM] rectus femoris [RF]). The area
179 of skin was shaved and abraded with sandpaper and cleansed to eliminate skin resistance prior
180 to placing the electrodes. A ground electrode was placed on the patella. All EMG signals was
181 digitized at a sampling rate of 2000 Hz by PowerLab system and octal bio-amplified (ML138,
182 ADInstruments). EMG signals was bandpass filtered (5–500 Hz) and all data was analyzed
183 offline using Labchart 8 software.

184

185 *Peripheral nerve stimulation*

186 Twitch responses and M_{\max} were elicited in the knee extensors through electrical stimulation of
187 the right femoral nerve. Single supramaximal stimuli with 1 ms duration and 400 V maximal
188 output voltage were delivered with a high-voltage constant-current stimulator (modified DS7R,
189 Digitimer, Welwyn Garden City, UK) via a stimulating cathode electrode (Ag-AgCl discs, 20
190 mm diameter, Kendall MediTrace foam electrodes, MA) taped to the skin onto the inguinal
191 triangle and an anode electrode 50 × 90 mm (Durastick Plus, DJO Global, Vista, CA) between
192 the greater trochanter and gluteal fold. Supramaximal stimulus intensity was determined in the
193 isometric chair. Electrical stimuli were delivered at 30 mA and a ramp of electrical nerve
194 stimulation of 10 mA increments were evoked until the resting M_{\max} and twitch responses
195 plateaued. The plateau intensity was then increased by 30% to ensure supramaximality.

196

197 *Transcranial Magnetic Stimulation*

198 TMS pulses were manually delivered to the contralateral motor cortex during voluntary
199 isometric knee extension using a 110-mm double-cone coil powered by a magnetic stimulator
200 (Magstim 200, The Magstim Company Ltd., Whitland, UK). Subjects wore a cloth swim cap

201 on which the optimal coil location was drawn. The optimal coil location was determined by
202 moving the coil posteriorly and laterally from the vertex (the intersection of the midpoints from
203 nasion toinion and between the tragi) in 1 cm increments. The site with the largest force (twitch)
204 and MEP responses during a contraction at 20% MVC was selected from the 6 locations. To
205 determine the TMS intensity eliciting maximal MEPs and twitch increments, a stimulus
206 response curve was used to select the intensity with the highest twitch and MEP responses in
207 the VL, VM and RF muscles. Subjects performed four consecutive 2–3 seconds voluntary
208 contractions at 20% MVC with 5 s of relaxation between contractions for each stimulator
209 intensity (30%, 40%, 50%, 60%, 70% and 80% of maximal stimulator output in a random
210 order).

211 *Rating of Perceived Exertion*

212 To determine subjective perception of effort, rating of perceived exertion (RPE) was obtained
213 using the Borg's scale (6-20). RPE was recorded in the last minute of each stage during the
214 cycling test.

215 *Inflammatory markers*

216 Blood samples (12 mL) were obtained from the antecubital fossa before any testing. Leukocyte
217 concentration and hematocrit was analyzed using a hematological analyzer (XN2000, Sysmex,
218 Kobe, Japan). C-reactive protein (CRP) was simultaneously analyzed with the Cobas C501
219 integrated system (Roche, Basel, Switzerland). Analyses of pro and anti-inflammatory markers
220 (IFN- γ ; IL-1; IL-1ra; IL-2; IL-4; IL-5; IL-6; IL-7; IL-8; IL-10; IL-12; IL-13; IL-15; IL-17;
221 TNF- α , MCP-1) was assessed with a 27-Plex panel fluorescent bead-based immunoassay and
222 an ELISA using the Bio-Plex 200 Suspension Array System (Bio-Rad Laboratories, Hercules,
223 CA).

224

225

226 *Cardiopulmonary exercise testing*

227 Maximal aerobic capacity was measured with an incremental test performed on the same cycle-
228 ergometer as with the fatigability test using breathing gas-exchange portable analyzer
229 (Metamax 3B-R2, Cortex Medical, Leipzig, Germany). The starting power was set at 25 W and
230 the increment (10, 15 or 20 W per minute) was adjusted based on the patient's physical activity
231 level from the GLTEQ to reach volitional exhaustion in 8-12 min. The maximal oxygen uptake
232 was calculated from highest 15-s average. Polar heart rate monitor (Polar H7, Polar, Kempele,
233 Finland) was used to measure heart rate throughout the test. Maximal heart rate was calculated
234 from the maximal value obtained during the test. Ventilatory thresholds was examined using 6-
235 panels from the cardiopulmonary exercise test. The first ventilatory thresholds was determined
236 with the increase of the ventilatory (V_E), production of carbon dioxide ($V \cdot CO_2$), CO_2 fraction
237 of the expired air ($PETCO_2$) and ratio of $V_E/V \cdot O_2$. The second ventilatory thresholds was
238 identified with the nonlinear increase of V_E , O_2 fraction of the inspired air ($PETO_2$), increase
239 of ratio $V_E/V \cdot CO_2$ and decrease of $PETCO_2$.

240

241

242 *Sleep Evaluation & Actigraphy*

243 Participants were provided an Actigraph (Motionwatch®, Camntech, UK) with instructions for
244 this study. Actigraphy and sleep-wake cycles were measured with the wearing of this device on
245 their non-dominant wrist for the 14 days between testing sessions. Data were sampled every
246 30-s to assess physical activity and sleep. A sleep diary was also completed each morning by
247 participants. The unit of measure to evaluate physical activity was the count. Four thresholds
248 were used for all study participants (sedentary: 178 counts per minute, light: 179–561 counts
249 per minute, moderate: 562-1019 counts per minute, and vigorous >1,020 counts per minute).

250

251 *Thermoregulation*

252 Participants were provided wireless temperature-telemetry capsule (BodyCap; e-Celsius®
253 Performance) which was ingested the night before the experiment to ensure that the pill had
254 passed the pylorus. During the cycling task, core temperature was recorded with a Celsius
255 Performance wireless monitor with data sampled every 30-s.

256

257 *Neuromuscular data analysis*

258 Voluntary activation using peripheral nerve stimulation (VA_{PNS}) was measured using the twitch
259 interpolation technique by comparing the amplitude of the superimposed twitch force to the
260 potentiated twitch (PT) evoked at rest 2 s after the MVC. If the electrical stimulation was not
261 delivered at peak torque, Strojnik and Komi (22) correction was used with the following
262 equations:

$$263 \quad VA_{PNS} = \left[1 - \frac{(\text{superimposed twitch force} * (\text{force at stimulation} * MVC))}{PT \text{ force}} \right] * 100$$

264 For VL, VM and RF, MEPs at 50, 75, 100% of MVC (MEP50, MEP75 & MEP100) were
265 measured on the isometric chair at rest and before and after the fatiguing exercise on the cycling
266 ergometer. Between the cycling stages, only MEP at 50% of MVC was recorded. MEP
267 amplitudes at all contraction intensities were normalized to the M_{max} elicited at 50% of MVC.
268 The root mean square normalized to the M_{max} (RMS_{EMG}) and average force were quantified 500
269 ms before each TMS.

270 MEP and M_{max} area were visually inspected and marked when the EMG signal crossed the
271 baseline horizontal axis, i.e. the initial deflection of the baseline signal, and the moment of the
272 second horizontal crossing. MEP latency was defined as the duration from the TMS stimulus
273 to the onset of MEP. The TMS-evoked silent period was analyzed by a visual inspection from
274 the TMS stimulus artifact until to the return of pre-stimulus EMG.

275

276

277 *Magnetic Resonance Imagery (MRI)*

278 Imaging were performed on two 3T clinical MRI (Magnetom Spectra and Magnetom Prisma,
279 Siemens Healthcare, Erlangen, Germany: max slew rate 200T/m/s and Max Gradient amplitude
280 $G_{max}=80\text{mt/m}$) and one 1.5T clinical MRI (MAGNETOM AERA, Siemens Healthcare,
281 Erlangen, Germany) in the University Hospital of Saint-Etienne. Three-Dimensional T1-
282 Weighted Gradient-Echo Imaging and Three-Dimensional fluid attenuated inversion recovery
283 (FLAIR) acquisition were acquired. Volumes of gray matter (GM), white matter (WM), and
284 cerebrospinal fluid (CSF) were obtained by segmentation using classical NewSegment SPM12
285 protocol. White matter hyperintensities were segmented using the Pixyl.Neuro CE-marked
286 solution (<https://pixyl.ai/>): results obtained are volume of the periventricular (PV), juxtacortical
287 (JC) and deep white matter (DWM) lesions.

288

289 *Statistical analysis*

290 Analyses were performed with R [R Core Team (2018)] and Jamovi software
291 (<https://www.jamovi.org/download.html>). For all tests, significance level was set at $p < 0.05$.
292 Data are presented as mean values \pm standard deviation (SD). One-way ANOVA was used for
293 neuromuscular measurements before exercise and at exhaustion, inflammatory markers, cardio-
294 respiratory parameters, questionnaires and actigraphy data.
295 Mixed linear effects analysis was performed to determine the relationship between
296 neuromuscular measurements relative to the pre-test during exercise, time and groups using
297 *lme4* package (23). As fixed effects, we entered groups and time (with interaction term) into
298 the model. As random effects, we had intercepts for subjects. Visual inspection of residual plots
299 did not reveal any obvious deviations from homoscedasticity or normality. P-values were
300 obtained by likelihood ratio tests of the full model with the effect in question against the model

301 without the effect in question. Pairwise within groups comparisons between groups at different
302 time points for each neuromuscular variable were performed using *emmeans* package (24). The
303 P-value adjusted was realized using Tukey honestly significant difference (HSD) test between
304 the means of groups.

305 Missing data were inputted using the k-nearest neighbour ($k = 5$) method, from the ‘VIM’
306 package wherein 5 ‘(k)’ samples were used to estimate the value of the missing data points.
307 Relevant predictors were selected using Least Absolute Shrinkage and Selection Operator
308 (LASSO) regression. This technique allows coefficients and selects for only the most
309 significant predictors (25). Ten-fold cross-validated linear LASSO regression was performed
310 using the *glmnet* package (26). Selected independent variable were entered into a linear
311 regression model with FSS or MFIS as a dependent variable. Using the two cut-offs, relevant
312 predictors of fatigue group from subjective and objectives parameters were separately selected
313 with two binomial LASSO regression. Selected independent variable were entered into a
314 logistic regression model with FSS or MFIS as a dependent variable of fatigue group. Pearson’s
315 correlation coefficient was used to determine the correlations between questionnaires, PwMS’
316 characteristics and neuromuscular measurements.

317

318

RESULTS

319 Participant characteristics are shown in Table 2. The three groups have similar morphological
320 characteristics. Although EDSS score were low in the PwMS, EDSS score was lower in LF
321 compared to HF PwMS ($p < 0.01$). HF PwMS had significant higher CES-D values and lower
322 SEP-59 values for physical and mental component ($p < 0.01$) than LF and HS. PSQI score was
323 significantly greater in HF than in HS. The difference in GLTEQ between groups did not reach
324 the level of significance ($p = 0.056$). No differences was found for any blood parameters between
325 PwMS.

326 Regarding MRI data, a lower WM volume was observed for HF (32.0 ± 2.8 %) compared to
 327 LF (28.9 ± 4.0 %, $p < 0.05$). However, no significant differences were observed between HF and
 328 LF regarding GM volume and CSF ($p > 0.05$). The lesion load of the PV, JC and DWM were
 329 different between HF and LF, i.e. a greater PV and a lower JC and DWM was displayed for HF
 330 compared to LF (see Table, Supplemental Digital Content 1, MRI characteristics between
 331 fatigued and non-fatigued PwMS).

332

333 **Table 2.** Characteristics of the PwMS with high (HF) and low (LF) level of fatigue and
 334 healthy subjects (HS) (mean \pm SD).

335

| | HF (N=15) | LF (N=14) | HS (N=18) |
|--|-------------------|--------------------|-------------------|
| Age (years) | 45.2 \pm 9.4 | 41.6 \pm 8.5 | 43.4 \pm 9.2 |
| Height (cm) | 171.0 \pm 10.3 | 171.0 \pm 6.9 | 167.0 \pm 8.1 |
| Body mass (kg) | 71.4 \pm 15.2 | 77.1 \pm 16.7 | 65.9 \pm 10.0 |
| Men/Women | 5/10 | 4/10 | 6/12 |
| EDSS | 2.0 \pm 0.8* | 0.6 \pm 1.3 | N/A |
| Disease duration | 12.9 \pm 5.3 | 12.5 \pm 3.7 | N/A |
| FSS | 5.0 \pm 0.8*# | 2.4 \pm 0.8 | 2.2 \pm 0.8 |
| MFIS | 58.1 \pm 7.2*# | 30.8 \pm 6.3 | 30.9 \pm 11.5 |
| GLTEQ | 12.7 \pm 12.3 | 11.0 \pm 9.5 | 23.1 \pm 17.3 |
| PSQI | 7.6 \pm 3.8# | 5.6 \pm 2.6 | 3.4 \pm 2.1 |
| CES-D | 16.9 \pm 10.1*# | 8.1 \pm 5.8 | 3.1 \pm 3.0 |
| SEP59Phys | 56.4 \pm 10.3*# | 80.3 \pm 7.1 | 82.2 \pm 5.9 |
| SEP59Ment | 56.7 \pm 17.2*# | 83.1 \pm 8.5 | 86.9 \pm 7.3 |
| V.O_{2peak} (ml/min/kg) | 26.0 \pm 8.3# | 29.9 \pm 10.9 | 35.2 \pm 10.4 |
| HR_{max} (bpm) | 160.0 \pm 18.7 | 171.0 \pm 12.7 | 174.0 \pm 12.7 |
| VT1 (ml.min) | 882 \pm 375 | 891 \pm 273 | 1,065 \pm 358 |
| VT2 (ml.min) | 1,495 \pm 679 | 1,632 \pm 579 | 1,823 \pm 644 |
| Vigorous (s) | 9,179 \pm 5,288 | 11,428 \pm 3,813 | 9,390 \pm 3,782 |
| Moderate (s) | 9,666 \pm 2,760 | 10,868 \pm 2,582 | 9,096 \pm 2,137 |

| | | | |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|
| Low (s) | 12,612 ± 2,339 | 13,702 ± 1,707 | 13,631 ± 2,245 |
| Total sleep (h) | 6.8 ± 0.8 | 6.6 ± 0.8 | 6.4 ± 0.9 |
| FI (%) | 31.0 ± 8.4 | 31.5 ± 9.6 | 25.6 ± 11.7 |
| Sleep Efficiency | 73.5 ± 5.2 | 77.4 ± 5.4 | 69.6 ± 22.5 |
| Sleep Latency (s) | 2,226 ± 1,534* | 682 ± 394 | 1,568 ± 1,502 |
| WASO (s) | 5,264 ± 3,084 | 5,831 ± 1,269 | 5,382 ± 1,896 |

336 *Significantly different from LF ($p < 0.05$); #Significantly different from HS ($p < 0.05$)
337 CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale; HS, healthy subject participant; EDSS, Expanded Disability
338 Status Scale; FSS, Fatigue Severity Scale; GLTEQ, Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire; HF, highly fatigued
339 participant with multiple sclerosis; HR_{max}, maximal heart rate; LF, non-fatigued participant with multiple sclerosis; max,
340 maximum; MFIS, Modified Fatigue Impact Scale; SEP59Phys, physical component of Multiple Sclerosis Quality of Life scale;
341 SEP59Ment, mental component of Multiple Sclerosis Quality of Life scale; N/A, not applicable; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality
342 Index. VT1: First ventilatory thresholds; VT2: Second ventilatory thresholds; Vigorous, time spent at vigorous physical
343 activity; Moderate, time spent at moderate physical activity; Low, time spent at low physical activity; FI, fragmentation index,
344 WASO: Wake Time After Sleep Onset.
345

346 *Cardiopulmonary exercise testing*

347 Significantly greater V.O_{2peak} was found for HS compared to HF (35.2 ± 10.4 vs 26.0 ± 8.3
348 ml/min/kg, $p < 0.005$). However, no differences were observed between groups for HR_{max}, nor
349 for the first and second ventilatory thresholds. A longer time to task failure (TTF) was found
350 for HS ($1,392 \pm 337$ s) compared to HF ($1,050 \pm 267$ s) ($p < 0.05$) but the difference between HS
351 and LF ($1,036 \pm 330$ s) did not reach the level of significance ($p = 0.056$).

352 *Neuromuscular measurements at rest*

353 At baseline, no differences were found for MVC, PT or VA between the 3 groups. HF had a
354 shorter SP100 (202.0 ± 60.3 ms) and SP75 (195.0 ± 53.6 ms) compared to HS (262.0 ± 51.6
355 and 264.0 ± 56.1 ms, respectively, $p < 0.05$). LF (218.0 ± 68.3 ms) and HF (202.0 ± 52.0 ms)
356 had a shorter SP50 compared to HS (277.0 ± 46.5 ms) ($p < 0.05$). MEP50 amplitude was lower
357 for HF and LF compared to HS (39.3 ± 19.3 & 36.5 ± 14.1 vs 52.2 ± 9.2 %, respectively,
358 $p < 0.05$).

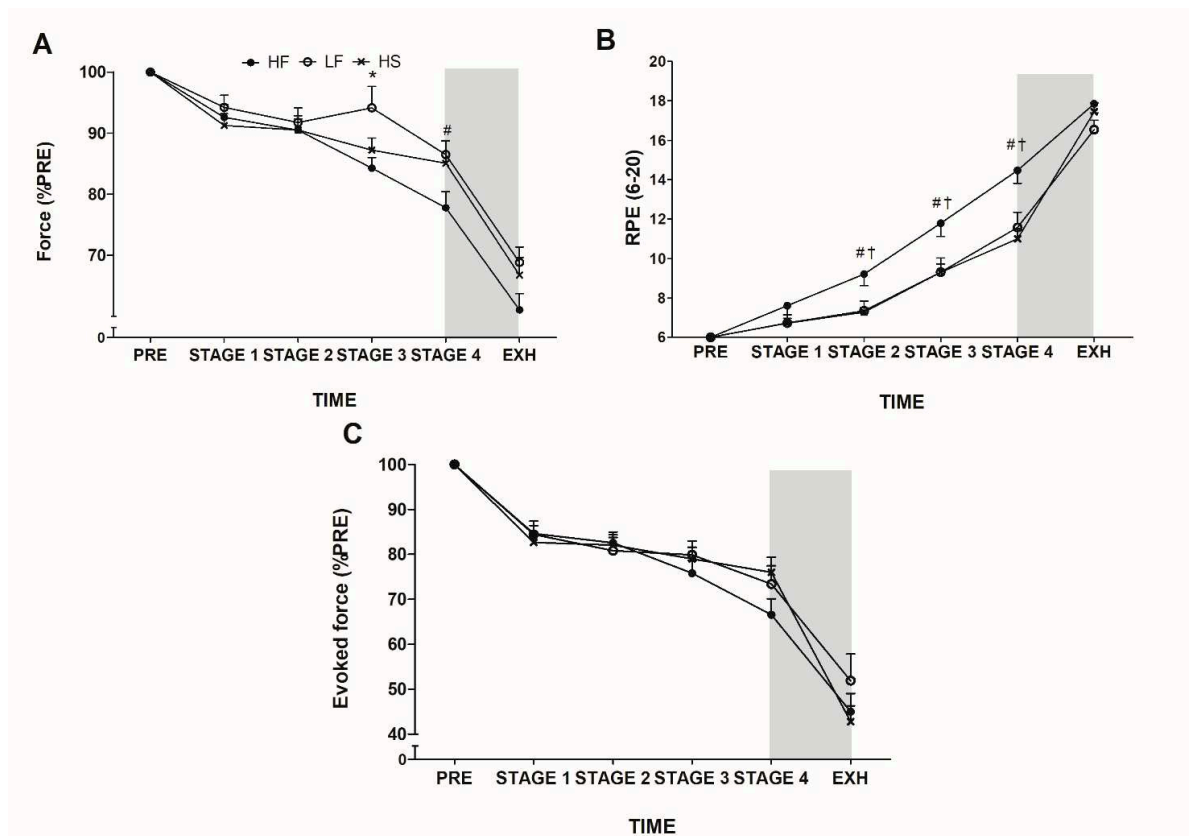
359 However, MEP latencies at 100% of MVC were greater for HF compared to the HS ($p < 0.05$).
360 MEP latency at 75% of MVC were greater for HF and LF than HS (26.3 ± 7.5 and 23.2 ± 2.4
361 vs 20.3 ± 2.7 ms, $p < 0.05$). MEP latency at 50% were greater for HF than LF and HS ($p < 0.05$).

362

363 *Neuromuscular measurements during the fatiguing cycling exercise*

364 After 3 stages of cycling, HF experienced a greater MVC loss compared to LF (-15.7 ± 6.6 vs
365 -5.9 ± 13.0 %). RPE was significantly higher for HF (9.2 ± 2.1 ; 11.8 ± 2.5 ; 14.5 ± 2.5 for stages
366 2, 3 and 4) compared to LF (7.3 ± 1.8 ; 9.3 ± 2.6 ; 11.6 ± 2.8) and HS (7.3 ± 0.9 ; 9.3 ± 1.8 ; 11.0
367 ± 2.2) ($p < 0.05$) (Figure 2). There were no differences between groups for VA, PT, Mmax area,
368 MEP (amplitude, area and latency), RMS, and SP at 50% MVC (Figure 3).

369 No differences were displayed for the other neurophysiological responses to PNS or TMS
370 between groups (Table 3).



371 **Figure 2.** Changes (mean \pm SEM) in maximal voluntary contraction (MVC, panel A), perceived of exertion (panel B), evoked
372 torque (panel C) assessed during fatiguing task between PwMS with high (HF) and low (LF) level of fatigue and healthy
373 subjects (HS). *Significantly different from HF ($p < 0.05$); #significantly different from HS ($p < 0.05$).

374

375

376 **Table 3.** Neuromuscular parameters at baseline, after the last common stage (LCS) and at exhaustion between PwMS with high (HF) and low (LF)
 377 level of fatigue and healthy subjects (HS).
 378

| | Baseline | | | LCS | | | Exhaustion | | |
|---------------------------------------|---------------|---------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | HF (N=15) | LF (N=14) | HS (N=18) | HF (N=14) | LF (N=14) | HS (N=18) | HF (N=15) | LF (N=14) | HS (N=18) |
| EMG parameters | | | | | | | | | |
| RMS ₁₀₀ /Mmax (%) | 3.1 ± 1.2 | 2.7 ± 1.0 | 3.8 ± 1.7 | 3.7 ± 1.7 | 3.4 ± 1.6 | 4.6 ± 1.9 | 3.2 ± 1.5 | 2.8 ± 1.2 | 4.4 ± 1.9* |
| RMS ₇₅ /Mmax (%) | 2.6 ± 0.8 | 2.0 ± 0.7# | 3.2 ± 1.4 | N/A | N/A | N/A | 1.7 ± 1.3 | 1.7 ± 7.7 | 1.9 ± 9.9 |
| RMS ₅₀ /Mmax (%) | 1.7 ± 0.5 | 1.3 ± 0.4# | 2.2 ± 0.1 | 1.9 ± 1.2 | 1.8 ± 0.9 | 4.5 ± 6.4 | 2.0 ± 1.3 | 2.4 ± 1.4 | 2.4 ± 1.4 |
| M _{max100} Area (mV.s) | 5.8 ± 1.7 | 7.3 ± 0.3 | 5.9 ± 0.3 | 5.4 ± 1.9 | 6.0 ± 3.2 | 4.2 ± 2.2 | 5.6 ± 2.2 | 6.9 ± 3.7 | 4.9 ± 2.6 |
| M _{max50} Area (mV.s) | 4.9 ± 2.1 | 6.1 ± 2.7 | 5.2 ± 2.9 | 4.9 ± 1.9 | 5.6 ± 2.9 | 3.3 ± 1.9 | 4.9 ± 2.5 | 6.3 ± 3.8 | 4.4 ± 2.4 |
| MEP ₁₀₀ Amplitude/Mmax (%) | 34.0 ± 16.6 | 35.2 ± 11.2 | 40.1 ± 9.3 | N/A | N/A | N/A | 35.3 ± 19.4 | 36.5 ± 14.3 | 46.5 ± 17.6 |
| MEP ₇₅ Amplitude/Mmax (%) | 37.8 ± 16.7 | 36.6 ± 12.1 | 46.9 ± 7.6 | N/A | N/A | N/A | 37.5 ± 21.0 | 37.7 ± 17.0 | 50.1 ± 15.0 |
| MEP ₅₀ Amplitude/Mmax (%) | 39.3 ± 19.3 | 36.5 ± 14.1 | 52.2 ± 9.2* α | 37.1 ± 17.3 | 37.9 ± 13.3 | 49.6 ± 11.3 | 40.5 ± 20.9 | 39.2 ± 16.0 | 46.5 ± 13.1 |
| MEP ₁₀₀ Latency (ms) | 25.3 ± 7.4# | 21.4 ± 3.2 | 20.2 ± 3.0 | N/A | N/A | N/A | 26.9 ± 7.4# | 22.2 ± 3.9 | 20.4 ± 4.8 |
| MEP ₇₅ Latency (ms) | 26.3 ± 7.5# | 23.2 ± 2.4# | 20.3 ± 2.7 | N/A | N/A | N/A | 28.7 ± 5.4*# | 23.4 ± 3.4 | 22.2 ± 5.4 |
| MEP ₅₀ Latency (ms) | 25.8 ± 4.0#* | 22.9 ± 2.6 | 21.1 ± 2.8 | 28.0 ± 1.5 | 24.7 ± 4.5 | 20.6 ± 4.3 | 26.2 ± 5.0# | 24.6 ± 5.2 | 23.6 ± 6.3 |
| MEP ₁₀₀ Area/Mmax (%) | 3.3 ± 1.7 | 3.8 ± 1.7 | 4.1 ± 1.0 | N/A | N/A | N/A | 4.2 ± 3.1 | 5.1 ± 2.1 | 5.1 ± 1.7 |
| MEP ₇₅ Area/Mmax (%) | 3.8 ± 1.7 | 4.1 ± 1.8 | 5.1 ± 1.4 | N/A | N/A | N/A | 4.2 ± 3.3 | 5.2 ± 2.4 | 5.5 ± 2.1 |
| MEP ₅₀ Area/Mmax (%) | 4.0 ± 2.0 | 4.3 ± 1.9 | 5.9 ± 1.4 | 4.5 ± 2.7 | 5.1 ± 1.8 | 6.8 ± 1.2 | 3.9 ± 2.2 | 5.0 ± 2.1 | 5.6 ± 1.8 |
| SP ₁₀₀ (ms) | 202.0 ± 60.3# | 218.0 ± 80.2 | 262.0 ± 51.6 | N/A | N/A | N/A | 286.1 ± 79.0 | 239.3 ± 69.7 | 292.3 ± 68.6 |
| SP ₇₅ (ms) | 195.0 ± 53.6# | 220.0 ± 75.6 | 264.0 ± 56.1 | N/A | N/A | N/A | 269.7 ± 90.6 | 238.1 ± 65.8 | 283.4 ± 58.9 |
| SP ₅₀ (ms) | 202.0 ± 52.0# | 218.0 ± 68.3# | 277.0 ± 46.5 | 245.0 ± 87.3 | 242.0 ± 77.7 | 264.0 ± 74.2 | 263.2 ± 84.9 | 248.7 ± 76.6 | 290.1 ± 58.3 |
| Temperature | | | | | | | | | |
| T _{core} (°C) | 37.1 ± 0.3 | 37.1 ± 0.3 | 37.2 ± 0.4 | 37.2 ± 0.3 | 37.3 ± 0.4 | 37.2 ± 0.3 | 37.6 ± 0.3 | 37.8 ± 0.2 | 37.6 ± 0.3* |

379 RMS/Mmax: root mean square of the MVC normalized by the maximal amplitude of Mmax; M_{MAX}: compound muscle action potential. MEP₁₀₀ amplitude/Mmax: motor evoked
 380 potentials normalized by the Mmax; MEP₁₀₀ area/Mmax: motor evoked potentials area normalized by the Mmax; SP: silent period; Subscripts 100, 75, and 50 denote the
 381 intensity of contraction during which the measurement was recorded. *Significantly different from LF (p < 0.05); #significantly different from HS (p < 0.05), α significantly
 382 different from HF (p < 0.05)

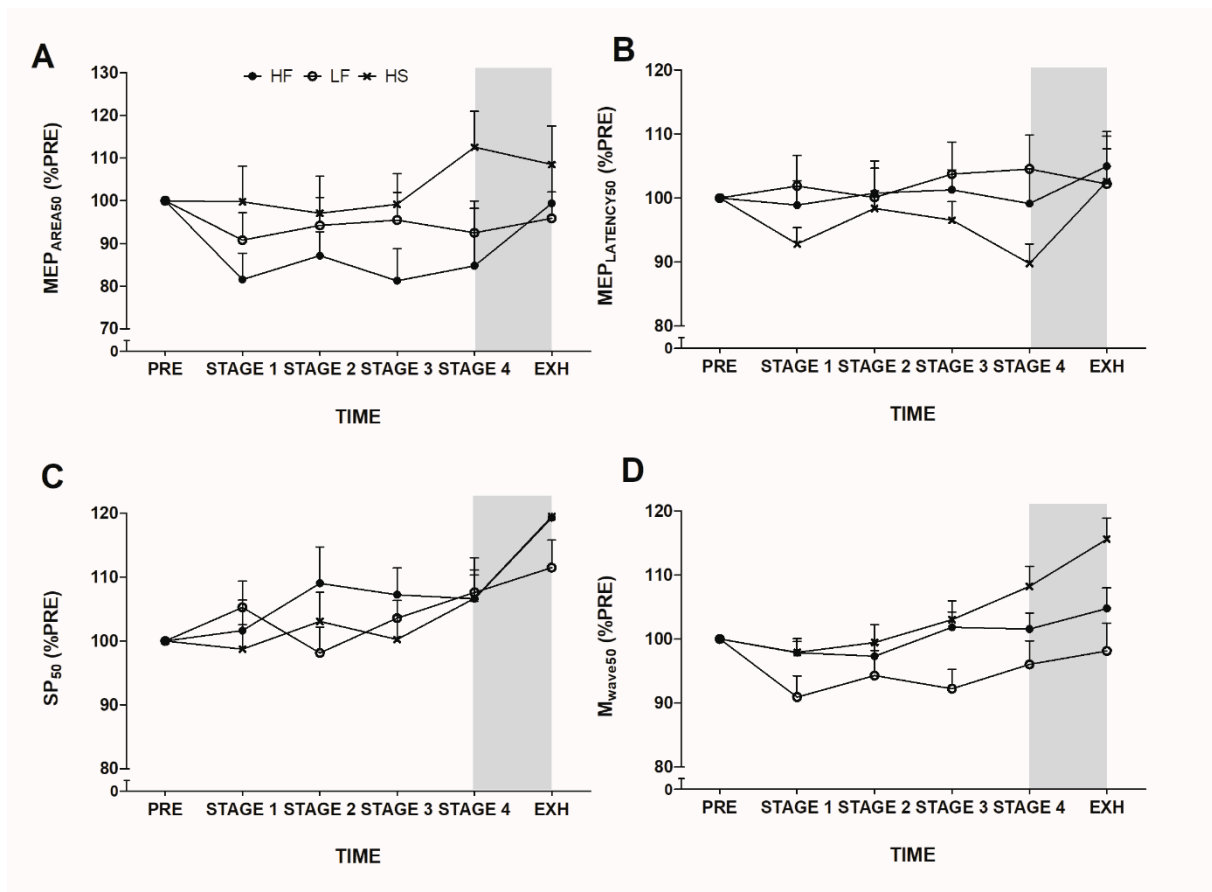
383 At exhaustion, HF showed higher MEP latency at 75% MVC (28.7 ± 5.4 ms) than HS ($22.2 \pm$
384 22.2 ± 5.4 ms) and LF (23.4 ± 3.4 ms) ($p < 0.05$). At 100% and 50% of MVC, MEP latency was
385 greater for HF (26.9 ± 7.4 and 26.2 ± 5.0 ms) compared to HS (20.4 ± 4.8 and 23.6 ± 6.3 ms).
386 RMS at 100% was lower for LF ($2.8 \pm 1.2\%$) compared to HS ($4.4 \pm 1.9\%$) ($p < 0.05$). However,
387 MVC, PT and VA were similar between groups. SP, RMS at 75% and 50% of MVC were not
388 different.

389

390 ***Actigraphy, temperature and inflammation***

391 Actigraphy data showed no differences between groups for sleep (sleep efficiency,
392 fragmentation index, number of hours of sleep) or physical activity parameters (sedentary, low
393 vigorous, moderate or intensity) (Table 2, $p > 0.05$). Body temperature was not different between
394 the 3 groups before the fatiguing task. However, at exhaustion, HS experienced greater body
395 temperature compared to HF (37.8 ± 0.2 vs $37.6 \pm 0.3^\circ\text{C}$, $p < 0.05$).

396 Higher IL-6 concentration was found in HF compared to HS, and higher MCP-1 concentration
397 was observed for both HF and LF compared to HS. No other significant differences were found
398 for inflammatory markers between the 3 groups.



399

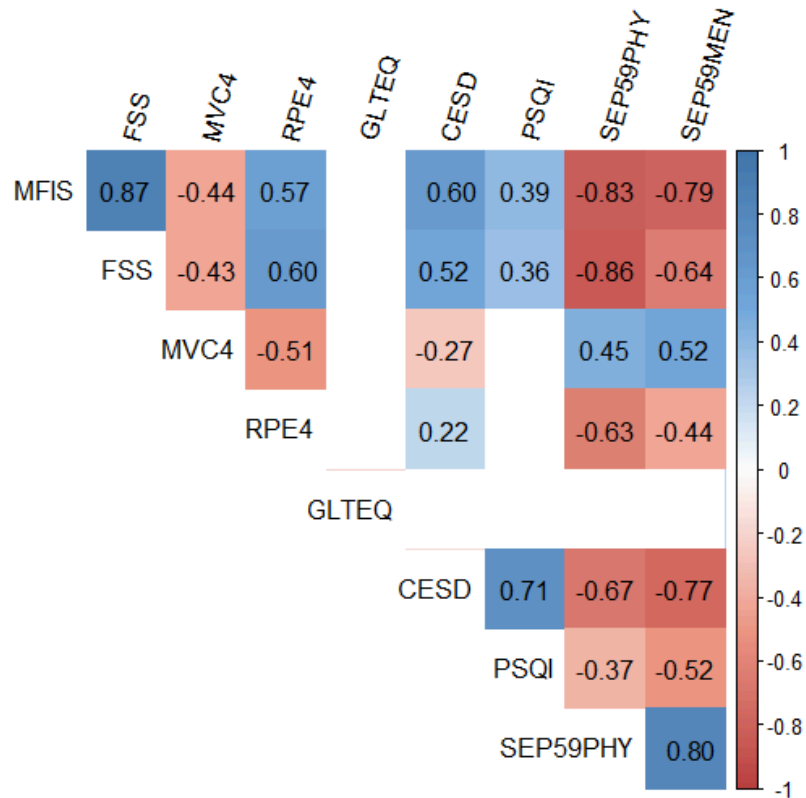
400 **Figure 3.** Changes (mean \pm SEM) in area of motor evoked potentials (MEP) at 50% MVC (panel A), MEP latency at 50% of
 401 MVC (panel B), silent period at 50% of MVC (panel E), Mmax amplitude at 50% of MVC (panel D) assessed during fatiguing
 402 task between PwMS with high (HF) and low (LF) level of fatigue and healthy subjects (HS).

403

404

405 ***Univariate regressions of subjective and objective parameters***

406 FSS and MFIS were correlated with MVC torque loss at LCS ($r=-0.43$ and 0.44 , respectively,
 407 $p<0.05$), as well as with RPE at LCS ($r=0.60$ and 0.57 , $p<0.05$). FSS and MFIS were also
 408 correlated to CES-D ($r=0.52$ and $r=0.6$, $p<0.05$), PSQI ($r=0.36$ and $r=0.39$, $p<0.05$), physical
 409 ($r=-0.86$ and $r=-0.83$, $p<0.05$) and mental ($r=-0.64$ and $r=-0.79$, $p<0.05$) component of SEP-59.
 410 At LCS, RPE was correlated to MVC torque loss ($r=-0.51$, $p<0.05$). CES-D was correlated with
 411 PSQI ($r=0.71$), SEP59Phys ($r=-0.67$) and SEP59Ment ($r=-0.77$, all $p<0.05$, Figure 4).



412

413 **Figure 4.** Correlation matrix using Pearson coefficient. Red color represents a negative correlation, blue color a positive
 414 correlation. Only significant correlations are showed ($p < 0.05$). CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale;
 415 EDSS, Expanded Disability Status Scale; FSS, Fatigue Severity Scale; GLTEQ, Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire;
 416 MFIS, Modified Fatigue Impact Scale; SEP59Phys, physical component of Multiple Sclerosis Quality of Life scale;
 417 SEP59Ment, mental component of Multiple Sclerosis Quality of Life scale; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; RPE:
 418 Perceived exertion after four stages of cycling. MVC4: Maximal voluntary contraction after four stages of cycling.

419

420

421 ***Multivariate model predicting fatigue severity***

422 ***Objective variables***

423 The LASSO regression identified two predictor variables of the MFIS, namely MVC torque
 424 loss at the LCS and HRmax. The results displayed that MVC torque loss at the LCS and HRmax
 425 explained 29% of the variance of the FSS score ($r^2=0.293$; $p < 0.001$). For the FSS model, only
 426 MVC torque loss and RMS at LCS, MVC torque loss at post and HRmax were identified from

427 the LASSO as predictor variables of fatigue. The results displayed that HRmax explained 12%
428 ($r^2=0.118$; $p<0.001$) of the variance of the FSS.

429 *Subjective variables*

430 The LASSO regression identified two predictor variables of FSS among subjective data:
431 SEP59Phys and PSQI. Using a multivariate linear regression model, the SEP59Phys score
432 explained 72% of the variance of the FSS score ($r^2=0.72$; $p<0.001$). For the MFIS model,
433 physical and mental components of SEP59 were identified from the LASSO as predictor
434 variables of fatigue. The results displayed that SEP59Phys and SEP59Men explained 65%
435 ($r^2=0.648$; $p<0.001$) of the variance of the MFIS.

436

437

438 **DISCUSSION**

439

440 The aim of the present study was to assess the correlates of chronic fatigue among PwMS with
441 a large group of variables, primarily focusing on neuromuscular function/fatigability. The main
442 results are (i) HF have higher fatigability during cycling along with higher perceived exertion
443 compared to LF and HS groups, (ii) fatigue (FSS and MFIS scores) was correlated with
444 performance and perceived fatigability at a given submaximal workload and (iii) performance
445 fatigability was identified as one of the predictors of FSS and MFIS scores. The present study
446 also confirmed the link between high level of fatigue and impaired QoL. Moreover, additional
447 correlates of fatigue severity, such as QoL and depression, were also demonstrated, highlighting
448 the multifactorial nature of fatigue in PwMS.

449

450

451 *Perceived and performance fatigability*

452 In the present study, MVC, VA and PT were similar between groups before exercise. The
453 capacity to produce maximal voluntary contraction is usually assessed to provide information
454 about motor function. Although some studies reported similar MVC for lower limb muscles in
455 PwMS with different fatigue status (11, 14, 15), others observed a difference in MVC between
456 PwMS and HS (27). However, in these studies, the disability level was at least twice as great
457 as in our study, which could represent worsened pyramidal function (1) and explain the lower
458 MVC torque for PwMS compared to HS. The similar VA or PT between groups displayed is in
459 line with Coates, et al. (15), and explains the similar MVC torque output.

460 During the fatiguing protocol, the HF group experienced a higher MVC torque loss than LF
461 after three stages of cycling. This greater fatigability was only observed at exhaustion by (15).
462 In line with Coates, et al. (15), a similar loss of PT during exercise between fatigued and non-
463 fatigued PwMS was displayed. Despite the greater MVC loss in HF, no differences were found
464 in the change in PT or VA between groups. This might be the result of the lower sensitivity of
465 VA or PT when using single stimuli rather than doublets (28). An interesting result of the
466 present study is that perceived exertion increases more in HF than in LF. Alteration of perceived
467 exertion can be attributed to two primary factors, namely afferent feedback from exercising
468 muscles and corollary discharge (29). Peripheral fatigability measurements in PwMS are
469 limited to simple pulse because they are more comfortable. However, as stated previously, the
470 use of single pulses is limited because that it is highly influenced by excitation-contraction
471 coupling and may not reflect actual peripheral impairments (5). In that case, it could be
472 suggested that HF have a heightened sensitivity to muscle fatigue due to a hypersensitivity of
473 III/IV afferents feedback and contribute to the higher perceived exertion. The importance of
474 feedforward mechanisms (i.e. activation of concomitant sensory areas during contraction) could
475 be a particularly important contributing factor to the greater RPE in the fatigued PwMS group

476 in the present study. Indeed, it was observed greater mobilization of cortical areas on simple
477 tasks in fatigued PwMS (30). Although speculative, this higher activation for a similar task
478 could lead to a higher corollary discharge, exacerbating the perceived exertion of the fatigued
479 PwMS (31).

480 The relationship between perception of effort and the self-reported fatigue could be task
481 dependent. Contrary to the present study, Thickbroom, et al. (32) and Gould, et al. (33) did not
482 find any correlation between perception of effort and self-reported fatigue during isometric
483 intermittent fatiguing task. This observation may have been biased by the task, where the first
484 interosseus muscle or quadriceps muscle were tested in isometric conditions. As demonstrated
485 by Taul-Madsen, et al. (13), isometric fatigability protocols correlate less well with perceived
486 fatigue compared to test of fatigability using dynamic contractions. In this study, the
487 relationship between performance fatigability and perceived fatigue was confirmed using linear
488 and logistic regression, where the MVC torque loss at the LCS or at exhaustion were identified
489 as one of predictor variables of the fatigue severity. Therefore, greater MS-related fatigue in
490 HF could be explained by three components: fatigue state (i.e. RPE), perceived fatigue (FSS or
491 MFIS), and objective fatigability (MVC torque loss) (34).

492

493 *Cardiorespiratory fitness*

494 Cardiorespiratory fitness is an essential health marker that can be impaired among PwMS and
495 may have functional consequences (35). Despite a greater $V.O_{2peak}$ for HS compared to HF,
496 $V.O_{2peak}$ was similar between the PwMS groups. This is in line with the study of Coates, et al.
497 (15). Recently, Wolf, et al. (36) found no relationship between aerobic capacity and the fatigue
498 severity after pooling two randomized subject trials. In fact, cardio-respiratory fitness is more
499 dependent on physical activity level or disability (37) than fatigue status. In the present study,

500 contrary to our previous study (15), HS had a higher temperature at exhaustion compared to
501 HF, probably due to the duration of the task which was longer for HS.

502

503 *Cortico-spinal excitability*

504 Evaluation of neuromuscular responses using TMS allows to determine potential dysfunction
505 within the CNS. At baseline, MEP50 amplitudes were greater for HS than PwMS groups. A
506 similar result was previously reported for quadriceps muscles, although conflicting results exist
507 (38). Cortico-spinal excitability could be disturbed among PwMS due to demyelination process
508 occurring along the CNS and this process is worsened with disability level (39). Contrary to
509 baseline, no differences were observed for MEP amplitude during exercise between groups at
510 exhaustion. No clear results were displayed for the MEP amplitudes during or after fatiguing
511 exercise in the literature, principally due to the diversities of methodology used (10). According
512 to a recent review highlighting the paucity of research, the available evidence suggests that MS-
513 related fatigue is not associated with MEP amplitudes during a fatiguing task (40).

514 Inhibitory circuits could potentially be impaired owing to MS pathophysiological mechanisms.
515 In line with Coates, et al. (15), shorter SP at any intensities of MVC was displayed for HF
516 compared to HS. In contrast, previous studies observed a longer or similar SP for PwMS
517 compared to HS at upper (32) and lower body (41). As speculated by Liepert, et al. (42), cortico-
518 spinal disinhibition among HF could be a modulation to compensate the abnormal volley
519 conduction from upstream pathways in order to achieve normal activation. However, the
520 implication of this disinhibition in the MS-related fatigue remains unclear.

521 At rest, MEP latency was longer for HF compared to HS at any intensities with only a difference
522 at 50% between PwMS groups. This disturbances in MEP latency compared to HS could reflect
523 an impaired signal conduction through the corticospinal tract (43). Demyelination process

524 among PwMS provide perturbations in sodium channels inducing slower conduction velocity
525 or conduction block (43). From our results, the MEP latency at rest is not related to fatigue
526 status. Interestingly, at exhaustion, a greater MEP latency was displayed for HF compared to
527 LF and HS at 75% of MVC. A prolonged MEP latency has already been displayed between HF
528 and LF after cycling exercise (15). Our results suggest that fatigued PwMS are more likely to
529 be affected by an abnormal conduction within CNS during exercise compared to non-fatigued
530 PwMS. Disruption of corticospinal neural transmission could be explained by mechanisms of
531 activity-dependent conduction block, i.e. combination of hyperpolarization or depolarization
532 due to dysfunction Na^+/K^+ pump in demyelinated axons (43).

533
534 *PwMS reported Outcomes*

535 Psychological factors are an important cause of fatigue among PwMS. Previous studies
536 emphasized the role of different factors such as sleep disorders, QoL and depression
537 contributing to the “secondary fatigue” (6). Despite similar data between groups for sleep
538 parameters using the actigraphy, PSQI score was greater for HF (7.60) compared to HS (3.64)
539 and the score of LF (5.64) was also above the thresholds of the PSQI (>5) considering poor
540 sleepers. Moreover, PSQI was significantly related to FSS and MFIS ($r=0.36$ and $r=0.39$). Sleep
541 disturbances in PwMS have already been associated with fatigue (44). Fatigued PwMS have
542 more sleep disruption than non-fatigued or healthy participants, potentially due to an excessive
543 activity of pro-inflammatory markers, identified as one of the mechanisms explaining daytime
544 sleepiness (45). However, similar blood parameters between PwMS were quantified in our
545 study and could be likely one of the reasons explaining the lack of differences in sleep
546 parameters between PwMS groups. Depression could also contribute to these sleep disorders,
547 highlighted in our study by the strong significant correlation ($r=0.71$). From our results, HF
548 depicted a higher depression score than LF or HS. The relationship observed between fatigue
549 and depression suggests a common pathophysiological mechanism. In fact, an hyperactivity of

550 the hypothalamic-pituitary-adrenal axis which leads to an excess production of hormonal stress
551 (6) and anatomical abnormalities (e.g. brain atrophy, lesions load) associated to severity of both
552 symptoms (6) are commonly observed in fatigue and depression.

553 The presence of this trio of overlapping symptoms (fatigue, depression and sleep) results in a
554 lower QoL compared to healthy individuals (46), highlighting by strong negative correlation
555 between components of SEP59 and CES-D. Concurrent with depression and sleep score, HF
556 displayed a lower physical and mental component of SEP-59 compared to LF and HS.
557 Moreover, physical and mental component were associated to the MFIS ($r=-0.83$; -0.79) and
558 the FSS ($r=-0.86$; $r=-0.64$, respectively). This is in line with results from previous studies where
559 fatigued PwMS had a lower QoL than non-fatigued, and where fatigue was correlated to QoL
560 (47). Given that fatigue impacts other parameters of daily life such as physical, social or
561 cognitive capacities, it seems comprehensible to observe a lower QoL and strong correlations
562 between QoL, fatigue and depression. Accordingly, we observed that FSS or MFIS was best
563 explained by the physical and mental components of SEP59 ($R^2=72\%$; $R^2=65\%$).

564

565 *Disability and MRI*

566 HF group displayed a higher EDSS score compared to LF but the difference between the PwMS
567 groups are under the minimal clinically important difference (48). Moreover, both PwMS
568 groups displayed an EDSS below 2, which represent a low disability with no major motor
569 impairments. At the MRI level, only a lower white matter volume and greater PV lesion load
570 were displayed for HF compared to LF. It was already reported that PwMS with higher
571 disability were more affected by grey/white matter atrophy and lesion load volume (49).

572

573

CONCLUSION

574
575
576 In conclusion, the present findings revealed that HF showed greater fatigability than LF during
577 a fatiguing task using dynamic contractions with large muscle mass and a resistance based on
578 body weight, for a task that aimed to be as ecological as possible. This was associated with a
579 higher perception of effort. In addition, depression and quality of life were greater and lower,
580 respectively, in HF compared to LF and HS. These results confirm the multifactorial nature of
581 MS related fatigue and highlight the role of fatigability in contributing to fatigue severity in
582 PwMS. The variable contribution of these parameters to MS related fatigue implies that an
583 optimize/personalized rehabilitation treatment is needed to decrease the apparition/persistence
584 of chronic fatigue and ultimately improve life quality.

585

586 **Acknowledgement**

587 We would like to acknowledge Stephane Paul's laboratory for their contribution to the blood
588 data analysis. The results of the present study do not constitute endorsement by the American
589 College of Sports Medicine. The authors declare that the results of the study are presented
590 clearly, honestly, and without fabrication, falsification, or inappropriate data manipulation.

591

592 **Conflict of interest**

593 The authors have no conflicts of interest to declare.

594

595 **Funding**

596 This research was funded by an IDEXLYON fellowship.

597

598

599

600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654

REFERENCES

1. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33(11):1444-52.
2. Guidelines MSCfCP. *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis: Clinical Practice Guidelines*. The Council; 1998.
3. Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM. Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy. *Neurology*. 2013;80(4):409-16.
4. Enoka RM, Duchateau J. Translating Fatigue to Human Performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2016;48(11):2228-38.
5. Millet GY, Martin V, Martin A, Verges S. Electrical stimulation for testing neuromuscular function: from sport to pathology. *Eur J Appl Physiol*. 2011;111(10):2489-500.
6. Langeskov-Christensen M, Bisson EJ, Finlayson ML, Dalgas U. Potential pathophysiological pathways that can explain the positive effects of exercise on fatigue in multiple sclerosis: A scoping review. *J Neurol Sci*. 2017;373:307-20.
7. Twomey R, Aboodarda SJ, Kruger R, Culos-Reed SN, Temesi J, Millet GY. Neuromuscular fatigue during exercise: Methodological considerations, etiology and potential role in chronic fatigue. *Neurophysiol Clin*. 2017;47(2):95-110.
8. Klaren RE, Motl RW, Dlugonski D, Sandroff BM, Pilutti LA. Objectively quantified physical activity in persons with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94(12):2342-8.
9. Loy BD, Taylor RL, Fling BW, Horak FB. Relationship between perceived fatigue and performance fatigability in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2017;100:1-7.
10. Severijns D, Zijdwind I, Dalgas U, Lamers I, Lismont C, Feys P. The Assessment of Motor Fatigability in Persons With Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(5):413-31.
11. Andreassen AK, Jakobsen J, Petersen T, Andersen H. Fatigued patients with multiple sclerosis have impaired central muscle activation. *Multiple Sclerosis Journal*. 2009;15(7):818-27.
12. 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(4):767-76.
13. Taul-Madsen L, Dalgas U, Kjølhede T, Hvid LG, Petersen T, Riemenschneider M. A Head-to-Head Comparison of an Isometric and a Concentric Fatigability Protocol and the Association With Fatigue and Walking in Persons With Multiple Sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2020;1545968320920250.
14. 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*. 2017;53(6):833-40.
15. Coates KD, Aboodarda SJ, Krüger RL et al. Multiple sclerosis-related fatigue: the role of impaired corticospinal responses and heightened exercise fatigability. *Journal of Neurophysiology*. 2020;124(4):1131-43.
16. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B et al. Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Multiple Sclerosis Journal*. 2002;8(6):523-6.
17. Godin G, Shephard R. A simple method to assess exercise behavior in the community. *Can J Appl Sport Sci*. 1985;10(3):141-6.
18. Vernay D, Gerbaud L, Biolay S et al. Quality of life and multiple sclerosis: validation of the French version of the self-questionnaire (SEP-59). *Revue neurologique*. 2000;156(3):247-63.
19. Siegert RJ, Abernethy DA. Depression in multiple sclerosis: a review. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005;76(4):469-75.
20. Ait-Aoudia M, Levy PP, Bui E et al. Validation of the French version of the Pittsburgh Sleep Quality Index Addendum for posttraumatic stress disorder. *European Journal of Psychotraumatology*. 2013;4(1):19298.
21. Doyle-Baker D, Temesi J, Medysky ME, Holash RJ, Millet GY. An Innovative Ergometer to Measure Neuromuscular Fatigue Immediately after Cycling. *Med Sci Sports Exerc*. 2018;50(2):375-87.

- 655 22. Strojnik V, Komi PV. Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle exercise.
656 *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 1998;84(1):344-50.
- 657 23. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting linear mixed-effects models using lme4.
658 *arXiv preprint arXiv:1406.5823*. 2014. Available from: <https://arxiv.org/abs/1406.5823>
- 659 24. Searle SR, Speed FM, Milliken GA. Population marginal means in the linear model: an
660 alternative to least squares means. *The American Statistician*. 1980;34(4):216-21.
- 661 25. Tibshirani R. Regression shrinkage and selection via the lasso. *Journal of the Royal Statistical
662 Society: Series B (Methodological)*. 1996;58(1):267-88.
- 663 26. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization paths for generalized linear models via
664 coordinate descent. *Journal of statistical software*. 2010;33(1):1.
- 665 27. Zijdwind I, Prak RF, Wolkorte R. Fatigue and Fatigability in Persons With Multiple
666 Sclerosis. *Exerc Sport Sci Rev*. 2016;44(4):123-8.
- 667 28. Shield A, Zhou S. Assessing voluntary muscle activation with the twitch interpolation
668 technique. *Sports Medicine*. 2004;34(4):253-67.
- 669 29. Hureau TJ, Romer LM, Amann M. The ‘sensory tolerance limit’: A hypothetical construct
670 determining exercise performance? *European journal of sport science*. 2018;18(1):13-24.
- 671 30. Rocca MA, Gatti R, Agosta F et al. Influence of task complexity during coordinated hand and
672 foot movements in MS patients with and without fatigue. A kinematic and functional MRI
673 study. *J Neurol*. 2009;256(3):470-82.
- 674 31. Marcora S. Perception of effort during exercise is independent of afferent feedback from
675 skeletal muscles, heart, and lungs. *Journal of applied physiology*. 2009;106(6):2060-2.
- 676 32. Thickbroom GW, Sacco P, Kermode AG et al. Central motor drive and perception of effort
677 during fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2006;253(8):1048-53.
- 678 33. Gould JR, Reineberg AE, Cleland BT et al. Adjustments in torque steadiness during fatiguing
679 contractions are inversely correlated with IQ in persons with multiple sclerosis. *Frontiers in
680 Physiology*. 2018:1404.
- 681 34. Enoka RM, Almklass AM, Alenazy M, Alvarez E, Duchateau J. Distinguishing between
682 Fatigue and Fatigability in Multiple Sclerosis. *Neurorehabilitation and Neural Repair*.
683 2021:15459683211046257.
- 684 35. Langeskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G, Dalgas U. Aerobic capacity in persons with
685 multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*. 2015;45(6):905-
686 23.
- 687 36. Wolf F, Rademacher A, Joisten N et al. The aerobic capacity–fatigue relationship in persons
688 with Multiple Sclerosis is not reproducible in a pooled analysis of two randomized controlled
689 trials. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2022;58:103476.
- 690 37. Motl RW, Sandroff BM, Pilutti LA, Klaren RE, Baynard T, Fernhall B. Physical activity,
691 sedentary behavior, and aerobic capacity in persons with multiple sclerosis. *Journal of the
692 neurological sciences*. 2017;372:342-6.
- 693 38. Mamoei S, Hvid LG, Boye Jensen H, Zijdwind I, Stenager E, Dalgas U. Neurophysiological
694 impairments in multiple sclerosis—Central and peripheral motor pathways. *Acta Neurologica
695 Scandinavica*. 2020;142(5):401-17.
- 696 39. Vucic S, Burke T, Lenton K et al. Cortical dysfunction underlies disability in multiple
697 sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal*. 2012;18(4):425-32.
- 698 40. Capone F, Motolese F, Falato E, Rossi M, Di Lazzaro V. The potential role of
699 neurophysiology in the management of multiple sclerosis-related fatigue. *Frontiers in
700 Neurology*. 2020;11:251.
- 701 41. Tataroglu C, Genc A, Idiman E, Cakmur R, Idiman F. Cortical silent period and motor evoked
702 potentials in patients with multiple sclerosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery*.
703 2003;105(2):105-10.
- 704 42. Liepert J, Mingers D, Heesen C, Bäumer T, Weiller C. Motor cortex excitability and fatigue in
705 multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study. *Multiple Sclerosis Journal*.
706 2005;11(3):316-21.
- 707 43. Vucic S, Burke D, Kiernan MC. Fatigue in multiple sclerosis: mechanisms and management.
708 *Clin Neurophysiol*. 2010;121(6):809-17.

- 709 44. Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH. The relationship of sleep
710 disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Archives of neurology*. 2004;61(4):525-8.
- 711 45. Kaminska M, Kimoff R, Schwartzman K, Trojan D. Sleep disorders and fatigue in multiple
712 sclerosis: evidence for association and interaction. *Journal of the neurological sciences*.
713 2011;302(1-2):7-13.
- 714 46. Lobentanz I, Asenbaum S, Vass K et al. Factors influencing quality of life in multiple
715 sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality. *Acta Neurologica*
716 *Scandinavica*. 2004;110(1):6-13.
- 717 47. Pittion-Vouyovitch S, Debouverie M, Guillemin F, Vandenberghe N, Anxionnat R,
718 Vespignani H. Fatigue in multiple sclerosis is related to disability, depression and quality of
719 life. *J Neurol Sci*. 2006;243(1-2):39-45.
- 720 48. Costelloe L, O'Rourke K, Kearney H et al. The patient knows best: significant change in the
721 physical component of the Multiple Sclerosis Impact Scale (MSIS-29 physical). *Journal of*
722 *Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2007;78(8):841-4.
- 723 49. Roosendaal SD, Bendfeldt K, Vrenken H et al. Grey matter volume in a large cohort of MS
724 patients: relation to MRI parameters and disability. *Multiple Sclerosis Journal*.
725 2011;17(9):1098-106.
- 726
- 727

728 **SUPPLEMENTAL DIGITAL CONTENT**

729

730 **Supplemental Digital Content 1.** MRI characteristics between fatigued and non-fatigued

731 PwMS.

Synthèse :

La fatigue liée à la SEP est complexe et les causes de celles-ci restent largement incomprises car de nombreux facteurs peuvent l'influencer. Dans un souci de clarté, il a été proposé une taxonomie permettant de distinguer la fatigue subjective (fatigue perçue) de la fatigue objective (fatigabilité). La fatigabilité pourrait contribuer à la fatigue subjective, mais la relation entre ces deux variables reste contestée. De plus, les études qui se sont intéressées à la fatigabilité en fonction du niveau de fatigue sur les membres inférieurs sont limitées.

L'objectif de cette étude consistait à caractériser l'étiologie de la fatigue chronique chez les PaSEPs en utilisant une évaluation multifactorielle, avec une attention particulière sur la fatigabilité. Le résultat principal est que les PaSEPs fatigués ont une fatigabilité plus élevée associée à un effort perçu supérieur lors d'une tâche de pédalage par rapport aux PaSEPs non fatigués et aux sujets sains. La fatigue subjective mesurée par les questionnaires de fatigue était corrélée à la fatigabilité et à l'effort perçu lors de l'exercice de pédalage. De manière intéressante, la fatigabilité était identifiée comme l'une des variables explicatives des scores de fatigue. Les résultats ont aussi confirmé que les PaSEPs fatigués ont des symptômes dépressifs plus élevés et une qualité de vie perçue inférieure par rapport aux PaSEPs non fatigués. Une plus grande latence des potentiels moteurs évoqués a été reportée chez les PaSEPs fatigués par rapport aux non fatigués, soulignant une conduction anormale pendant l'effort. Cependant, au niveau cardiorespiratoire, aucune différence n'a été observée entre les groupes de PaSEPs.

Ce travail a permis de mettre en évidence que les PaSEPs fatigués ont une fatigabilité plus élevée que les PaSEPs non fatigués. Nos résultats suggèrent que cette fatigabilité accrue induit une perception de l'effort plus élevée, ce qui pourrait avoir des conséquences dans les tâches de la vie quotidienne. La connaissance de ces déficits par notre évaluation plurifactorielle permet l'émergence d'une nouvelle approche du réentraînement, où les faiblesses des patients sont visées en priorité dans le but d'agir directement sur les facteurs estimés comme déterminants de la fatigue. L'individualisation de l'entraînement chez les PaSEPs prend tout son sens dans ce contexte. Il sera comparé au réentraînement traditionnel où l'on applique les recommandations en matière d'activité physique de manière similaire entre tous les PaSEPs.

ÉTUDE 3

Bénéfices d'un entraînement individualisé chez les patients fatigués atteints de sclérose en plaques

Publication associée

Benefits of individualized training in fatigued patients with multiple sclerosis. Royer, N., Mira J., Lepetit, N., Fayolle, E., Camdessanché, J.P., Millet, G.Y. (Article en préparation).

Résumé :

Introduction : Récemment, il a été prouvé que l'activité physique pouvait améliorer la fatigue ainsi que les fonctions neuromusculaires, cardiorespiratoires et cognitives. L'individualisation de l'entraînement adaptée aux causes de la fatigue (e.g. faiblesse musculaire, dysfonction des capacités cardio-respiratoires, troubles du sommeil) pourrait majorer les effets bénéfiques de l'exercice sur la fatigue. L'objectif de cette étude était de comparer l'efficacité d'un programme d'entraînement individualisé (IND) par rapport à un programme d'entraînement traditionnel (TRAD) pour réduire la fatigue et améliorer la qualité de vie des PaSEPs. **Méthodes :** Les PaSEPs avec un haut niveau de fatigue ont été répartis au hasard dans l'un des deux groupes d'entraînement (TRAD ou IND) pendant 12 semaines. Le groupe TRAD réalisait des exercices aérobies et de résistance conformes aux lignes directrices en matière d'exercice pour les PaSEPs. Le groupe IND bénéficiait d'un programme conçu pour combler spécifiquement les faiblesses individuelles identifiées. Les participants ont été évalués avant et après à l'aide de tests subjectifs (questionnaires de fatigue, de qualité de vie et de dépression), ainsi que par des tests objectifs (test incrémental, e.g. VO_{2max}), test de fatigabilité (baisse de contractions volontaire maximale et évoquée, RPE). **Résultats :** IND a induit une augmentation significativement plus importante de VO_{2max} ($+21,0 \pm 13,9\%$ vs $6,8 \pm 11,5\%$) par rapport au groupe TRAD. Une réduction plus importante de la RPE à une intensité sous-maximale donnée a été observée dans le groupe IND par rapport au groupe TRAD ($-30,3 \pm 18,9\%$ vs $-12,1 \pm 20,4\%$, $p < 0,001$) alors que la contraction volontaire maximale a augmenté de manière similaire pour les deux groupes. Malgré une amélioration plus importante de la dépression pour le groupe IND par rapport au groupe TRAD ($-41,0 \pm 23,4\%$ vs $-30,5 \pm 45,4\%$, $p < 0,001$), l'évolution la fatigue et la qualité de vie étaient identique entre les groupes ($p > 0,05$). **Conclusion :** L'entraînement individualisé semble plus efficace que l'entraînement traditionnel pour améliorer certains paramètres objectifs (VO_{2max}) ou subjectifs (dépression, RPE à une intensité sous-maximale) chez les PaSEPs fatigués. Cependant, la CMV et d'autres paramètres subjectifs (fatigue, qualité de vie, qualité du sommeil, niveau d'activité physique) se sont améliorés de manière similaire après les deux programmes d'entraînement. De ce fait, l'individualisation de l'entraînement pourrait être conseillé aux praticiens de santé dans le but d'optimiser la rééducation des PaSEPs.

Benefits of individualized training in fatigued patients with multiple sclerosis

Nicolas Royer¹, José Mira¹, Noa Lepetit¹, Evolene Fayolle¹, Jean-Philippe Camdessanché^{2*},
Guillaume Y Millet^{1,3*}

¹Univ Lyon, UJM-Saint-Etienne, Inter-university Laboratory of Human Movement Biology,
EA 7424, F-42023, Saint-Etienne, France

²Department of Neurology, University Hospital of Saint-Etienne, Saint-Etienne, France

³Institut Universitaire de France (IUF)

*these authors have equally contributed to the manuscript

Running head: Tailored exercise intervention in multiple sclerosis

Address for correspondence:

Guillaume Millet

Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité

Bâtiment IRMIS

10, rue de la Marandière

42270 Saint Priest en Jarez

guillaume.millet@univ-st-etienne.fr

ABSTRACT

Introduction

Chronic fatigue is the most common and debilitating symptom in people with multiple sclerosis (PwMS). Recently, physical activity has proven to alleviate chronic fatigue and to improve muscular, cardiorespiratory, and cognitive functions. Tailoring the training intervention to the fatigue causes (e.g. reduced muscle strength, deteriorated cardio-respiratory capacity, sleep disorders) could optimize the beneficial effects of exercise on fatigue.

Objectives

The objective of this study was to compare the effectiveness of an individualized (IND) vs a traditional (TRAD) exercise intervention in reducing chronic fatigue and improving quality of life of PwMS.

Methods

PwMS with high chronic fatigue were randomly assigned to 12 weeks of either a TRAD or IND exercise intervention. TRAD comprised aerobic and resistance exercises according to the guidelines for PwMS. IND specifically addressed identified individual weaknesses. Participants visited the laboratory before and after training for the following assessments: patient reported outcomes (fatigue, quality of life, and depression questionnaires), incremental cycling test ($\dot{V}O_{2max}$), and cycling fatigue test (maximal voluntary contraction, RPE).

Results

IND induced a significant greater increase in $\dot{V}O_{2max}$ ($+21.0 \pm 13.9$ vs $6.8 \pm 11.5\%$). A greater reduction in RPE at a given submaximal intensity was observed in IND vs TRAD (-30.3 ± 18.9 vs $-12.1\% \pm 20.4\%$, $p < 0.001$) whereas maximal voluntary contraction increased similarly in both groups. Despite a greater improvement of depression in IND vs TRAD (-41.0 ± 23.4 vs $-30.5 \pm 45.4\%$, $p < 0.001$), fatigue and quality of life were not different between groups ($p > 0.05$).

26 **Conclusion**

27 Tailored physical activity appears more efficient than traditional exercise interventions to
28 increase some objective ($\dot{V}O_{2max}$) or subjective (depression, RPE at a given submaximal
29 intensity) parameters in fatigued PwMS. However, MVC and other subjective parameters
30 (fatigue, quality of life, sleep quality, level of physical activity) improved similarly after the
31 two training interventions. Tailored training could be advised to health practitioners in order to
32 optimize rehabilitation for PwMS.

33

34

INTRODUCTION

36 Multiple Sclerosis (MS) related-fatigue is one of the most disabling symptoms and it is
37 experienced by 80% of people with multiple sclerosis (PwMS) across all disability levels
38 (Oliva Ramirez et al. 2021). Fatigue has been defined as a “subjective lack of physical and/or
39 mental energy, perceived by the individual or caregiver to interfere with usual and desired
40 activities” (Guidelines 1998). Despite the high prevalence of fatigue, its pathophysiology is
41 poorly understood. It likely involves primary mechanisms such as inflammation, grey and white
42 matter lesions and functional disconnections, as well as secondary mechanisms such as
43 disrupted sleep, mood disorders, physical inactivity and sometimes the side-effects of
44 medication (Manjaly et al. 2019). The MS-related fatigue has primarily been assessed using
45 self-reported questionnaires such as the Fatigue Severity Scale (FSS) (Krupp et al. 1989) or the
46 Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) (Tellez et al. 2005). However, surveys measure only
47 the subjective aspects of the fatigue (or perceived fatigue) and it is important to also consider
48 objective fatigue (or fatigability). Fatigability is defined as the magnitude or rate of decrease in
49 force or power after voluntary exercise (Enoka and Duchateau 2016; Kluger et al. 2013). In
50 fact, exacerbated fatigability has been shown in fatigued PwMS. This higher fatigability in
51 PwMS could lead to a greater reduction in functional capacity and over time, the repetition of
52 the activity of daily living could induce fatigue accumulation. This fatigue accumulation may
53 lead PwMS to do less exercise during the day, which could induce deconditioning and, in turn
54 enhance chronic fatigue in a vicious circle (Eldadah 2010).

55 The recent pharmacological treatment advances have reduced the number of relapses and their
56 severity (De Angelis et al. 2018) but symptoms such as MS-related fatigue, muscle weakness,
57 physical deconditioning and balance disorders are not specifically improved by disease
58 modifying drugs (Feinstein et al. 2015; Zielińska-Nowak et al. 2020). PwMS have been advised
59 for a long time to reduce their physical activity and adapt their lifestyle because exercise was

60 considered a factor increasing the various symptoms of MS (Tallner et al. 2013). This has been
61 a major contributor to the phenomenon of patient deconditioning and has led to the emergence
62 of co-morbidities such as diabetes type 2 in this population (Giesser 2015) and to a higher
63 severity of subjective fatigue (Rzepka et al. 2020). Recommendations to reduce inactivity have
64 been more recently proposed (Motl et al. 2017) throughout physical activity guidelines such as
65 those of the Canadian Society for Exercise Physiology (Latimer-Cheung et al. 2013a). These
66 guidelines propose different approaches to perform physical activity, e.g. resistance and
67 endurance training, water exercises, stretching or physiotherapy sessions (Heine et al. 2015).

68 Numerous studies have recently shown the benefits of different exercise interventions among
69 PwMS (Halabchi et al. 2017). Strength training and/or aerobic training appear to be effective
70 in reducing subjective fatigue, as highlighted by a recent meta-analysis (Heine et al. 2015).
71 Moreover, according to the type of physical activity, other improvements were reported on
72 physical capacities such as muscle strength, cardio-respiratory capacity, walking, balance, and
73 neurological function (Motl and Pilutti 2012; Solari et al. 1999). Physical activity can also
74 improve sleep disorders, depressive feelings as well as other psychological aspects (Langeskov-
75 Christensen et al. 2017). However, there is a great heterogeneity in the methods used, namely
76 in terms of the type, frequency or intensity of exercise (Andreasen et al. 2011). In addition, the
77 effects of exercise may vary between PwMS, as MS is an heterogeneous disease and does not
78 affect each individual in the same way (Baird and Motl 2019). Instead of training solely
79 endurance or muscle strength, training programs have recently combined interventions. For
80 instance, Bouquiaux et al. (2022) used a training program with 12 exercises involving different
81 types of functional capacity such as walking, muscle strengthening and balance. Although the
82 depression and fatigue were not modified by the intervention, walking tests, quality of life,
83 cardiorespiratory capacity and physical fitness were significantly improved. Mayo et al. (2020)
84 compared the effectiveness of a one-year tailored exercise program (where exercises were built

85 according to the physical/psychological status of each patient) to an intervention following
86 general physical activity guidelines for PwMS. The individualized program included high
87 interval intensity and endurance, strength training, stretching. The authors observed that effect
88 on fatigue was greater after the individualized intervention compared to the intervention
89 following guidelines, but the cardiorespiratory fitness level was not changed in either group.
90 Although these recent studies have tried to cover the most important physical abilities in
91 training, to our knowledge, no study has ever designed a training intervention depending on the
92 profile of each individual. Indeed, we hypothesize that a protocol specifically individualized to
93 the patient's weaknesses (e.g. low muscle strength, reduced cardiorespiratory fitness, sleep
94 disturbances), based on a multifactorial assessment performed at baseline, could optimize the
95 improvements of the exercise intervention. Thus, this project aims to determine the benefits of
96 tailored exercise intervention compared to a traditional physical activity intervention in
97 improving subjective (fatigue, depression quality of life) and objective (force, fatigability,
98 cardiorespiratory fitness) parameters. We hypothesized that tailored physical activity would be
99 more efficient than the traditional exercise intervention to reduce subjective fatigue and increase
100 quality of life among PwMS with high levels of perceived fatigue.

101

METHODS

102

103 *Participants*

104 Twenty-nine fatigued PwMS with relapsing-remitting Multiple Sclerosis (RRMS) were
105 recruited, following the inclusion and exclusion-criteria presented in Table 1. Only patients who
106 have obtained a score of ≥ 4 on the FSS questionnaire and a score of ≥ 38 on the MFIS were
107 included. Upon arrival at the first session, participants were informed of the experimental
108 protocol and of all associated risks before giving written informed consent. All study procedures
109 were approved by a national ethic committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Est I,
110 Study ID 2020-A00841-38, Ethics Committee Agreement # 20.03.31.35317).

111 *Experimental setup*

112 The study protocol is shown in Figure 1. The participants attended one testing session before
113 the 12-week exercise intervention, and a second one after the intervention. Participants were
114 instructed to refrain from vigorous physical activity in the 24 hours prior to testing and avoid
115 caffeine ingestion 12 hours before each session. The first session included: a health screening,
116 the completion of questionnaires, blood sample withdrawal, maximal voluntary contractions on
117 an isometric ergometer, cycling fatigue task, and an incremental cycling test. The second
118 session after training encompassed the same procedures except for the health screening. After
119 each testing session, activity level and sleep quality were assessed over a period of 7 days.

120 *Procedures*

121 Questionnaires

122 Subjective fatigue was measured using the FSS and the MFIS which evaluate fatigue over the
123 previous week and the previous month, respectively. The MFIS includes both a physical and
124 mental component, whereas the FSS is primarily related to mental fatigue. Then, different
125 questionnaires were completed: The French Multiple Sclerosis Quality of Life (SEP-59) to

126 evaluate quality of life (Vernay et al. 2000), Center for Epidemiologic Studies Depression Scale
127 (CES-D) for the depression (Siegert and Abernethy 2005) and the Pittsburgh Sleep Quality
128 Index (PSQ-I) for the sleep quality (Ait-Aoudia et al. 2013). Physical activity levels (duration
129 and intensity over the previous month) was assessed using Godin Leisure Time Exercise
130 Questionnaire (Sikes et al. 2019) actigraphy (see below).

131 Blood sample

132 A blood sample (30 mL) was collected from the antecubital fossa by a nurse or physician
133 between 9:30 and 10:30 am. C-Reactive Protein (CRP) concentrations was measured, and a
134 complete blood count was performed. The blood sample allowed the evaluation of potential
135 anemia and inflammation, two major potential causes of the sensation of chronic fatigue.

136 Voluntary isometric force measurement

137 The maximum force produced by the knee extensors was measured on the ergometer designed
138 by the laboratory (Figure 1) using a scientifically validated instrumented measuring pedal
139 (PowerForce pedal, Model PF1.0.0, Radlabor GmbH, Freiburg, Germany). When measuring
140 the force, the hip angle was approximately 100° and the knee and ankle angles was
141 approximately 90°. The use of two belts attached to the thorax minimized upper body
142 movements. During maximum force measurements, patients were instructed to contract as hard
143 as possible, and patients were verbally encouraged by the experimenter. Two contractions on
144 each leg were performed between PwMS.

145 Fatiguing and Cardio-Pulmonary Exercise Testing

146 The fatiguing dynamic exercise was performed on the innovative cycling ergometer described
147 above and shown in Figure 1. The ergometer allows the pedals to lock instantaneously to assess
148 isometric force of the knee extensors immediately following exercise and has recently been
149 validated (Doyle-Baker et al. 2018). The cycling fatiguing exercise comprised two stages of

150 three minutes each. The first stage was performed at 0.3 W/Kg of bodyweight and then power
151 output was increased to 0.6 W/Kg for the second stage. Before stage 1, in-between stages, and
152 immediately after stage 2, the following neuromuscular evaluation was carried out: 5-s
153 isometric maximal voluntary contraction of the right knee extensors with a superimposed
154 twitch, and a potentiated twitch on the relaxed muscle.

155 After the last neuromuscular evaluation, the participants benefited of a 5 min rest period. To
156 measure aerobic capacity, subjects completed a maximal oxygen uptake test ($\dot{V}O_{2max}$) using
157 breath-by-breath portable analyzer (Metamax 3B-R2, Cortex Medical, Leipzig, Germany). The
158 cycling protocol began at 25 W and increased by 10, 15 or 20 W every minute until volitional
159 exhaustion. The protocol was pre-determined based on each individual's activity level, and
160 health and fitness status in order to reach failure in ~8-12 minutes (volitional exhaustion or
161 unable to maintain the workload) (Langeskov-Christensen et al. 2014). Heart rate was
162 continuously monitored using a Polar heart rate monitor (Polar H7, Polar, Kempele, Finland).
163 $\dot{V}O_{2max}$ was calculated from the highest 15-s average of $\dot{V}O_2$. Maximal heart rate was calculated
164 from the maximal value obtained during the test. The first ventilatory threshold was determined
165 from the increase of the ventilatory (\dot{V}_E), production of carbon dioxide ($\dot{V}CO_2$), partial pressure
166 of end tidal CO_2 (PETCO₂) and ratio of $\dot{V}_E/\dot{V}O_2$. The second ventilatory threshold was
167 identified from the nonlinear increase of \dot{V}_E , partial pressure of end tidal O_2 (PETO₂), increase
168 of $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ and decrease of PETCO₂.

169

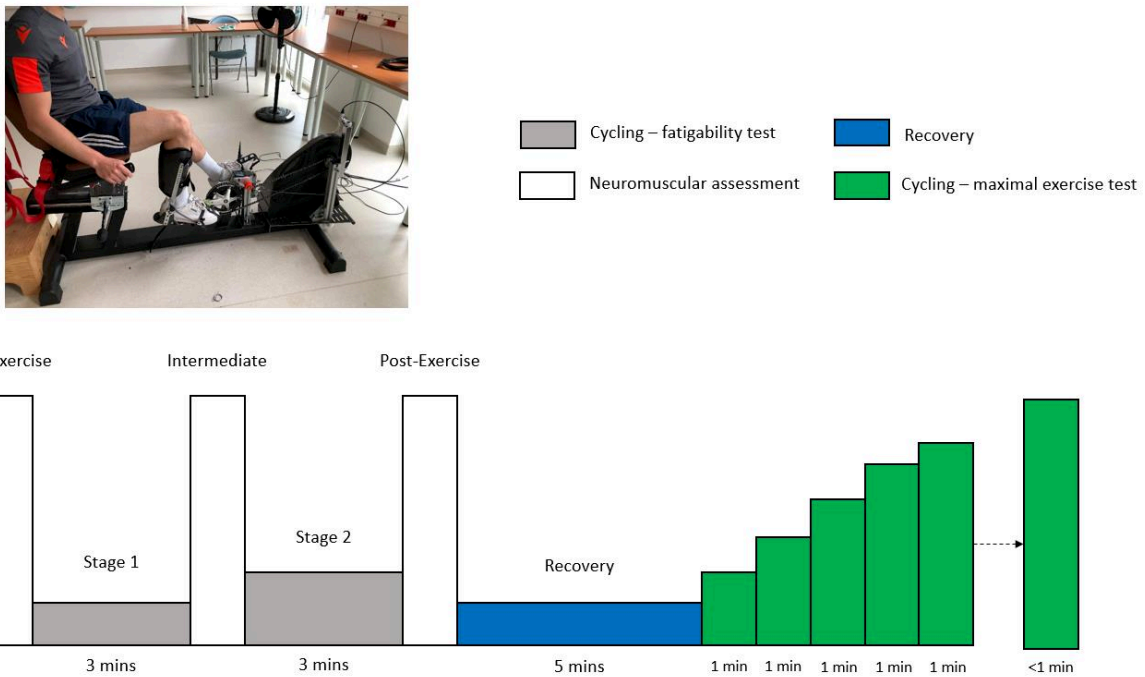


Figure 1: Overview of the innovative cycle-ergometer and the protocol during Lab visit (neuromuscular evaluation followed by the VO2max test).

172 Sleep Evaluation & Actigraphy

173 Participants were sent home after the first session with an Actigraph (Motionwatch®,
 174 Camntech, UK) for the non-invasive measurement of sleep and sleep-wake cycles. Participants
 175 received instructions and were asked to wear the device on their non-dominant wrist for the 7
 176 days after testing sessions. During this period, participants were asked to complete a sleep diary
 177 each morning. The unit of measure to evaluate physical activity was the count. Four thresholds
 178 were used for all study participants (sedentary: 178 counts per minute, light: 179–561 counts
 179 per minute, moderate: 562-1019 counts per minute, and vigorous >1,020 counts per minute
 180 (Landry et al. 2015).

184 **Exercise interventions**

185 The two training groups started the training program one week after the initial visit. Subjects
186 performed exercise 3 times a week for 12 weeks. The sessions lasted 60 minutes, warm-up and
187 cool down included. These two groups were matched for sex, age and physical activity level
188 measured by an actigraph.

189 Traditional exercise group (TRAD)

190 The TRAD group was engaged in exercise of a duration, frequency and intensity that is
191 consistent with published recommendations and clinical practice guidelines for the PwMS
192 (Latimer-Cheung et al. 2013a). The goal of the intervention was to progress to meet guidelines
193 of 30 minutes of moderate intensity aerobic activity two times per week, and resistance training
194 at least two days per week for a total of 36 training sessions.

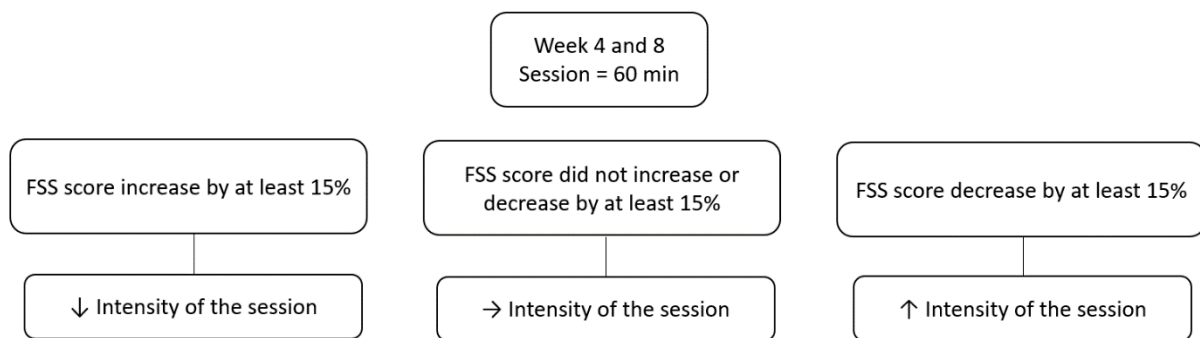
195 Individualized exercise group (IND)

196 The first level of individualization was the type of training performed. Subjects in the IND
197 group were prescribed an intervention designed specifically to address the deficits or areas for
198 improvement identified in the initial lab visits. The results of an individual's assessment was
199 reviewed and discussed by the research team and exercise specialists to optimize the
200 intervention.

201 The intervention could be multi-modal, i.e. involve a combination of the following examples:
202 if muscular strength is low (force-generating capacity in the knee extensors), the exercise
203 intervention was focused on improving muscular strength using resistance training with
204 voluntary contractions (ACSM 2009). If a low cardiorespiratory capacity was measured,
205 primarily based on a low $\dot{V}O_2\text{max}$ according to age-group norms (Langeskov-Christensen et al.
206 2014), participants were prescribed two sessions of interval training per week. Based on
207 substantial sleep disturbance determined via actigraphy (Natale et al. 2009), there was a focus

208 on exercise to improve sleep, i.e. low-intensity aerobic exercise such as walking, performed
209 late afternoon/early evening.

210 The second level of individualization was on the intensity of exercise. After 4 and 8 weeks, the
211 intensity was adapted according to the FSS and ROF. If the ROF is greater than or equal to 7 at
212 the beginning of the session, the intensity of the session was halved. If FSS decreased from a
213 clinical point of view (i.e. at least 15% of the initial score according to Rooney et al. (2019) and
214 Robinson Jr et al. (2009)), the intensity of the sessions was increased by an additional weight
215 during strength sessions or a higher resistance on ergocycle. If the FSS increased by 15% or
216 more, the intensity of the session was reduced. If one of these conditions were not met, the
217 intensity was maintained (Figure 2).



218
219 **Figure 2.** Schematic diagram representing the modulation of session intensity for the INDIV group. This represents
220 the second level of individualization, the first one being the type of training performed (based on initial evaluation).

221

222 ***Equipment and measurements***

223 *Electromyography*

224 Surface electromyographic (EMG) signals were collected continuously from electrodes
225 (Meditrace 100, Covidien, Mansfield, MA) positioned in bipolar configuration (inter-electrode
226 interval: 30 mm). The EMG signals were amplified (ML138, ADInstruments; gain = 500),
227 filtered (bandwidth: 5-500 Hz) and sampled at a frequency of 2000 Hz (PowerLab system,
228 16/30-ML880/P, ADInstruments, Bella Vista, Australia). Prior to electrode placement, the skin

229 was prepared, i.e. shaved, sanded and cleaned with a sodium chloride solution, to promote
230 signal collection. The reference electrode was placed on the patella. The EMG electrodes was
231 placed on the distal part of the vastus lateralis muscles.

232 Peripheral nerve electrical stimulation

233 Twitch responses and compound muscle action potentials were elicited in the knee extensors.
234 Single supramaximal stimulus was delivered with a high-voltage constant-current stimulator
235 (modified DS7R, Digitimer, Welwyn Garden City, UK) to the right femoral nerve via a
236 stimulating cathode electrode (Ag-AgCl discs, 20 mm diameter, Kendall MediTrace foam
237 electrodes, MA) taped to the skin onto the inguinal triangle and an anode electrode 50 × 90 mm
238 (Durastick Plus, DJO Global, Vista, CA) between the greater trochanter and gluteal fold.
239 Supramaximal stimulus intensity was determined in the isometric chair. Electrical stimuli were
240 delivered at 30 mA and a ramp of electrical nerve stimulation of 10 mA increment were evoked
241 until the resting Mmax and twitch responses plateaued. The intensity was then increased by
242 30% to ensure supramaximality.

243 Rating of Perceived Exertion

244 To determine subjective perception of effort, rating of perceived exertion (RPE) was obtained
245 using the Borg's scale (6-20) (Borg 1982). RPE was recorded in the last minute of each stage
246 during the cycling test. The rating of perceived exertion was evaluated in the 3 days which
247 followed each session to examine residual effects of physical activity.

248 Rating of Fatigue Scale

249 To follow the fatigue through the session during the exercise intervention, the Rating of Fatigue
250 Scale (Micklewright et al. 2017), recently validated in French by our group (Brownstein et al.
251 2022) was used. The ROF was measured at the beginning and at the end of each session of the
252 exercise interventions.

253 *Neuromuscular data analysis*

254 For the isometric chair, the highest MVC of each leg was taken in account. For the MVC during
255 the cycling fatiguing task, the highest peak before PNS was considered. Maximal voluntary
256 activation using peripheral nerve stimulation (VA_{PNS}) was measured using the twitch
257 interpolation technique by comparing the amplitude of the superimposed twitch force to the
258 potentiated twitch (PT) evoked at rest 2 s after the maximal voluntary contraction (MVC). If
259 the electrical stimulation was not delivered at peak torque, Strojnik and Komi (1998) correction
260 was used with the following equation:

$$261 \quad VA_{PNS} = \left[1 - \frac{(\text{superimposed twitch force} \times (\text{force at stimulation}/MVC))}{PT \text{ force}} \right] \times 100$$

262 M_{max} was quantified as peak-to-peak amplitude of the vastus lateralis.

263

264 *Statistical analysis*

265 Analyses were performed with R [R Core Team (2018)] and Jamovi software
266 (<https://www.jamovi.org/download.html>). For all tests, significance level was set at $p < 0.05$.

267 Data are presented as mean values \pm standard deviation (SD). Mixed linear effects analysis was
268 performed to determine the relationship between subjective/objectives measurements,
269 pre/posttest training and groups using *lme4* package (Bates et al. 2014). As fixed effects, groups
270 and time (with interaction term) into the model were entered. As random effects, intercepts for
271 subjects was had. Visual inspection of residual plots did not reveal any obvious deviations from
272 homoscedasticity or normality. P-values were obtained by likelihood ratio tests of the full model
273 with the effect in question against the model without the effect in question. Pairwise within
274 groups comparisons between groups at different time points for each objective and subjective
275 variable were performed using *emmeans* package (Searle et al. 1980). The P-value adjusted was
276 performed using Bonferonni test between the means of groups.

277

RESULTS

278 **Training intervention**

279 Most of the subjects completed the 12 weeks of training with a high adherence for sessions
280 (96% of the sessions were performed). Only 4 patients stopped the training program,
281 representing a drop out of 14%. Participants' characteristics are shown on Table 1. Average
282 RPEs along the 12 weeks was greater for the IND group compared to TRAD group (4.4 ± 0.7
283 vs 3.0 ± 0.4 , $p < 0.05$). AIC scores indicated that the models with training-group and time without
284 RPE groups intercept random effects were the best. The ROF were not different between groups
285 before (2.4 ± 1.2 vs 2.9 ± 1.7 , $p > 0.05$) and after (2.5 ± 1.3 vs 3.0 ± 1.7 , $p > 0.05$) each training
286 session.

287

288 **Table 1.** Characteristics of the PwMS performing traditionnal (TRAD) and individualized
289 (IND) training intervention (mean \pm SD).

| | TRAD (n=13) | IND (n=12) |
|-------------------------|-----------------|-----------------|
| Age (years) | 48.2 \pm 9.2 | 52.0 \pm 9.2 |
| Height (cm) | 168.2 \pm 8.4 | 163.6 \pm 6.3 |
| Body mass (kg) | 73.4 \pm 18.9 | 67.3 \pm 14.9 |
| Men/Women | 5/8 | 3/9 |
| EDSS | 1.8 \pm 1.3 | 2.1 \pm 1.3 |
| Disease duration | 10.2 \pm 5.9 | 11.3 \pm 5.0 |

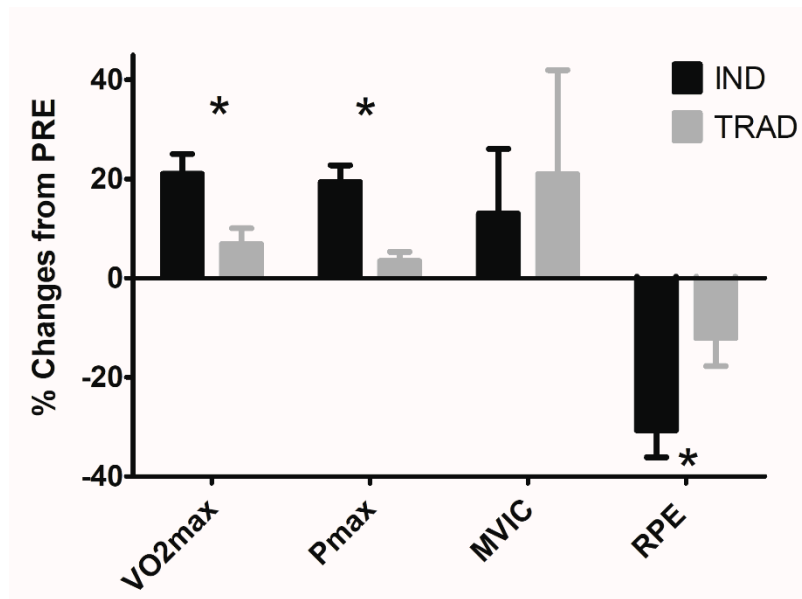
290 EDSS, Expanded Disability Status Scale

291

292 **Objective measurements**

293 *Cardiorespiratory responses*

294 IND induced a greater increase in $\dot{V}O_{2\max}$ ($+21.0 \pm 13.9\%$, $d_z=1.5$, $p<0.001$) than TRAD
 295 training ($+6.8 \pm 11.5\%$, $d_z=0.5$, $P = 0.13$). A significantly greater improvement in P_{\max} was also
 296 observed for the IND ($19.4 \pm 11.8\%$, $d_z=2.6$) compared to TRAD ($3.4 \pm 6.6\%$, $d_z=0.5$, $p<0.001$)
 297 (Table 2). However, a similar increase was found for the second ventilatory threshold in both
 298 groups (15.2 ± 15.4 vs $3.2 \pm 12.4\%$, $p<0.05$). No significant changes were found for heart rate
 299 and the first ventilatory thresholds relative to pre-training (Table 1).



300 **Figure 3.** Differences in $VO_{2\max}$, P_{\max} , MVIC of the right leg, RPE after an individualized (IND) or classical
 301 (TRA) training program.* significant differences between groups $p<0.05$

302 *Neuromuscular function at rest and fatigability*

303 After training, similar increases were found for the MVC of the right and the left leg. No
 304 significant differences were displayed for the torque loss after 6 min of cycling after the 2
 305 training types (Table 2). No training interventions induced differences from baseline for the
 306 neurophysiological outcomes (VA, twitch) ($p>0.05$). RPE at the second stage of cycling was
 307 more reduced after the IND compared to TRAD training (-30.3 ± 18.9 , $d_z=2.1$ vs $-12.1\% \pm$
 308 20.4% , $d_z=0.8$, $p<0.001$).

309 *Sleep and physical activity*

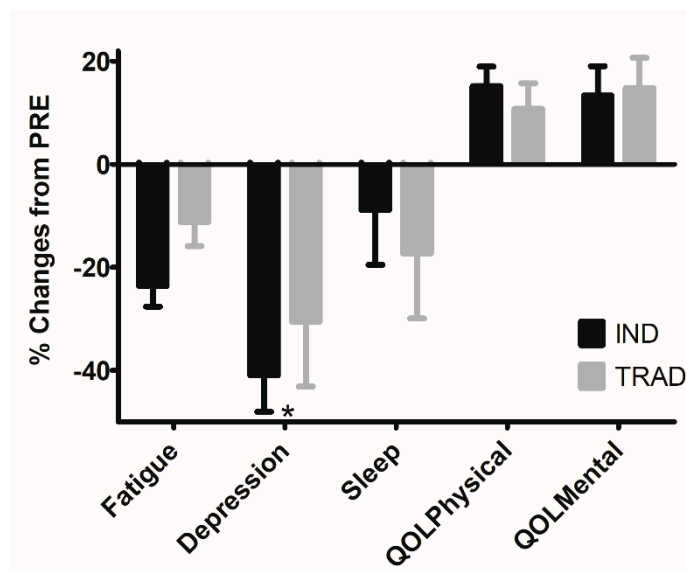
310 Sleep parameters such as, fraction index, or physical activity parameters (sedentary, low
311 vigorous, moderate or intensity) were not changed with the training interventions. However,
312 sleep efficiency, actual sleep and wake time were reduced after training with no difference
313 between the two training interventions ($p < 0.05$).

314 *Inflammatory markers*

315 White blood cells, the hematocrit and the CRP were not significantly different between pre-
316 and post-training interventions ($p > 0.05$).

317 **Subjective measurements**

318 The CES-D score was significantly more reduced ($p < 0.001$) after the IND training ($-41.0 \pm$
319 23.4% , $d_z = 2.2$) compared to TRAD ($-30.5 \pm 45.4\%$, $d_z = 1.1$) However, PSQI score, MFIS, FSS,
320 physical and mental component of SEP59 and GLTEQ improved similarly between the two
321 training interventions.



322

323 **Figure 4.** Differences in fatigue, depression, sleep, quality of life (QoL) after an individualized (IND) or
324 classical (TRA) training program.

325

326 **Table 2.** Changes in objectives and subjective parameters after the two training interventions.

| | <i>IND</i> | | <i>TRAD</i> | |
|--|--------------|---------------|--------------|---------------|
| | PRE | POST | PRE | POST |
| <i>FSS</i> | 4.8 ± 1.3 | 3.8 ± 0.8* | 4.7 ± 0.8 | 3.7 ± 1.2* |
| <i>MFIS</i> | 55.4 ± 10.1 | 43.8 ± 7.5* | 50.6 ± 15.5 | 43.5 ± 12.2* |
| <i>CES-D</i> | 20.0 ± 9.2 | 11.7 ± 9.0*# | 13.8 ± 11.0 | 10.0 ± 10.3* |
| <i>PSQI</i> | 9.2 ± 3.6 | 8.1 ± 3.8* | 7.2 ± 4.2 | 5.7 ± 3.7* |
| <i>SEP59Phy</i> | 57.7 ± 12.6 | 65.1 ± 9.5* | 59.4 ± 10.9 | 64.3 ± 7.1* |
| <i>SEP59Men</i> | 63.8 ± 14.3 | 70.8 ± 14.8* | 64.8 ± 18.1 | 71.9 ± 13.8* |
| $\dot{V}O_{2max}$ (ml.min.kg) | 23.3 ± 6.4 | 27.7 ± 5.6*# | 26.8 ± 8.7 | 28.2 ± 8.33* |
| <i>Pmax</i> (W) | 109 ± 34.2 | 128 ± 32.5*# | 140.0 ± 58.2 | 144.0 ± 59.2* |
| <i>HRmax</i> (bpm) | 155.0 ± 18.5 | 156.0 ± 18.4 | 146.0 ± 21.4 | 149.0 ± 22.1 |
| <i>VT1</i> (ml.min) | 847 ± 239 | 919 ± 180 | 945 ± 271 | 981 ± 268 |
| <i>VT1</i> (% <i>VO2</i>) | 49.3 ± 9.3 | 44.5 ± 5.7 | 43.1 ± 9.0 | 44.2 ± 10.0 |
| <i>VT2</i> (ml.min) | 1247 ± 369 | 1403 ± 305* | 1625 ± 607 | 1664 ± 651* |
| <i>VT2</i> (% <i>VO2</i>) | 71.8 ± 7.4 | 67.3 ± 4.8 | 71.6 ± 10.9 | 71.9 ± 9.4 |
| <i>MVC right</i> (N.m) | 153.0 ± 56.9 | 167.0 ± 51.9* | 173.0 ± 68.1 | 199 ± 74.3* |
| <i>MVC left</i> (N.m) | 155.0 ± 55.7 | 171.0 ± 51.3* | 171.0 ± 92.6 | 195 ± 95.3* |
| <i>RPE 2</i> | 12.7 ± 2.2 | 8.8 ± 2.6*# | 11.5 ± 2.8 | 9.8 ± 2.5* |
| <i>Torque loss 2</i> (% from <i>PRE</i>) | -17.1 ± 15.1 | -13.0 ± 7.0 | -13.6 ± 15.0 | -16.2 ± 16.6 |

327 *Significantly different from PRE (p < 0.05); #Significantly different from TRAD (p < 0.05).
 328 CES-D, Center for Epidemiological Studies Depression Scale; HS, healthy subject participant; EDSS, Expanded
 329 Disability Status Scale; FSS, Fatigue Severity Scale; GLTEQ, Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire; HR_{max},
 330 maximal heart rate; max, maximum; MFIS, Modified Fatigue Impact Scale; SEP59Phys, physical component of
 331 Multiple Sclerosis Quality of Life scale; SEP59Ment, mental component of Multiple Sclerosis Quality of Life
 332 scale; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index. VT1: First ventilatory thresholds; VT2: Second ventilatory
 333 thresholds; MVC, Maximal voluntary contraction; RPE, rating of perceived exertion after 2 stages of cycling;
 334 $\dot{V}O_{2max}$, maximal oxygen uptake consumption; Torque loss: Reduction of MVC after 2 stages of cycling.
 335

336 DISCUSSION

337 The aim of the present study was to compare the benefits of a tailored exercise intervention to
 338 a traditional physical activity intervention in improving subjective and objective parameters in
 339 PwMS. The main results of this study are that tailored training is more efficient to improve
 340 some objective and subjective parameters such as $\dot{V}O_{2max}$, P_{max}, RPE and depression. However,
 341 contrary to our hypothesis, the fatigue or quality of life were improved similarly between the
 342 two exercise interventions.

343

344 ***Objectives parameters***

345 *Cardiorespiratory*

346 In line with the previous literature (Halabchi et al. 2017), we showed that exercise interventions
347 are effective to develop different parameters of aerobic and strength capacities in PwMS.
348 Cardio-respiratory-based interventions were usually prioritized due to the low aerobic capacity
349 of these patients (Langeskov-Christensen et al. 2015). We reported a better improvement for
350 $\dot{V}O_{2max}$ ($+21.0 \pm 13.9\%$ vs $+6.8 \pm 11.5\%$) and P_{max} ($19.4 \pm 11.8\%$ vs $3.4 \pm 6.6\%$) in IND
351 compared to TRAD training group. This corroborates with results previously demonstrated that
352 increases in $\dot{V}O_{2max}$ can range from 3% to 22% or from 10% to 48% for P_{max} after intervention
353 training with PwMS (Campbell et al. 2018; Kerling et al. 2015; Petajan et al. 1996; Rampello
354 et al. 2007). This wide range of results between studies could be explained by the number of
355 training sessions performed per week and the intensity (Zaenker et al. 2018). Although the
356 session number was the same between our groups, differences in the training types was
357 considerable. In the IND group, HIIT was performed by 92% of PwMS (11/12) compared to
358 TRAD group where only moderate continuous training was carried out. More precisely, 33%
359 of the PwMS perform only one session of HIIT and the 66% realized 2 sessions. The benefits
360 of HIIT in cardiorespiratory fitness are largely described in the literature (Costigan et al. 2015),
361 promoting better effects than continuous training mostly explained by the intensity employed
362 (Campbell et al. 2018). However, although the perceived exertion of all sessions between the 2
363 groups was significantly different, they did not influence the change of any results. The HIIT
364 could be less tolerated by PwMS (Collett et al. 2011) but the addition of a different type of
365 exercise during the week diversifies the training, which is favorable to PwMS adherence to a
366 long-term exercise intervention even if the general perceived effort is higher. In addition to
367 performing HIIT, PwMS from IND group underwent resistance and/or other types of endurance
368 training. Despite being well tolerated, combined training (endurance and resistance training)

369 has not been widely used with PwMS (Dalgas et al. 2008). The use of combined training can
370 however reduce the gains in cardio-respiratory fitness, as observed in numerous studies (Dalgas
371 et al. 2008; Kerling et al. 2015; Konečný et al. 2010). To counteract this limited effect, recent
372 studies attempted to combine HIIT with endurance or strength training (Wens et al. 2015;
373 Zaenker et al. 2018). Zaenker et al. (2018) conducted a 12-week program with 2/3 sessions per
374 week with one HIIT session, one resistance session, plus an autonomous session. The authors
375 observed an increase of 13.5% in the $\dot{V}O_{2max}$ and 9.4% in the maximal tolerated power,
376 displaying greater improvements with a combined training compared to previous studies
377 (Dalgas et al. 2008; Kerling et al. 2015; Konečný et al. 2010). In a similar way, Wens et al.
378 (2015) assigned participants to one of two interventions: strength training combined either with
379 interval (HIITR) or continuous training (HICTR). Better results in $\dot{V}O_{2max}$ were observed for
380 the HIITR training with an increase of 17.8% while HICTR induced a rise of 7.5%. In addition
381 to showing that the combination of HIIT and resistance training is compatible to obtaining high
382 enhancements in the cardiorespiratory level with PwMS, it provides evidence that HIIT is more
383 efficient to develop $\dot{V}O_{2max}$ than continuous training. The novelty of our study is that IND group
384 reached high improvement in $\dot{V}O_{2max}$ and P_{max} which was usually observed with interval or
385 endurance training only (Gappmaier et al. 1994; Petajan et al. 1996; Rampello et al. 2007; Wens
386 et al. 2015).

387 *Strength*

388 The capacity of torque production is essential for PwMS because it is strongly related to
389 mobility and walking (Thoumie and Mevellec 2002). Resistance training has been largely used
390 with PwMS leading to numerous benefits on strength, activation or walking capacity (Dalgas
391 et al. 2009). In the present study, we observed a similar improvement of MVC of the right and
392 the left leg between the two intervention groups. The increase of strength is usually observed
393 in PwMS after resistance training (Kjølhede et al. 2012). Using combined training,

394 improvements in strength were less evident than resistance training alone (Konečný et al. 2010;
395 Learmonth et al. 2012). Although the improvement is lower in our study compared to others
396 combining HIIT and resistance training (Wens et al. 2015), we confirmed that HIIT could be
397 mixed with resistance training and obtain substantial enhancement of strength. This was the
398 first study exploring the effect of two training interventions on neurophysiological parameters
399 among PwMS. In fact, previous training studies have only looked at activation with the EMG
400 (Fimland et al. 2010; Kjølhede et al. 2015; Tramonti et al. 2020). From our results, VA or twitch
401 at rest or during a similar incremental exercise after the two interventions did not change. The
402 lower sensitivity of VA or twitch when using single stimuli rather than doublets could be one
403 of the explanations of these results (Shield and Zhou 2004).

404 *Fatigability*

405 The fatigability measured by the loss of MVC torque during a cycling exercise was not different
406 after the training interventions for each group. Similarly to our results, whether shorter or longer
407 training period, no improvement of the fatigability was displayed after a combined training
408 (Hameau et al. 2018; Surakka et al. 2004; Tramonti et al. 2020). Interestingly, although the loss
409 of MVC torque was not improved, the RPE at the second stage of cycling was decreased to a
410 greater extent for the IND group compared to the TRAD group. In a more nominal way, IND
411 moving from “somewhat hard (13)” to “very light (9)” for a same power output, while TRAD
412 moving from “(12)” to “(10)”. Few studies measured the effects of training among PwMS on
413 RPE (Gervasoni et al. 2014; McCullagh et al. 2008) despite the good reliability and validity
414 for this population (Cleland et al. 2016). For example, Gervasoni et al. (2014) observed a
415 reduction of the RPE after an endurance training on treadmill only after 12 sessions. Using
416 combined training, a decrease in RPE was only observable after 3 months but not after 6 months
417 (McCullagh et al. 2008). Enoka et al. (2021) explained that the state fatigue, i.e. “instantaneous
418 estimate of fatigue” needs to be investigated independently from fatigability or perceived

419 fatigue because these are not similar constructs and contribute to the MS fatigue. Our results
420 suggest that individualization of the training, whether by the management of the training type
421 or the intensity, could improve the reduction of the perceived exertion which can be considered
422 as one aspect of the MS-related fatigue. If the perception of effort could be reduced for a similar
423 activity, it would allow PwMS to manage the fatigue in a greater efficiency and possibly engage
424 in more activities than before (Eldadah 2010).

425 From an objective perspective, our study shows that the use of IND training leads to greater
426 adaptations than TRAD training for some variables. Previous investigations using a type of
427 individualized training among PwMS confirmed our results (Bouquiaux et al. 2022; Bricetto
428 et al. 2015; Lamers et al. 2019; Mayo et al. 2020). In fact, the IND training induced better
429 results for the cardio-respiratory which can be explained by the specificity of the training as
430 well as the intensity used for these groups (Bouquiaux et al. 2022; Bricetto et al. 2015; Lamers
431 et al. 2019; Mayo et al. 2020).

432 *Subjective parameters*

433 In our study, the depression score was reduced to a greater extent in the IND group compared
434 to TRAD ($-41.0 \pm 23.4\%$ vs $-30.5 \pm 45.4\%$). A meta-analysis investigating the effect of exercise
435 on depression, including resistance or endurance training performed separately, showed that
436 depressive symptoms could be reduced or prevented among PwMS with exercise (Dalgas et al.
437 2015). Regarding the combined training, the results are more contrasted, where no improvement
438 has already been observed (Correale et al. 2021; Romberg et al. 2005). The main issue with
439 training studies was that PwMS included were not considered as depressed in function of the
440 threshold used (Fuhrer and Rouillon 1989) as in our study. This suggests that our individualized
441 training was sufficiently efficient to produce a reduction in depression score despite low level
442 of depression of PwMS. Bouquiaux et al. (2022) observed a tendency for a reduction of the
443 depression of the IND group ($p=0.07$) after 18 weeks of training. The main differences

444 compared to our study is that we managed the intensity of the sessions throughout the week
445 with respect to the progression of each PwMS from the IND group, which may explain the
446 differences observed with the TRAD group or Bouquiaux et al. (2022). Moreover, all sessions
447 were supervised, while Bouquiaux et al. (2022) have set up autonomous sessions, and it is
448 known the importance of supervision on the psychological effects (Langeskov-Christensen et
449 al. 2017). Therefore, individualized training seems to be more effective to impact the depression
450 compared to TRAD intervention.

451 It was hypothesized that the IND group induced a greater reduction in fatigue compared to
452 TRAD. In the present study, the fatigue decreased similarly after the two interventions. Given
453 the prevalence of the fatigue among PwMS, this is the most investigated subjective measure
454 after an exercise intervention (Taul-Madsen et al. 2021). Exercise (endurance, resistance or
455 combined training) is considered effective to reduce fatigue (Heine et al. 2015). Contrary to our
456 study, previous investigations using a type of individualized training found no changes in
457 fatigue after the exercise intervention (Bouquiaux et al. 2022; Lamers et al. 2019) or a greater
458 improvement for IND group (Mayo et al. 2020). Despite a different intensity employed between
459 groups, Lamers et al. (2019) observed no differences in fatigue, similarly to our study where
460 the fatigue changes were similar. This suggests that fatigue perceptions after a training
461 intervention are independent of the intensity level. Conversely, Mayo et al. (2020) were able to
462 show that with a complete mixed training (HIIT and resistance training and other
463 complementary activity), the benefits for the fatigue were better than following the general
464 physical activity guidelines. However, in addition to a greater intensity, the number of sessions
465 per week between the two groups was different (6 vs. 4) contrary to our study, which could
466 explain this difference with the present study. Despite fatigue and depression sharing
467 pathophysiological mechanisms (Bol et al. 2009; Langeskov-Christensen et al. 2017), the IND
468 training induce similar changes for the fatigue, unlike for the depression. The MS fatigue is

469 complex and caused by numerous factors such as the sleep disorders, fatigability or
470 inflammatory process (Manjaly et al. 2019). In this study, we observed that sleep quality,
471 inflammatory markers, fatigability and strength decrease similarly for both groups.
472 Consequently, the similar fatigue changes after training can likely be explained by the
473 multifactorial dimension of fatigue which improvement could be modulated by other factors.

474 As observed with the fatigue, the physical and mental components of quality of life were
475 improved similarly after the two training interventions. Quality of life is impaired by the
476 diversity of symptoms produced by MS, including depression, fatigue or disability (Amato et
477 al. 2001). The effects of exercise on quality of life (mental or physical) were contrasted
478 (Latimer-Cheung et al. 2013b) but rather in favor of aerobic and sensorimotor training (Reina
479 et al. 2022). Likewise, the rise of physical activity would be sufficient to have some benefits on
480 quality of life through social support, disability, fatigue, mood, pain and self-efficacy (Motl et
481 al. 2009). Recently, the combination of HIIT and resistance training induced improvements of
482 specific components of the SEP-59 (vitality, general well-being and physical subscore)
483 (Zaenker et al. 2018). It has been demonstrated that individualized training produced greater
484 progress for the mental components of the quality of life (Bouquiaux et al. 2022) although this
485 is not a consistent result (Mayo et al. 2020). However, Bouquiaux et al. (2022) did not include
486 a control group to compare their results with the IND group. Depression, fatigue and disability
487 are the most common variable which can explain the quality of life (Karatepe et al. 2011). We
488 can speculate that the improvement in quality of life was limited by the similar changes for the
489 fatigue after the two training interventions, despite the greater reduction of depression for IND.
490 A recent meta-analysis notice that improvement in quality of life with exercise is significant
491 but low (Motl and Gosney 2008). The IND training could likely not efficient enough compared
492 to other CLA to produce distinct modifications of the quality of life.

493 Although the actigraphy parameters displayed no differences after the two training
494 interventions, the perception of sleep quality and physical activity improved similarly after the
495 exercise interventions. A strong relationship between physical activity and sleep parameters
496 was already shown for PwMS (Aburub et al. 2017). Previous investigations on the effect of
497 exercise for PwMS reported an increase in objective and subjective parameters of sleep (Al-
498 Sharman et al. 2019; Siengsukon et al. 2016) and physical activity (Wens et al. 2015). This
499 divergence in results could be due to the adherence and the rigor of the patients to fill in the
500 sleep diary or wear the actigraph. Moreover, physical activity and sleep parameters was
501 measured following testing sessions including exercise to exhaustion, which could affect the
502 assessment of these two variables. We could hypothesize that individualized training could be
503 at least as effective as or more effective than TRAD training to develop subjective parameters
504 among PwMS.

505

506

CONCLUSION

507 Tailored physical activity appears more efficient than traditional exercise interventions to
508 improve selected capacities in PwMS with high levels of fatigue in particular maximal oxygen
509 uptake, maximal aerobic power, or perceived exertion during exercise. However, except for
510 depression, a similar improvement was observed for subjective parameters including fatigue
511 and quality of life after the two type of training interventions. Individualization seems therefore
512 interesting to optimize the effects of training in PwMS. Future studies must use tailored training
513 interventions to confirm its effectiveness in promoting physical ability to a greater extent in
514 PwMS.

515

516 **References**

- 517 Aburub A, Khalil H, Al-Sharman A, Alomari M, Khabour O (2017) The association between
518 physical activity and sleep characteristics in people with multiple sclerosis *Multiple*
519 *sclerosis and related disorders* 12:29-33
- 520 ACSM (2009) American College of Sports Medicine position stand. Progression models in
521 resistance training for healthy adults *Medicine and science in sports and exercise*
522 41:687-708
- 523 Ait-Aoudia M, Levy PP, Bui E, Insana S, De Fouchier C, Germain A, Jehel L (2013) Validation
524 of the French version of the Pittsburgh Sleep Quality Index Addendum for posttraumatic
525 stress disorder *European Journal of Psychotraumatology* 4:19298
- 526 Al-Sharman A, Khalil H, El-Salem K, Aldughmi M, Aburub A (2019) The effects of aerobic
527 exercise on sleep quality measures and sleep-related biomarkers in individuals with
528 Multiple Sclerosis: A pilot randomised controlled trial *NeuroRehabilitation* 45:107-115
- 529 Amato M, Ponziani G, Rossi F, Liedl C, Stefanile C, Rossi L (2001) Quality of life in multiple
530 sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability *Multiple Sclerosis Journal*
531 7:340-344
- 532 Andreasen AK, Stenager E, Dalgas U (2011) The effect of exercise therapy on fatigue in
533 multiple sclerosis *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 17:1041-1054
534 doi:10.1177/1352458511401120
- 535 Baird JF, Motl RW (2019) Response Heterogeneity With Exercise Training and Physical
536 Activity Interventions Among Persons With Multiple Sclerosis *Neurorehabil Neural*
537 *Repair* 33:3-14 doi:10.1177/1545968318818904
- 538 Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S (2014) Fitting linear mixed-effects models using lme4
539 arXiv preprint arXiv:14065823
- 540 Bol Y, Duits AA, Hupperts RM, Vlaeyen JW, Verhey FR (2009) The psychology of fatigue in
541 patients with multiple sclerosis: a review *Journal of psychosomatic research* 66:3-11
- 542 Borg GA (1982) Psychophysical bases of perceived exertion *Medicine & science in sports &*
543 *exercise*
- 544 Bouquiaux O, Beudart C, Thibaut A, Detal T, Marsala L, Dorban G, Kaux J (2022) Beneficial
545 effects of a supervised and individualized training circuit on physical capacities and
546 quality of life of patients suffering from multiple sclerosis *Science & Sports*
- 547 Brichetto G, Piccardo E, Pedullà L, Battaglia MA, Tacchino A (2015) Tailored balance
548 exercises on people with multiple sclerosis: a pilot randomized, controlled study
549 *Multiple Sclerosis Journal* 21:1055-1063
- 550 Brownstein CG, Twomey R, Temesi J, Medysky ME, Culos-Reed SN, Millet GY (2022)
551 Mechanisms of Neuromuscular Fatigability in People with Cancer-related Fatigue
552 *Medicine and Science in Sports and Exercise*
- 553 Campbell E, Coulter EH, Paul L (2018) High intensity interval training for people with multiple
554 sclerosis: a systematic review *Multiple sclerosis and related disorders* 24:55-63
- 555 Cleland BT, Ingraham BA, Pitluck MC, Woo D, Ng AV (2016) Reliability and validity of
556 ratings of perceived exertion in persons with multiple sclerosis *Archives of physical*
557 *medicine and rehabilitation* 97:974-982
- 558 Collett J et al. (2011) Exercise for multiple sclerosis: a single-blind randomized trial comparing
559 three exercise intensities *Multiple sclerosis journal* 17:594-603
- 560 Correale L et al. (2021) Effects of Combined Endurance and Resistance Training in Women
561 With Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Study *Frontiers in Neurology*:1346

562 Costigan SA, Eather N, Plotnikoff R, Taaffe DR, Lubans DR (2015) High-intensity interval
563 training for improving health-related fitness in adolescents: a systematic review and
564 meta-analysis *British journal of sports medicine* 49:1253-1261

565 Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T (2008) Multiple sclerosis and physical exercise:
566 recommendations for the application of resistance-, endurance- and combined training
567 *Multiple Sclerosis Journal* 14:35-53

568 Dalgas U et al. (2009) Resistance training improves muscle strength and functional capacity in
569 multiple sclerosis *Neurology* 73:1478-1484

570 Dalgas U, Stenager E, Sloth M, Stenager E (2015) The effect of exercise on depressive
571 symptoms in multiple sclerosis based on a meta-analysis and critical review of the
572 literature *European journal of neurology* 22:443-e434

573 De Angelis F, John NA, Brownlee WJ (2018) Disease-modifying therapies for multiple
574 sclerosis *bmj* 363

575 Doyle-Baker D, Temesi J, Medysky ME, Holash RJ, Millet GY (2018) An Innovative
576 Ergometer to Measure Neuromuscular Fatigue Immediately after Cycling *Med Sci*
577 *Sports Exerc* 50:375-387 doi:10.1249/MSS.0000000000001427

578 Eldadah BA (2010) Fatigue and fatigability in older adults *PM&R* 2:406-413

579 Enoka RM, Almuklass AM, Alenazy M, Alvarez E, Duchateau J (2021) Distinguishing between
580 Fatigue and Fatigability in Multiple Sclerosis *Neurorehabilitation and Neural*
581 *Repair*:15459683211046257

582 Enoka RM, Duchateau J (2016) Translating Fatigue to Human Performance *Med Sci Sports*
583 *Exerc* 48:2228-2238 doi:10.1249/MSS.0000000000000929

584 Feinstein A, Freeman J, Lo AC (2015) Treatment of progressive multiple sclerosis: what works,
585 what does not, and what is needed *The Lancet Neurology* 14:194-207

586 Fimland MS, Helgerud J, Gruber M, Leivseth G, Hoff J (2010) Enhanced neural drive after
587 maximal strength training in multiple sclerosis patients *European journal of applied*
588 *physiology* 110:435-443

589 Fuhrer R, Rouillon F (1989) La version française de l'échelle CES-D (Center for Epidemiologic
590 Studies-Depression Scale). Description et traduction de l'échelle d'autoévaluation
591 *Psychiatry and Psychobiology* 4:163-166

592 Gappmaier E, Spencer M, White A, Mino L, Hicks R, Pelajan J (1994) 163 FIFTEEN WEEKS
593 OF AEROBIC TRAINING IMPROVE FITNESS OF MULTIPLE SCLEROSIS
594 PATIENTS *Medicine & Science in Sports & Exercise* 26:S29

595 Gervasoni E, Cattaneo D, Jonsdottir J (2014) Effect of treadmill training on fatigue in multiple
596 sclerosis: a pilot study *International journal of rehabilitation research* 37:54-60

597 Giesser BS (2015) Exercise in the management of persons with multiple sclerosis *Therapeutic*
598 *advances in neurological disorders* 8:123-130

599 Guidelines MSCfCP (1998) Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-based Management
600 Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis: Clinical Practice Guidelines. The Council,
601 Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M (2017) Exercise prescription for patients
602 with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations *BMC Neurol*
603 17:185 doi:10.1186/s12883-017-0960-9

604 Hameau S, Bensmail D, Roche N, Zory R (2018) Adaptations of fatigue and fatigability after a
605 short intensive, combined rehabilitation program in patients with multiple sclerosis *J*
606 *Rehabil Med* 50:59-66 doi:10.2340/16501977-2277

607 Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EE, Kwakkel G (2015) Exercise therapy for
608 fatigue in multiple sclerosis *Cochrane Database of Systematic Reviews*

609 Karatepe AG, Kaya T, Günaydn R, Demirhan A, Çe P, Gedizlioglu M (2011) Quality of life in
610 patients with multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue, and disability
611 *International Journal of Rehabilitation Research* 34:290-298

- 612 Kerling A, Keweloh K, Tegtbur U, Kück M, Grams L, Horstmann H, Windhagen A (2015)
613 Effects of a short physical exercise intervention on patients with multiple sclerosis (MS)
614 International journal of molecular sciences 16:15761-15775
- 615 Kjølhede T, Vissing K, Dalgas U (2012) Multiple sclerosis and progressive resistance training:
616 a systematic review Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England) 18:1215-
617 1228 doi:10.1177/1352458512437418
- 618 Kjølhede T et al. (2015) Neuromuscular adaptations to long-term progressive resistance
619 training translates to improved functional capacity for people with multiple sclerosis
620 and is maintained at follow-up Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)
621 21:599-611 doi:10.1177/1352458514549402
- 622 Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM (2013) Fatigue and fatigability in neurologic illnesses:
623 proposal for a unified taxonomy Neurology 80:409-416
- 624 Konečný L et al. (2010) Combination of aerobic and resistant training in multiple sclerosis Scr
625 Med (Brno) 83:98-106
- 626 Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD (1989) The fatigue severity scale:
627 application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus
628 Archives of neurology 46:1121-1123
- 629 Lamers I, Raats J, Spaas J, Meuleman M, Kerkhofs L, Schouteden S, Feys P (2019) Intensity-
630 dependent clinical effects of an individualized technology-supported task-oriented
631 upper limb training program in Multiple Sclerosis: A pilot randomized controlled trial
632 Multiple Sclerosis and Related Disorders 34:119-127
- 633 Landry GJ, Falck RS, Beets MW, Liu-Ambrose T (2015) Measuring physical activity in older
634 adults: calibrating cut-points for the MotionWatch 8© Frontiers in aging neuroscience
635 7:165
- 636 Langeskov-Christensen M, Bisson EJ, Finlayson ML, Dalgas U (2017) Potential
637 pathophysiological pathways that can explain the positive effects of exercise on fatigue
638 in multiple sclerosis: A scoping review J Neurol Sci 373:307-320
639 doi:10.1016/j.jns.2017.01.002
- 640 Langeskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G, Dalgas U (2015) Aerobic capacity in persons
641 with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis Sports Medicine 45:905-
642 923
- 643 Langeskov-Christensen M, Langeskov-Christensen D, Overgaard K, Møller AB, Dalgas U
644 (2014) Validity and reliability of VO₂-max measurements in persons with multiple
645 sclerosis Journal of the neurological sciences 342:79-87
- 646 Latimer-Cheung AE et al. (2013a) Development of evidence-informed physical activity
647 guidelines for adults with multiple sclerosis Arch Phys Med Rehabil 94:1829-1836
648 e1827 doi:10.1016/j.apmr.2013.05.015
- 649 Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Ginis KAM, Fenuta AM, MacKibbin KA, Motl
650 RW (2013b) Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related
651 quality of life among adults with multiple sclerosis: a systematic review to inform
652 guideline development Archives of physical medicine and rehabilitation 94:1800-1828.
653 e1803
- 654 Learmonth YC, Paul L, Miller L, Mattison P, McFadyen AK (2012) The effects of a 12-week
655 leisure centre-based, group exercise intervention for people moderately affected with
656 multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study Clin Rehabil 26:579-593
657 doi:10.1177/0269215511423946
- 658 Manjaly ZM et al. (2019) Pathophysiological and cognitive mechanisms of fatigue in multiple
659 sclerosis Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry 90:642-651
660 doi:10.1136/jnnp-2018-320050

- 661 Mayo NE et al. (2020) Participation in and outcomes from a 12-month tailored exercise
662 programme for people with multiple sclerosis (MSTEP©): a randomized trial *Clinical*
663 *Rehabilitation* 34:927-937
- 664 McCullagh R, Fitzgerald AP, Murphy RP, Cooke G (2008) Long-term benefits of exercising
665 on quality of life and fatigue in multiple sclerosis patients with mild disability: a pilot
666 study *Clinical rehabilitation* 22:206-214
- 667 Micklewright D, Gibson ASC, Gladwell V, Al Salman A (2017) Development and validity of
668 the rating-of-fatigue scale *Sports Medicine* 47:2375-2393
- 669 Motl RW, Gosney J (2008) Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a
670 meta-analysis *Multiple Sclerosis Journal* 14:129-135
- 671 Motl RW, McAuley E, Snook EM, Gliottoni RC (2009) Physical activity and quality of life in
672 multiple sclerosis: intermediary roles of disability, fatigue, mood, pain, self-efficacy and
673 social support *Psychol Health Med* 14:111-124 doi:10.1080/13548500802241902
- 674 Motl RW, Pilutti LA (2012) The benefits of exercise training in multiple sclerosis *Nat Rev*
675 *Neurol* 8:487-497 doi:10.1038/nrneurol.2012.136
- 676 Motl RW et al. (2017) Exercise in patients with multiple sclerosis *The Lancet Neurology*
677 16:848-856 doi:10.1016/s1474-4422(17)30281-8
- 678 Natale V, Plazzi G, Martoni M (2009) Actigraphy in the assessment of insomnia: a quantitative
679 approach *Sleep* 32:767-771
- 680 Oliva Ramirez A, Keenan A, Kalau O, Worthington E, Cohen L, Singh S (2021) Prevalence
681 and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review *BMC*
682 *neurology* 21:1-16
- 683 Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW (1996) Impact of aerobic
684 training on fitness and quality of life in multiple sclerosis *Annals of neurology* 39:432-
685 441
- 686 Rampello A, Franceschini M, Piepoli M, Antenucci R, Lenti G, Olivieri D, Chetta A (2007)
687 Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in
688 patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study *Physical*
689 *therapy* 87:545-555
- 690 Reina S et al. (2022) The type of exercise most beneficial for quality of life in people with
691 multiple sclerosis: A network meta-analysis
- 692 Robinson Jr D, Zhao N, Gathany T, Kim L-L, Cella D, Revicki D (2009) Health perceptions
693 and clinical characteristics of relapsing-remitting multiple sclerosis patients: baseline
694 data from an international clinical trial *Current medical research and opinion* 25:1121-
695 1130
- 696 Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J (2005) Long-term exercise improves functional
697 impairment but not quality of life in multiple sclerosis *Journal of neurology* 252:839-
698 845
- 699 Rooney S, McFadyen A, Wood L, Moffat F, Paul L (2019) Minimally important difference of
700 the fatigue severity scale and modified fatigue impact scale in people with multiple
701 sclerosis *Multiple sclerosis and related disorders* 35:158-163
- 702 Rzepka M, Toś M, Boroń M, Gibas K, Krzystanek E (2020) Relationship between Fatigue and
703 Physical Activity in a Polish Cohort of Multiple Sclerosis Patients *Medicina* 56:726
- 704 Searle SR, Speed FM, Milliken GA (1980) Population marginal means in the linear model: an
705 alternative to least squares means *The American Statistician* 34:216-221
- 706 Siegert RJ, Abernethy DA (2005) Depression in multiple sclerosis: a review *Journal of*
707 *neurology, neurosurgery, and psychiatry* 76:469-475 doi:10.1136/jnnp.2004.054635
- 708 Siengsukon CF et al. (2016) Randomized controlled trial of exercise interventions to improve
709 sleep quality and daytime sleepiness in individuals with multiple sclerosis: a pilot study

710 Multiple Sclerosis Journal—Experimental, Translational and Clinical
711 2:2055217316680639

712 Sikes EM, Richardson EV, Cederberg KJ, Sasaki JE, Sandroff BM, Motl RW (2019) Use of
713 the Godin leisure-time exercise questionnaire in multiple sclerosis research: a
714 comprehensive narrative review *Disability and rehabilitation* 41:1243-1267

715 Solari A et al. (1999) Physical rehabilitation has a positive effect on disability in multiple
716 sclerosis patients *Neurology* 52:57-57

717 Strojnik V, Komi PV (1998) Neuromuscular fatigue after maximal stretch-shortening cycle
718 exercise *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) 84:344-350
719 doi:10.1152/jappl.1998.84.1.344

720 Surakka J, Romberg A, Ruutiainen J, Aunola S, Virtanen A, Karppi S-L, Mäentaka K (2004)
721 Effects of aerobic and strength exercise on motor fatigue in men and women with
722 multiple sclerosis: a randomized controlled trial *Clinical rehabilitation* 18:737-746

723 Tallner A, Mäurer M, Pfeifer K (2013) Multiple sclerosis and physical activity: an historical
724 perspective *Der Nervenarzt* 84:1238-1244

725 Taul-Madsen L, Connolly L, Dennett R, Freeman J, Dalgas U, Hvid LG (2021) Is aerobic or
726 resistance training the most effective exercise modality for improving lower extremity
727 physical function and perceived fatigue in people with multiple sclerosis? A systematic
728 review and meta-analysis *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 102:2032-
729 2048

730 Tellez N, Rio J, Tintore M, Nos C, Galan I, Montalban X (2005) Does the Modified Fatigue
731 Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Multiple*
732 *sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England) 11:198-202
733 doi:10.1191/1352458505ms1148oa

734 Thoumie P, Mevellec E (2002) Relation between walking speed and muscle strength is affected
735 by somatosensory loss in multiple sclerosis *Journal of Neurology, Neurosurgery &*
736 *Psychiatry* 73:313-315

737 Tramonti C, Di Martino S, Foglia A, Chisari C (2020) Perceived fatigue, lower limb muscle
738 force and performance fatigability after a rehabilitation program in Multiple Sclerosis
739 *European journal of translational myology* 30:9353 doi:10.4081/ejtm.2020.9353

740 Vernay D et al. (2000) Quality of life and multiple sclerosis: validation of the French version
741 of the self-questionnaire (SEP-59) *Revue neurologique* 156:247-263

742 Wens I, Dalgas U, Vandenabeele F, Grevendonk L, Verboven K, Hansen D, Eijnde BO (2015)
743 High Intensity Exercise in Multiple Sclerosis: Effects on Muscle Contractile
744 Characteristics and Exercise Capacity, a Randomised Controlled Trial *PLoS One*
745 10:e0133697 doi:10.1371/journal.pone.0133697

746 Zaenker P, Favret F, Lonsdorfer E, Muff G, de Seze J, Isner-Horobeti ME (2018) High-intensity
747 interval training combined with resistance training improves physiological capacities,
748 strength and quality of life in multiple sclerosis patients: a pilot study *Eur J Phys Rehabil*
749 *Med* 54:58-67 doi:10.23736/s1973-9087.17.04637-8

750 Zielińska-Nowak E, Włodarczyk L, Kostka J, Miller E (2020) New strategies for rehabilitation
751 and pharmacological treatment of fatigue syndrome in multiple sclerosis *Journal of*
752 *clinical medicine* 9:3592

753

754 **Supplementary materials:**

755 *Description of the intervention*

756 Table 1S: Strength exercise used for both intervention groups.

| Lower limbs | Upper limbs |
|---|---|
| Sumo Squat , Hip adduction, Deadlift, Good Morning, Leg extension/Flexion, Back squat, Lunges, Single Cable Hip extension, Hip Thrust, Calf Raises, Sit Calf Raises | Deadlift, Chest Press, Dumbbell Press, Cable Row |

757

758 Table 2S: High Intensity Interval Training exercise used for both intervention groups.

| | Short Interval | Long Interval |
|---------|----------------|-----------------|
| Week 1 | 2*(15"/45"*10) | 2*(45"/45"*3) |
| Week 2 | 2*(30"/40"*10) | 2*(60"/60"*3) |
| Week 3 | 2*(30"/30"*8) | 2*(90"/90"*3) |
| Week 4 | 2*(45"/45"*6) | 2*(120"/120"*2) |
| Week 5 | 2*(30"/20"*8) | 2*(90"/60"*3) |
| Week 6 | 2*(45"/30"*6) | 3*(105"/90"*3) |
| Week 7 | 2*(30"/30"*10) | 2*(75"/45"*4) |
| Week 8 | 2*(45"/45"*6) | 2*(60"/45"*5) |
| Week 9 | 2*(30"/20"*10) | 2*(75"/45"*4) |
| Week 10 | 2*(45"/30"*7) | 2*(100"/80"*3) |
| Week 11 | 2*(30"/30"*10) | 2*(75"/60"*4) |
| Week 12 | 2*(45"/30"*7) | 2*(100"/80"*3) |

759

760 Table 3S: Example of a typical week from traditional exercise group.

| | ROF BEFORE | EXERCICE | Number of reps | Number of sets | Intensity (kg or W) | RPE | ROF AFTER |
|---|------------|---------------------|----------------|----------------|---------------------|-------|-----------|
| Session 33 (Resistance Training) | 4 | Back Squat | 10 | 3 | 40;50;50 | 3;3;3 | 2 |
| | | Deadlift | 10 | 3 | 50;50;50 | 4;4;4 | |
| | | Calf Raises | 10 | 3 | 40;50;60 | 3;3;3 | |
| | | Chest press | 10 | 3 | 15 | 4;4;4 | |
| Session 34 (Endurance/Resistance Training) | 6 | Cable Leg Flexion | 10 | 3 | 10;10;10 | 3;3;3 | 5 |
| | | Cable Hip Adduction | 10 | 3 | 15;15;15 | 3;3;3 | |
| | | Cycling | 15' | | 70 W | 2 | |
| Session 35 (Endurance) | 3 | Cycling | 35' | | 70 W | 3 | 3 |

761

762 Table 4S: Distribution of exercise type for each PwMS from individualized group.

| | HIIT | RT | ENDU | Combined (ENDU+RT) |
|---------|------|----|------|--------------------|
| IND #1 | 1 | 1 | 1 | |
| IND #2 | 1 | 1 | 1 | |
| IND #3 | 2 | | 1 | |
| IND #4 | 2 | 1 | | |
| IND #5 | 2 | | | 1 |
| IND #6 | 2 | | 1 | |
| IND #7 | 2 | | | 1 |
| IND #8 | 2 | | 1 | |
| IND #9 | | 2 | 1 | |
| IND #10 | 2 | | | 1 |
| IND #11 | 1 | 1 | 1 | |
| IND #12 | 2 | | | 1 |

763 HIIT: High Intensity Interval Training; RT: Resistance Training; ENDU: Endurance training.

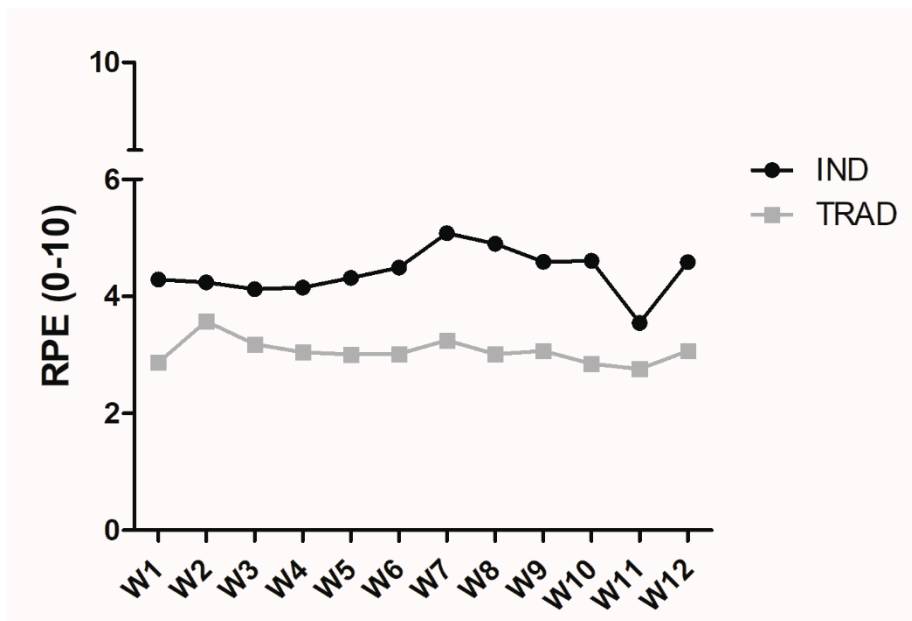
764

765

766

767

768 Figure 1S: Total RPE of the three sessions per week performed by the two interventions groups.



769 RPE: Perceived of exertion; TRAD: Tradtional training group; IND: Individualized training group; W: Week.

Synthèse :

La nécessité de traiter le symptôme fatigue chez les PaSEPs est un enjeu majeur. L'inefficacité des traitements pharmacologiques n'a fait que renforcer l'utilité de l'exercice physique pour lutter contre la fatigue et développer les capacités physiques et psychologiques. Cependant, l'individualisation de l'activité physique paraît essentielle compte tenu de l'hétérogénéité des réponses à l'exercice de chaque PaSEP. L'objectif de cette étude était d'évaluer les apports d'un programme d'exercices traditionnels comparativement à un programme d'exercices individualisés, adapté aux faiblesses identifiées (fatigue, dysfonctionnement musculaire et cardio-respiratoire, trouble du sommeil) afin de réduire la fatigue subjective et d'améliorer la qualité de vie chez les PaSEPs ayant déclarés un haut niveau de fatigue.

À l'issue des 12 semaines d'intervention, l'entraînement IND a induit une amélioration supérieure de la VO_{2max} et de la P_{max} par rapport au groupe TRAD. De plus, la RPE à une intensité donnée a été diminuée significativement après l'entraînement IND en comparaison à l'entraînement TRAD. Toutefois, l'amélioration de la CMV était similaire à l'issue des deux types d'intervention alors qu'aucune modification de la fatigabilité à une intensité donnée n'a été observée. Au niveau des tests subjectifs, la dépression a diminué de façon plus importante pour le groupe IND par rapport au groupe TRAD. Néanmoins, contrairement à notre hypothèse, la fatigue et la qualité de vie n'ont pas été améliorées de manière différente après l'une ou l'autre des interventions. Les résultats de cette étude suggèrent que l'entraînement individualisé pourrait être plus bénéfique pour les PaSEPs. Même si l'intensité n'a pas été révélée comme un facteur influençant nos résultats, la différence d'intensité reste un biais à prendre en compte dans notre étude. Notre étude a toutefois permis de montrer que les PaSEPs sont capables de faire davantage que ce que suggèrent les recommandations générales autour de l'activité physique. Les évaluations et les entraînements ont été réalisés par les mêmes expérimentateurs dans cette étude. Il serait intéressant d'effectuer ce type de projet en double aveugle pour s'affranchir de ce potentiel biais. L'originalité de ces résultats pourrait aboutir à une réflexion nouvelle sur la prise en charge rééducative chez les PaSEPs.

DISCUSSION GENERALE

L'objectif général de cette thèse consistait à investiguer l'étiologie de la fatigue chez les PaSEPs et à déterminer le rôle de l'activité physique dans le but de limiter ce symptôme dans cette population. Bien que la fatigue chez les PaSEPs ait été largement étudiée, l'originalité de notre travail réside dans l'exploration de la fatigue de manière plurifactorielle, en examinant un grand nombre de variables pouvant contribuer au symptôme, comme cela a pu être réalisé lors des **Études 1** et **2**. Cette thèse a également fait l'objet d'une singularité particulière dans l'évaluation et l'approche du réentraînement chez les PaSEPs en s'intéressant aux bénéfices d'un programme d'entraînement individualisé par rapport à un programme d'entraînement dit classique suivant les recommandations en matière d'activité physique (**Étude 3**).

La première partie de cette discussion générale s'attachera à décrire le lien qui existe entre la fatigue, la fatigabilité et la perception de l'effort au regard de nos études. L'implication de ce lien dans la compréhension de la fatigue liée à la SEP ainsi que dans la prise en charge des PaSEPs en termes d'activité physique seront discutés. La seconde partie s'intéressera à l'interaction entre la fatigue, la dépression, le handicap et la qualité de vie et la manière dont l'activité physique peut agir sur ces composantes. Enfin, dans une troisième partie, les applications cliniques et pratiques de ce travail de doctorat seront détaillées et des propositions seront faites pour repenser la prise en charge de la fatigue chez les PaSEPs.

1. Fatigue perçue, fatigabilité et RPE

1.1. Les facteurs impliqués dans la fatigue liée à la SEP

La deuxième étude de ce projet de thèse consistait à mieux comprendre les causes de la fatigue chez les PaSEPs. Parmi les causes étudiées, la fatigabilité a été particulièrement analysée dans l'**Étude 2** et nous avons pu montrer que les pertes de force de CMV étaient supérieures pour les patients fatigués par rapport aux patients non fatigués. De façon intéressante, la RPE a augmenté de manière plus importante chez les patients fatigués. Notre étude a donc révélé que parmi les facteurs de la fatigue liée à la SEP selon Enoka et al. (2021) figuraient la fatigabilité objective représentée par la diminution de force au cours de l'exercice, la fatigue subjective représentée par les questionnaires auto-rapportés (MFIS, FSS) et l'état de fatigue représentée par la RPE. Ce résultat indique que ces 3 composantes peuvent interagir et contribuer à la fatigue liée à la SEP. Il est donc légitime de se demander si ces variables qui participent au phénomène de fatigue générale chez les PaSEPs s'influencent mutuellement.

La relation entre la fatigue subjective et la RPE a fait l'objet d'un faible nombre d'études chez les PaSEPs. Il a été rapporté qu'il existait une différence de RPE lors de la réalisation des tâches fatigantes isométriques entre les PaSEPs et les sujets sains, que ce soit pour les membres supérieurs (Severijns et al. 2016; Thickbroom et al. 2006) ou inférieurs (Gould et al. 2018), sans que cela soit systématique (Ng et al. 2000). Bien que le niveau de fatigue fût supérieur chez les PaSEPs, aucune association n'a été démontrée entre la RPE et la fatigue subjective (Gould et al. 2018; Thickbroom et al. 2006). La limite de ces études est que les comparaisons ont été réalisées avec des sujets sains et pas avec deux populations de PaSEPs ayant un niveau de fatigue différent. De plus, ces tâches ne sont pas représentatives des activités de la vie quotidienne et ne mettent en jeu qu'un seul groupe musculaire, ce qui impacte considérablement les facteurs influençant la RPE (Rossman et al. 2012). En effet, Rossman et al. (2012) ont comparé la fatigue périphérique entre un exercice de pédalage et des contractions dynamiques du quadriceps menées jusqu'à épuisement. Ils ont pu montrer que la fatigue périphérique était significativement plus élevée après l'exercice isolé sur le quadriceps par rapport à l'exercice de pédalage. Ils ont suggéré que lorsqu'une tâche est localisée sur un groupe musculaire, la quantité d'afférences serait réduite par rapport à un exercice de pédalage qui met en action plusieurs groupes musculaires. De ce fait, la source d'afférences étant limitée, le SNC pourrait mieux tolérer l'exercice et atteindre des niveaux de fatigue périphérique plus importants que lors de l'exercice de pédalage. Pour répondre à ce problème, la RPE et la fatigue subjective ont été examinées lors de tâches locomotrices comme le pédalage (Morrison et al. 2008) ou la marche (Savci et al. 2005). De manière intéressante, que ce soit mesuré avant et après un test de marche (Savci et al. 2005) ou toutes les 30 secondes lors d'un test incrémental sur ergocycle (Morrison et al. 2008), la RPE a augmenté de manière similaire entre les PaSEPs et les sujets sains avec l'exercice alors que le niveau de fatigue était différent. De plus, aucun lien n'a été répertorié entre la fatigue et la RPE. Contrairement à ces études, lors de l'**Étude 2**, nous avons observé une association importante entre la fatigue subjective mesurée par le FSS et le MFIS d'une part et la RPE d'autre part ($r=0,60$ et $0,57$, $p<0,05$, respectivement). De plus, les patients fatigués avaient une augmentation plus importante de la RPE par rapport aux sujets non fatigués. Même si la tâche est similaire (i.e. pédalage à une intensité similaire en pourcentage de la masse corporelle), la différence de résultats avec l'étude de Morrison et al. (2008) se situe sur le niveau de fatigue des PaSEPs qui était faible, comparable à notre groupe de PaSEPs faiblement fatigués établi par rapport au cut-off proposé par Flachenecker et al. (2002) ($34,0 \pm 16,2$ vs $30,8 \pm 6,3$). On peut supposer que le niveau de fatigue du groupe de PaSEPs de Morrison et al. (2008) n'était pas suffisamment élevé pour observer une potentielle relation entre la RPE

et la fatigue subjective. Par conséquent, l'investigation du lien entre ces deux paramètres avec différents niveaux de fatigue chez les PaSEPs, comme dans l'**Étude 2**, est nécessaire pour mieux comprendre les mécanismes entre la fatigue subjective et la RPE.

La littérature sur la relation entre la fatigue subjective et la fatigabilité est bien plus riche. En effet, ces deux variables ont déjà fait l'objet de méta-analyse ou revue systématique (Loy et al. 2017) révélant l'existence d'une relation significative qui reste modérée ($\rho=0,31$). La difficulté de la comparaison de ce lien entre ces deux variables réside dans l'hétérogénéité des études, que ce soient les caractéristiques des PaSEPs ou bien même des exercices fatigants réalisés. Dans la revue narrative que nous avons réalisée (cf. 2.3. Relation entre fatigue, handicap et fatigabilité chez les PaSEPs), nous avons pu souligner un manque de recherche sur les exercices dynamiques impliquant d'importants groupes musculaires chez les PaSEPs. Les précédentes études sur le sujet se sont majoritairement focalisées sur des exercices isométriques au niveau des membres supérieurs étant donné que cela était moins contraignant pour les PaSEPs et plus pratique à mettre en place pour les chercheurs (Severijns et al. 2017). Cependant, notre revue a aussi permis de synthétiser que la fatigabilité était plus importante chez les PaSEPs fatigués par rapport aux patients non fatigués, ce qui corrobore les résultats de l'**Étude 2**.

Tout comme la RPE et la fatigue subjective, le lien entre la fatigabilité et la RPE n'a été que faiblement exploré. Lorsqu'on s'intéresse aux études ayant examinées ce lien potentiel, on peut s'apercevoir que les résultats s'opposent sur la relation entre la perception de l'effort et la fatigabilité chez les PaSEPs. Sur une tâche isométrique de flexion de la cheville jusqu'à épuisement, la RPE ainsi que le temps de maintien de la force demandée (au-dessus de 30% de la CMV) étaient similaire entre les PaSEPs et les sujets sains (Ng et al. 2000). Lors d'un exercice isométrique intermittent au niveau des membres supérieurs, le niveau de RPE était plus élevé pour les PaSEPs à la fin de l'exercice sans que la perte de force soit différente mais avec une modification de la taille MEP et de la durée de la SP (Thickbroom et al. 2006). De manière similaire, Gould et al. (2018) ont observé une augmentation de la RPE plus importante chez les PaSEPs par rapport aux sujets sains pendant l'effort sans qu'une différence de perte de force soit établie après 60 contractions isométriques des extenseurs du genou. Ces résultats suggèrent que la fatigabilité lors des tâches isométriques et la RPE ne sont pas corrélées. Pour autant, même si la fatigabilité est similaire dans ces trois études (Gould et al. 2018; Ng et al. 2000; Thickbroom et al. 2006), on peut noter que la RPE peut quand même augmenter plus rapidement chez les PaSEPs. Il est donc possible que les PaSEPs aient besoin de fournir un

effort supplémentaire pour répondre à une tâche de manière identique par rapport à des sujets sains, induisant une perception de l'effort potentiellement plus élevée. Des adaptations (e.g. augmentation de la commande centrale) sont probablement mises en place chez les PaSEPs lors de ces exercices sur muscle isolé, comme a pu le montrer Thickbroom et al. (2006). En effet, l'augmentation de l'amplitude de la MEP ainsi que de la durée de la période de silence étaient plus importantes chez les PaSEPs et étaient associées à la RPE. Des protocoles sollicitant une masse musculaire plus conséquente, par exemple la marche ou le vélo, pourraient rendre compte de manière plus écologique de la réalité des sollicitations de la vie quotidienne. Drebinger et al. (2020) et Savci et al. (2005) ont investigué la perception de l'effort entre des PaSEPs et sujets sains lors du test de 6 minutes de marche. Ces deux études ont rapporté des résultats similaires, c'est-à-dire, une distance plus faible pour les PaSEPs à la fin du test avec une RPE plus élevée au début et à la fin de l'exercice sans que l'augmentation de la RPE diffère entre les groupes. De plus, la RPE de fin de test était inversement corrélée à la distance réalisée pendant le test de 6 minute de marche ($r=-0,71$, $p<0,001$). Dans le même ordre d'idée, la RPE semble être modulée différemment chez les PaSEPs, même pour des exercices fonctionnels comme lors de tests de marche où il est demandé de réaliser la plus grande distance. Une perception de 14 (entre « ni léger ni dur » et « dur ») était révélée alors qu'elle était seulement de 10 (entre « très léger » et « léger ») pour les sujets sains (Drebinger et al. 2020).

Lorsque la RPE est comparée entre deux groupes de PaSEPs présentant des niveaux de fatigue différents, les résultats sont plus clairs. L'**Étude 2** a démontré une fatigabilité exacerbée associée à une RPE plus élevée au cours de l'exercice, vérifiée par une association entre ces deux facteurs au cours de l'exercice ($r=-0,51$, $p<0,05$). Cependant, pour un exercice identique, Coates et al. (2020) ne trouvaient pas de différence entre les groupes de PaSEPs fatigués et non fatigués, à la fois pour la fatigabilité et la RPE. Ces résultats suggèrent que lors d'un exercice corps entier (marche, vélo), la RPE pourrait être dépendante de la fatigabilité comme il a été suggéré en ultra marathon (Millet 2011) ou en cyclisme lors de courses contre la montre (Thomas et al. 2015). De ce constat, nous estimons que le schéma revisité de Enoka et al. (2021) ne fait pas mention d'un aspect sur lequel il nous semble important de mettre l'accent. Comme indiqué précédemment et représenté par la flèche rouge sur la figure 12, la fatigabilité (« *Objective fatigability* ») pourrait avoir la capacité d'influencer la RPE via les mécanismes d'efférences (décharges corollaires) ou d'afférences (activité inhibitrice des signaux nerveux de type III et IV) (voir section suivante). Il est donc nécessaire de continuer à investiguer les relations entre ces variables qui participent à la fatigue liée à la SEP.

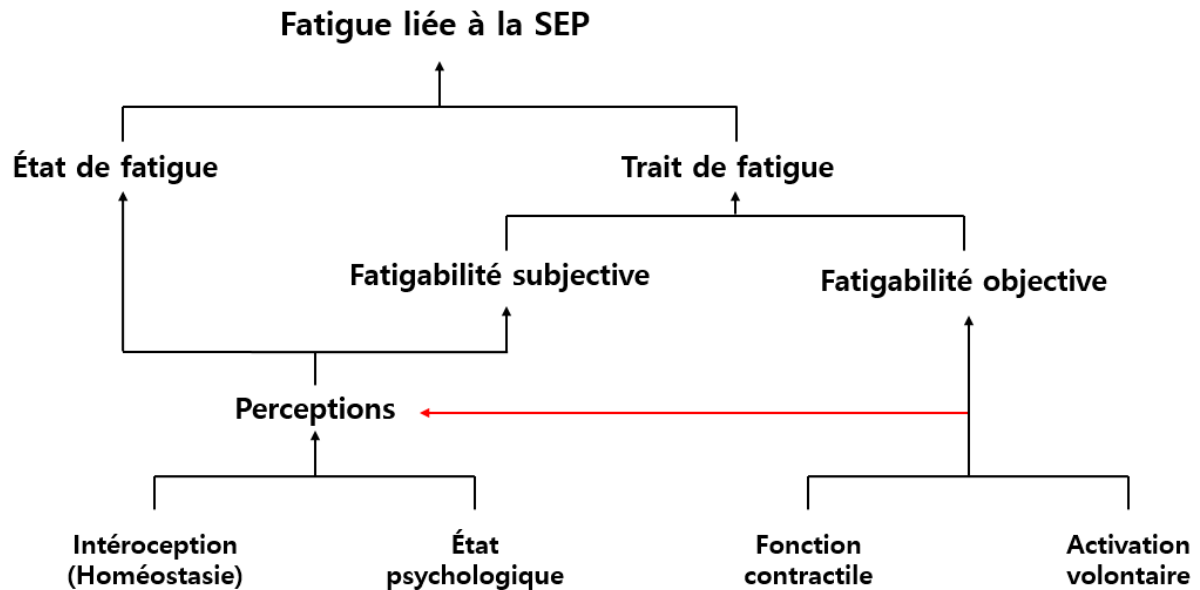


Figure 12 : Schéma des composantes de la fatigue. La fatigue liée à la SEP est modulée par le « trait de fatigue » et « l'état de fatigue ». La fatigue subjective et la fatigabilité vont moduler le trait de fatigue, défini comme une estimation de la capacité de travail. L'état de fatigue représente le niveau de fatigue à un moment précis. Adaptée de Enoka et al. (2021).

Twomey et al. (2017) ont émis l'hypothèse que le déconditionnement lié à la maladie pourrait engendrer une fatigabilité plus importante et impliquer une récupération plus longue. La répétition de ces efforts pourrait, par voie de conséquence, produire une accumulation de fatigue. Pour illustrer cela, une figure avait été présentée dans leur article et nous avons suggéré des améliorations de celle-ci. Dans la figure 13, le A) fait référence à la fatigabilité plus importante chez les patients fatigués par rapport aux patients non fatigués, qui était initialement présente dans la figure de Twomey et al. (2017) et expliqué précédemment. Le B) s'appuie sur les observations effectuées sur la RPE plus élevée chez les PaSEPs fatigués, c'est-à-dire que l'exercice devient plus dur malgré un effort demandé identique. Cette perception de l'effort augmentée n'aura pour effet que d'accroître cette sensation de fatigue générale. Enfin, le C) représente le niveau fatigue subjective plus élevée chez la majorité des PaSEPs. La fatigue ressentie plus élevée diminuera les capacités de l'individu à compléter des tâches, entretenant ce phénomène de fatigue. On a fait l'hypothèse que les patients ayant une fatigue subjective plus élevée témoigneront d'une plus grande fatigabilité avec une perception de l'effort plus élevée. C'est en ce sens que ces trois variables pourraient s'entretenir ainsi que contribuer à la fatigue liée à la SEP et diminuer la qualité de vie.

Il est nécessaire de continuer à étudier leurs relations avec des protocoles impliquant des tâches fatigantes écologiques associées à des tests fonctionnels.

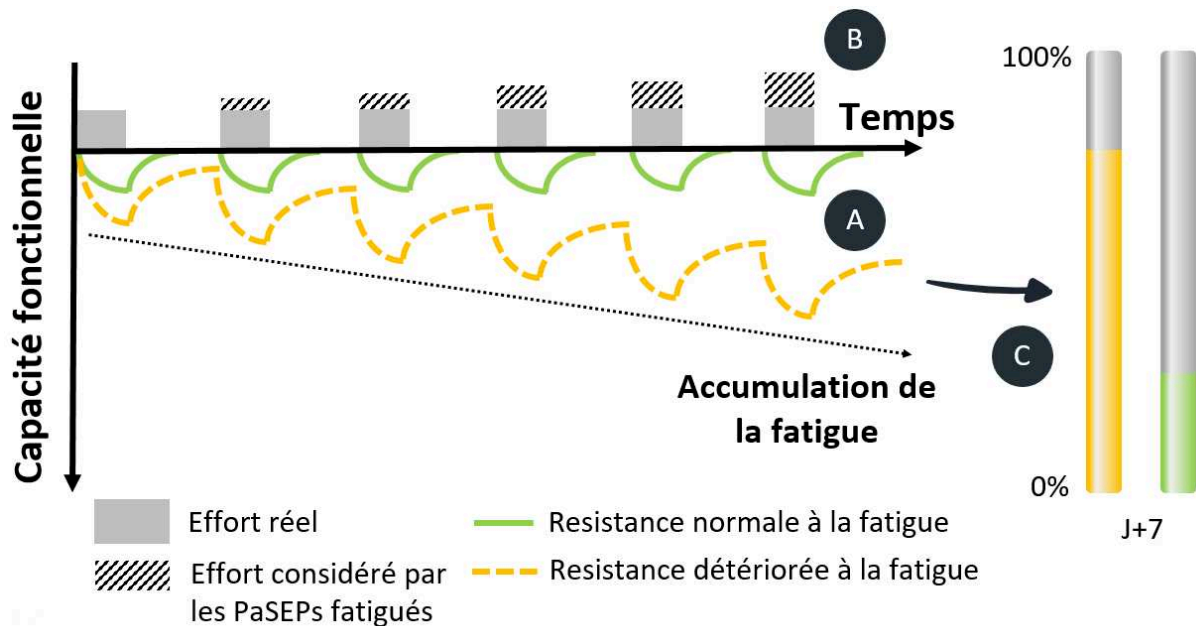


Figure 13 : Représentation des trois composantes de la fatigue liée à la SEP. A) Fatigabilité, mesurée de manière objective, B) Perception de l'effort, mesurée par mesure de la RPE lors d'un effort, C) Fatigue subjective, mesurée par des questionnaires. Adaptée de Twomey et al (2017).

1.2. Perspectives de recherches des facteurs impliqués dans la fatigue liée à la SEP

La fatigue subjective a été la première à être investiguée avec la création du FSS en 1989 (Krupp et al. 1989). L'ensemble des questionnaires mesurant la fatigue chez les PaSEPs possèdent des validations diverses (Larson 2013; Learmonth et al. 2013) et des seuils cliniques minimaux de différence pour le MFIS et le FSS établis (Rooney et al. 2019a). À ce jour, la difficulté auxquelles peuvent être confrontées les études sur la fatigue dans la SEP sont les cut-offs pour différencier les patients fatigués des patients non fatigués. En effet, en comparant les niveaux de fatigue avec quatre questionnaires différents sur une large cohorte de PaSEPs considérés fatigués et non fatigués, Flachenecker et al. (2002) ont établi que le MFIS et le FSS étaient les échelles les plus discriminantes permettant de considérer si un PaSEP était fatigué ou non avec des cut-offs de 4,6 pour le FSS et 38 pour le MFIS. Une mise à jour de ces cut-offs pourraient être envisageable pour s'assurer de la validité de ces seuils en tenant compte des différences culturelles de chaque pays par exemple ou de l'évolution de la prévalence de fatigue chez les PaSEPs. Il serait aussi intéressant d'évaluer la combinaison des cut-offs du FSS et du MFIS (comme dans l'**Étude 1** et l'**Étude 2**) lorsqu'on considère qu'un PaSEPs est fatigué ou

non, plutôt que de se baser sur l'un des deux questionnaires (Andreasen et al. 2011; Hameau et al. 2017; Romani et al. 2004). Dans l'**Étude 1**, 46 PaSEPs n'ont pas été considérés dans un des deux groupes. Dans l'**Étude 2**, c'est 13 PaSEPs qui n'ont pas été considérés. Ceci représente un taux d'exclusion de 24% et 31%, respectivement. Nous estimons que cela n'est pas négligeable et la combinaison des cut-offs à du MFIS et du FSS serait possiblement plus juste et appropriée. En effet, leur utilisation concomitante prendrait tout son sens étant donné que le FSS est le questionnaire le plus utilisé et que le MFIS est le questionnaire conseillé par le Conseil de la SEP.

La perception de l'effort est un phénomène complexe qui a été expliqué de manière différente en fonction des auteurs. En effet, il a été postulé que la RPE serait purement liée à un phénomène de décharges corollaires (« *corollary discharge* »), c'est-à-dire une copie de la commande émanant des systèmes impliqués dans le mouvement envoyée au cortex sensitif qui va influencer la perception de l'effort (de Morree et Marcora 2015). Cependant, un autre courant de pensée explique que la RPE est modifiée par l'ensemble des afférences (ou « *feedback* ») provenant des muscles et autres organes (de Morree et Marcora 2015). Ces deux visions continuent à animer les débats bien que récemment, ces deux concepts aient été groupés sous le concept de « tolérance sensorielle limite » (« *Sensory tolerance limit* ») (Hureau et al. 2018) et considéré dans le « modèle de la chasse d'eau » (« *Flush model* ») (Millet 2011). Dans les études sur la SEP, les avis divergent. Étant donné que la SEP est une maladie neurologique, certaines études ont privilégié l'explication des décharges corollaires compte tenu de l'activation défectueuse chez les PaSEPs. Les dysfonctions au niveau des ganglions de la base ont été rapportés chez les PaSEPs fatigués (Roelcke et al. 1997) et pourraient être corrélées au niveau de fatigue (Calabrese et al. 2010; Finke et al. 2015). Chaudhuri et Behan (2000) ont émis l'hypothèse que les lésions au niveau du cerveau et notamment celles des zones pré-motrices impliquées dans les ganglions de la base, pourraient influencer le niveau de perception de l'effort à l'exercice. De plus, une activation plus importante des aires motrices a été observée chez les PaSEPs lors d'exercices au niveau de la main à l'aide de l'IRM fonctionnelle (Rocca et al. 2003; White et al. 2009) et cette activation serait exacerbée chez les PaSEPs fatigués (Filippi et al. 2002; Rocca et al. 2009). Si l'activation corticale est plus importante, le signal renvoyé par le cerveau au cortex sensitif serait aussi plus conséquent, ce qui pourrait induire une augmentation de la RPE. Que ce soit au niveau des aires motrices ou pré-motrices, les lésions induites par la maladie imposent aux patients des mécanismes d'adaptations qui se

traduisent par une « réorganisation corticale » et impliquent une perception de l'effort disproportionnée.

Néanmoins, il est possible que les afférences jouent également un rôle lors de l'effort. L'une des hypothèses les plus probables est que les PaSEPs, de par leur déconditionnement, pourraient avoir une accumulation de métabolites plus rapide lors d'un exercice mené jusqu'à épuisement. Cette accumulation de métabolites a la capacité de modifier les propriétés psychochimiques et de stimuler les afférences III et IV (Coudreuse et al. 2004). De par ces stimulations, les afférences III et IV pourraient augmenter la RPE (Amann et al. 2011).

Le caractère limitant de ces études est que l'investigation s'est déroulée seulement sur les membres supérieurs lors d'exercices non fatigants ou bien même sans exercice. En effet, l'utilisation de l'IRM impose que le patient soit allongé sur le dos, ce qui complique la mise en place d'exercice. Cependant, de récentes études ont pu montrer que l'utilisation d'ergomètres au sein de l'IRM était possible pour réaliser des protocoles de fatigue sur la cuisse (Sundberg et al. 2019) ou sur le mollet (Bakermans et al. 2020). Une des limites de l'**Étude 2** est le manque d'investigation de ces phénomènes d'activation/compensation lors d'une tâche de pédalage et qui pourrait donner des indications sur la RPE en conditions écologiques. Il serait possible d'envisager un effort semblable à l'**Étude 2** en utilisant des techniques d'investigation tels que l'électroencéphalogramme ou l'imagerie spectroscopique proche infrarouge. Cela permettrait potentiellement de distinguer des activations pendant l'exercice entre les PaSEPs fatigués et non fatigués. De plus, pour examiner l'influence des afférences périphériques sur la RPE, il serait intéressant de pouvoir utiliser des techniques d'injection avec les PaSEPs permettant de bloquer le signal afférent (e.g. solution de fentanyl) ou d'exacerber les afférences III et IV (e.g. solution hypertonique) afin de comprendre l'influence des afférences dans la RPE chez les PaSEPs lors d'un exercice de pédalage par exemple. À l'aide de ce type d'expériences, l'origine de l'augmentation de la RPE chez les PaSEPs fatigués pourrait être mieux identifiable.

Bien que reconnue par de nombreux professionnels de santé, la fatigabilité chez les PaSEPs a été plus largement étudiée ces dernières années. Des revues ont pu faire le bilan de ces études et signaler les limites de la littérature actuelle concernant la fatigabilité chez les PaSEPs (Severijns et al. 2017; Zijdwind et al. 2016). Premièrement, elles ont noté une disparité dans le choix des muscles investigués (Severijns et al. 2017; Zijdwind et al. 2016). En effet, il est apparu que les études se sont majoritairement focalisées sur les membres supérieurs et notamment les muscles de la main (17/23) (Severijns et al. 2017). Sur le plan clinique, la fatigue

musculaire est le plus souvent décrite par les patients au niveau des membres inférieurs et ce sont ces groupes musculaires qui impactent le plus la qualité de vie, notamment la capacité à marcher. De plus, la fonction neuromusculaire des membres inférieurs est affectée plus précocement dans la progression de la maladie (Schwid et al. 1999). Par conséquent, il est justifié de se concentrer davantage sur les muscles des membres inférieurs et des groupes musculaires plus importants (Severijns et al. 2017). Deuxièmement, la plupart des protocoles fatigants étaient réalisés en condition isométrique (30/38) (Severijns et al. 2017). Le régime de contraction isométrique possède le désavantage de produire une fatigue musculaire importante qui ne reflète pas la réelle fatigabilité. De plus, cela reste un mode de contraction faiblement utilisé dans la vie quotidienne. Taul-Madsen et al. (2020) ont montré que la condition concentrique était plus représentative des tests de marche et de la perception de la fatigue par rapport à la condition isométrique. On pourrait même spéculer que les prochaines études devraient se rapprocher de conditions plus écologiques comme la marche ou le vélo pour une activité qui représente au mieux les activités auxquelles les patients peuvent être confrontés dans leur vie quotidienne. Troisièmement, les techniques d'investigation des paramètres neurophysiologiques se résument à l'utilisation de la TMS et de la stimulation électrique nerveuse combinée à l'EMG (Ellison et al. 2021; Severijns et al. 2017). Par exemple, la MEP fournit une indication sur l'excitabilité cortico-spinale sans pour autant caractériser l'origine de celle-ci. Cependant, il existe des techniques telles que la stimulation électrique cervico-médullaire (Brownstein et al. 2021a; Martin et al. 2006) ou thoracique (Martin et al. 2008a) qui permettraient de distinguer plus justement les spécificités de l'excitabilité spinale. L'inconvénient de ces techniques est l'inconfort et la douleur qu'elles peuvent engendrer avec potentiellement une perturbation des mesures. Dans une étude annexe à ma thèse (Brownstein et al. 2020), nous avons développé une méthode visant à investiguer l'excitabilité motoneuronale via la stimulation lombaire, qui possède l'avantage d'être moins inconfortable. Cependant sa validité reste à confirmer par rapport aux techniques citées précédemment.

Par ailleurs, le nombre d'études s'étant intéressées aux perturbations périphériques en lien avec l'exercice est plutôt réduit et se limite aux analyses de spectroscopie par résonance magnétique investiguant différents métabolites (H^+ , Pi, ADP) (Kent-Braun et al. 1994; Sharma et al. 1995) ou de la secousse musculaire (Andreasen et al. 2011; Sharma et al. 1995; Sheean et al. 1997; Steens et al. 2012). Cependant, la secousse musculaire est influencée par de nombreux paramètres et reste un indicateur peu fiable de la fatigabilité périphérique (Millet et al. 2011). Pour avoir des informations supplémentaires sur ces perturbations, il serait intéressant d'utiliser

des trains de stimulations pour examiner la fatigue basse et haute fréquence. Cela peut se traduire par deux doublets au niveau du nerf fémoral ou des trains de stimulations appliqués directement sur le muscle (Millet et al. 2011). Cette technique aurait l'avantage d'identifier plus précisément les origines de la fatigabilité périphérique (Jones 1996).

1.3. Effets de l'activité physique sur la fatigue liée à la SEP

L'activité physique est reconnue depuis plusieurs années comme étant l'outil le plus efficace pour lutter contre la fatigue (Taul-Madsen et al. 2021). De nombreuses capacités sont améliorées comme la capacité cardiorespiratoire, la force musculaire, l'équilibre ou encore la RPE (Langeskov-Christensen et al. 2017; Langeskov-Christensen et al. 2021). Cette dernière, plutôt négligée dans les études d'entraînement, est à prendre en compte car son influence sur la fatigue liée à la SEP est considérable. À notre connaissance, seules deux études ont mesuré les effets d'un entraînement sur la RPE chez les PaSEPs (Gervasoni et al. 2014; McCullagh et al. 2008). Dans ces deux études, une diminution de la RPE pour une intensité donnée a été reportée à l'issue d'un entraînement aérobic réalisé sur tapis (Gervasoni et al. 2014) ou combiné (McCullagh et al. 2008) chez les PaSEPs.

Dans l'**Étude 3**, nous avons pu observer que l'entraînement individualisé a produit une diminution de la RPE plus importante que l'entraînement classique lors de la réalisation d'un exercice de pédalage à une intensité identique. Ce résultat est très intéressant car l'entraînement peut avoir la capacité de modifier la RPE chez les PaSEPs, et d'autant plus lorsque cela est individualisé. Si on transpose cela de manière empirique, cela peut suggérer que les contraintes des activités de la vie quotidienne (e.g. faire le ménage, chercher ses enfants à l'école, faire les courses etc...) seront perçues comme plus accessibles et les PaSEPs pourront se permettre de faire un peu plus d'activités dans la même journée. Selon le concept de la tolérance sensorielle limite, la perception de l'effort est la somme des afférences provenant des muscles, organes ainsi que des décharges corollaires (Hureau et al. 2018). Or, si cette perception est moindre pour un effort identique, cela pourrait suggérer que les adaptations induites par l'entraînement ont permis de i) diminuer la quantité de signal afférent en provenance du corps humain et/ou ii) de diminuer les décharges corollaires. Dans les deux cas, cela sous-entend que l'exercice est moins sollicitant pour l'organisme lors de la réalisation d'une même tâche. Si la quantité de signal afférent est diminuée, cela implique que l'accumulation de métabolites et autres modifications au sein du muscle ont été réduites. Si les décharges corollaires sont diminuées, cela suggère une quantité de signal efférent diminuée pour une tâche similaire (Amann et al.

2011; Marcora 2009). Cependant, nous n'avons pas montré d'amélioration de la fatigabilité, mesurée par la perte de force au cours d'un exercice de pédalage, que ce soit après l'entraînement individualisé ou classique. Notre investigation lors de l'**Étude 3** aurait pu être plus spécifique pour découvrir les potentiels mécanismes explicatifs d'une modification de la fatigabilité. Comme mentionné précédemment dans la partie « 1.2. Perspectives de recherches des facteurs impliqués dans la fatigue liée à la SEP », l'utilisation de la stimulation haute/basse fréquence aurait pu rendre compte avec plus de précisions des perturbations du couplage excitation-contraction. De plus, la mesure de l'activité du cerveau lors de la tâche de pédalage avec l'électroencéphalogramme, par exemple, aurait pu faire émerger la différence de stratégie d'activation pour une intensité identique.

Bien que la fatigabilité n'ait pas été améliorée dans les deux groupes, nous avons pu montrer que l'entraînement individualisé a induit une amélioration plus importante de la P_{max} et de la VO_{2max} par rapport au groupe classique. La force maximale isométrique de chaque membre inférieur quant à elle, a aussi été améliorée mais de manière identique dans les deux groupes. L'amélioration de ces capacités ont fréquemment été observées après des entraînements menés soit en aérobie, en forme continue (Bjarnadottir et al. 2007; Newman et al. 2007) ou par intervalles (Zaenker et al. 2018), en résistance (Dalgas et al. 2008; Dalgas et al. 2009; DeBolt et McCubbin 2004), ou en entraînement combiné (Kerling et al. 2015; Learmonth et al. 2012). Les améliorations supérieures concomitantes de la VO_{2max} et de la P_{max} pourraient lutter contre la dépense énergétique inefficace contre les PaSEPs (Rooney et al. 2019b). Ces améliorations pourraient conduire à utiliser un pourcentage moindre de la capacité maximale aérobie pour réaliser des exercices sous-maximaux. Récemment, il a été reporté chez des PaSEPs une corrélation inversée entre le coût énergétique à la marche et la VO_{2max} ainsi que la P_{max} , c'est-à-dire que plus les capacités cardio-respiratoires et de puissance des membres inférieurs sont élevées, plus le coût énergétique à la marche est faible (Jeng et al. 2018). Le coût énergétique à la marche est un élément essentiel à prendre en compte, étant donné que celui-ci est supérieur chez les PaSEPs (Sandroff et al. 2014). En d'autres termes, les PaSEPs dépensent plus d'énergie pour une vitesse de marche donnée, et cela peut aussi être associé à la fatigue (Rooney et al. 2022). Cette dépense énergétique plus élevée pour les activités de la vie quotidienne pourrait augmenter la fatigue subjective et contribuer à la fatigue liée à la SEP (Langeskov-Christensen et al. 2017).

Si les capacités cardio-respiratoires et de puissance des membres inférieurs sont meilleures avec l'entraînement individualisé, les PaSEPs pourront réaliser les tâches de la vie

quotidienne à un pourcentage plus faible de leur capacité maximale aérobie et donc potentiellement repousser l'atteinte du seuil critique de fatigue (Figure 14). De ce fait, la contribution à la fatigue liée à la SEP pourrait être diminuée. De plus, certaines études d'entraînement à la marche ont pu montrer des modifications des paramètres biomécaniques chez les PaSEPs (Geddes et al. 2009; Wonneberger et Schmidt 2015). On peut légitimement se demander si la meilleure efficacité biomécanique à la marche pourrait aussi favoriser le coût énergétique de la locomotion des PaSEPs.

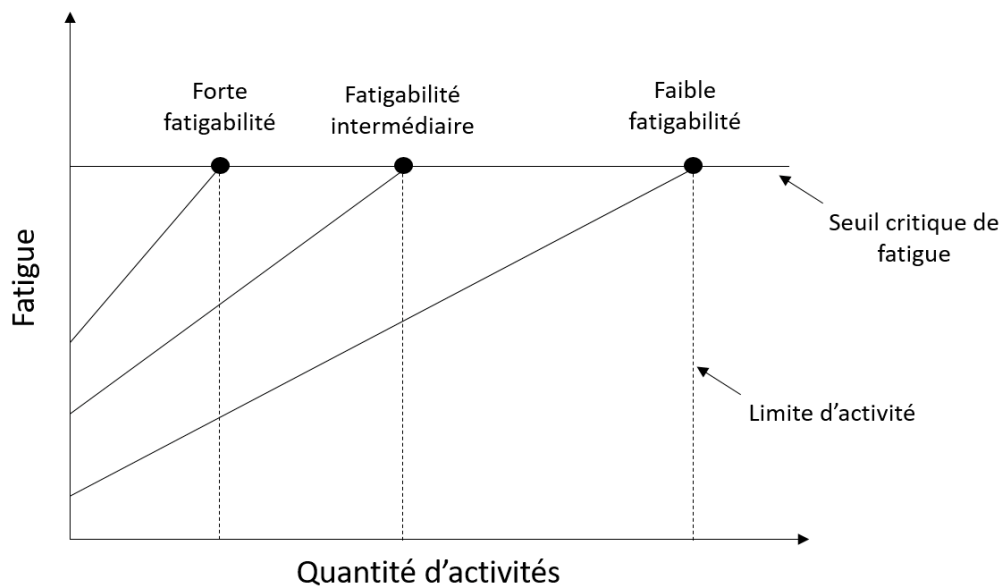


Figure 14 : Seuil de fatigabilité. Chaque patient a un seuil critique de fatigue qui lui est propre et qui sera dépendant de la quantité d'activités effectuée. Adaptée de Eldadah et al (2010).

Ces résultats mettent en évidence les perspectives de test à réaliser avec les PaSEPs que l'on aurait pu incorporer dans l'**Étude 3**. L'utilisation d'un test fonctionnel incluant de la marche (test de 6 minutes de marche) combiné à une mesure de la VO_2 constitue une future piste d'exploration pour rendre compte des améliorations sur le plan fonctionnel. De plus, lors du test de fatigabilité, deux paliers (0,6 W/kg de poids de corps et 0,9 W/kg de poids de corps) étaient réalisés suivi d'un test d'effort incrémental jusqu'à épuisement. Par conséquent, nous avons seulement pu mesurer la fatigabilité en conditions sous-maximales et non jusqu'à épuisement, pour limiter le nombre de visite au PaSEPs. Il aurait été intéressant d'observer si les PaSEPs avaient eu la capacité à effectuer davantage de paliers et comment la force aurait évolué tout au long des paliers.

2. Fatigue, qualité de vie, dépression et handicap

2.1. La dimension complexe de la fatigue dans la santé des PaSEPs

La fatigue est la manifestation clinique la plus prépondérante et la plus invalidante chez les PaSEPs (Oliva Ramirez et al. 2021). L'étiologie de la fatigue proposée par Kluger et al. (2013), Enoka et Duchateau (2016) ou encore Enoka et al. (2021) ont pour point commun de dissocier la fatigabilité à la fatigue subjective. Parmi la fatigue subjective, divers symptômes sont reconnus comme étant de potentiels facteurs favorisant celle-ci. Lorsqu'on étudie les liens entre la fatigue et ses déterminants, le handicap, la qualité de vie et la dépression sont des paramètres fréquemment retrouvés (Karatepe et al. 2011; Schmidt et Jöstingmeyer 2019). Conformément à ces résultats, nous avons pu vérifier ces liens dans les études de cette thèse (**Étude 1 et 2**). Lors de l'**Étude 1**, parmi les variables étudiées, le handicap, représenté par le score EDSS, était la variable explicative la plus importante de la fatigue subjective, exprimée par le FSS ou le MFIS. De plus, les patients fatigués avaient un niveau de handicap plus élevé que les patients non fatigués ($3,9 \pm 2,3$ vs $1,5 \pm 1,6$, respectivement). En ce qui concerne l'**Étude 2**, des résultats similaires ont été trouvés, c'est à dire un niveau d'handicap supérieur ($2,0 \pm 0,8$ vs $0,6 \pm 1,3$) et de dépression ($16,9 \pm 10,1$ vs $8,1 \pm 5,8$) dans le groupe fatigué par rapport au groupe non fatigué. La qualité de vie (mentale et physique) était quant à elle inférieure chez les PaSEPs fatigués par rapport aux PaSEPs non fatigués et corrélée avec le MFIS et le FSS. De plus, d'un point de vue subjectif, les composantes de la qualité de vie mentale et physique étaient identifiées comme l'une des variables explicatives de la sévérité de la fatigue.

Ces résultats permettent de comprendre que ces variables se distinguent et s'additionnent dans l'explication de la fatigue. En premier lieu, la qualité de vie est la variable la plus importante parmi celles précédemment citées. C'est l'indicateur qui révèle le plus fidèlement l'impact de la maladie sur le bien-être général des PaSEPs (Amato et al. 2001). Bien que le handicap soit un facteur majeur de la SEP, la fatigue a une répercussion considérable sur la qualité de vie. En effet, la fatigue est l'un des paramètres psychosociaux qui apparaît, avec la dépression, comme ayant le plus d'impact dans la qualité de vie des PaSEPs (Amato et al. 2001; Hemmett et al. 2004; Karatepe et al. 2011) avec de forts niveaux de corrélations (Schmidt et Jöstingmeyer 2019). Le caractère invalidant de la fatigue pourrait réduire l'ensemble des activités possibles qu'elles soient sociales, professionnelles ou physiques. De ce fait, les PaSEPs seraient contraints d'adopter des stratégies d'évitement de la fatigue, les privant d'interactions et ou limitant la diversité de leurs activités dans leur quotidien.

En deuxième lieu, le lien entre fatigue subjective et handicap est plus controversé. Bien que le niveau de fatigue et le handicap soient corrélés (Marchesi et al. 2020; Pittion-Vouyovitch et al. 2006) ou non (Nagaraj et al. 2013; Valet et al. 2017; Vercoulen et al. 1996), il a été observé que la fatigue se développe en parallèle avec l'évolution des processus pathologiques de la maladie, si bien qu'une fatigue plus élevée est associée à la progression du handicap au cours du temps (Cavallari et al. 2016; Marrie et al. 2005). Cependant, les corrélations qui pouvaient exister entre ces deux paramètres s'annulaient lorsque les co-variables étaient ajustées (Bakshi et al. 2000; Šabanagić-Hajrić et al. 2015). Plus précisément, si l'on considère certains mécanismes qui affectent la fatigue, comme la dépression, l'association entre la fatigue et le handicap semble modifiée, ce qui démontre le faible effet du handicap sur la fatigue liée à la SEP (Šabanagić-Hajrić et al. 2015; Tellez et al. 2005).

En troisième lieu, comme évoqué précédemment, la dépression est l'une des variables à considérer dans l'interprétation de la fatigue subjective. Dans la majorité des études, on retrouve des corrélations significatives, modérées à élevées (rho de 0,56 à 0,74) (Bakshi et al. 2000; Pittion-Vouyovitch et al. 2006; Šabanagić-Hajrić et al. 2015; Valet et al. 2017), et qui restent associées même après que la corrélation ait été ajustée avec le handicap (Bakshi et al. 2000; Tellez et al. 2005). De façon intéressante, il a été démontré que la prise d'un traitement pour la dépression pouvait agir sur le niveau de fatigue subjective en agissant sur l'humeur plus que sur les symptômes neuro-végétatifs (Mohr et al. 2003). D'un point de vue physiopathologique, il semblerait que la fatigue et la dépression aient des mécanismes communs. Dans ce manuscrit de thèse, nous avons mentionné l'existence d'une hyperactivité de l'axe HHS due au niveau élevé des cytokines pro-inflammatoires comme élément explicatif de la fatigue (voir 2.1. Fatigue liée à la SEP). Cette hyperactivité serait aussi responsable du symptôme de dépression (Bol et al. 2009). De plus, une altération de l'activité de la sérotonine ainsi que de la dopamine a été relevée dans ces deux symptômes chez les PaSEPs (Tarasiuk et al. 2021). Les modifications anatomiques du cerveau liées à la maladie seraient aussi mis en cause pour ces deux symptômes, et notamment les zones liées au processus de récompense (Tarasiuk et al. 2021).

Les variables en lien avec la fatigue décrite précédemment peuvent aussi agir entre elles. Il a été montré que la dépression était le prédicteur le plus important de la qualité de vie, suivi du handicap et de la fatigue (Amato et al. 2001; Karatepe et al. 2011). Le handicap impacte évidemment la qualité de vie, notamment du fait d'une mobilité amoindrie (Amato et al. 2001; Karatepe et al. 2011; Schmidt et Jöstingmeyer 2019). Il est intéressant de noter que le handicap n'est pas systématiquement lié à la qualité de vie chez les PaSEPs présentant un handicap élevé (score EDSS supérieur à 5), due à la perception différente des déficits moteurs ou de coordination (Schmidt et Jöstingmeyer 2019). En revanche, il est admis que le handicap est associé aux symptômes dépressifs (Binzer et al. 2019; Lynch et al. 2001). Cela s'expliquerait par la perception du handicap, les comportements déviants qui favorisent l'aggravation de l'état physique (tabac, non prise des médicaments) ainsi que les lésions cérébrales (Wood et al. 2013).

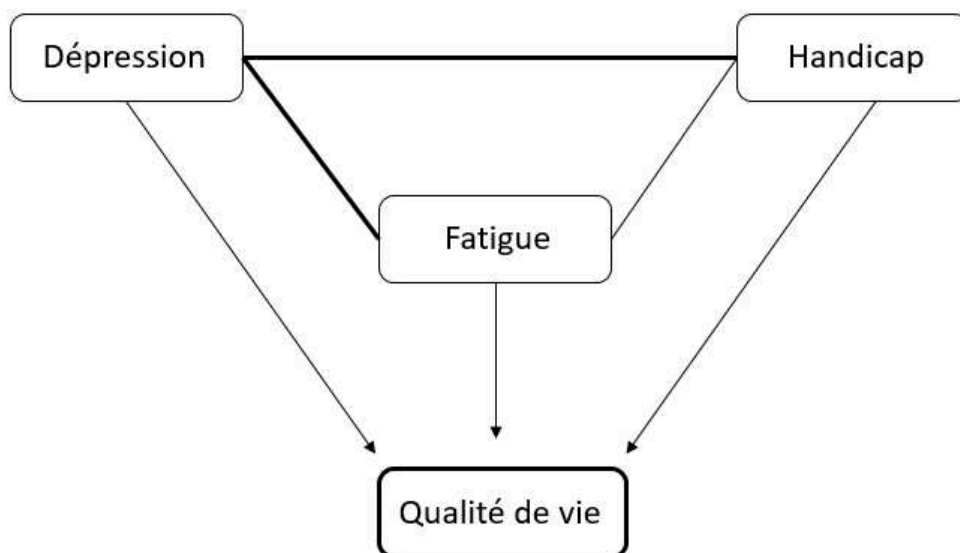


Figure 15 : Liens entre la fatigue, la dépression, le handicap et la qualité de vie. Les traits épais indiquent un lien fort entre les variables, les traits fins indiquent un lien faible.

Finalement, l'influence de ces variables sur la fatigue est plutôt complexe car elles interagissent aussi entre elles. La fatigue et la dépression semblent associées alors que le handicap est plutôt lié à la dépression qu'à la fatigue. Néanmoins, l'ensemble de ces données vont *in fine* impacter la qualité de vie (Figure 15). Une des limites de nos **Études 1 et 2** est le nombre de patients. Les futures études devront envisager de mesurer la fatigue, la dépression, le handicap ainsi que la qualité de vie avec un panel de patients plus important afin de déterminer comment ces variables impactent la perception générale des PaSEPs dans leur vie quotidienne.

2.2. L'activité physique comme médicament de la fatigue et de ses composantes

Bien que l'activité physique ait démontré son efficacité pour développer les capacités dites « objectives », c'est-à-dire les qualités cardio-respiratoires, neuromusculaires, fonctionnelles *etc.*, les composantes subjectives tel que la fatigue, la dépression, les capacités cognitives peuvent être améliorées aussi, à l'issue d'un programme d'entraînement (Latimer-Cheung et al. 2013b; Motl et al. 2017). L'utilisation de différents types d'entraînements (aérobie, résistance ou combiné) a conduit à l'élaboration de méta-analyse sur de nombreux symptômes liés à la SEP. L'exercice est apparu comme bénéfique pour la fatigue (Heine et al. 2015), la dépression (Dalgas et al. 2015), la qualité de vie (Motl et Gosney 2008) et possiblement le handicap (Dalgas et al. 2019) chez les PaSEPs.

Lors de l'**Étude 3**, nous avons montré que l'entraînement individualisé permettait d'induire une diminution des symptômes dépressifs plus importante par rapport à l'entraînement classique. Cependant, la qualité de vie et la fatigue ont été améliorées de manière similaire pour les deux types d'entraînement. Nos résultats confirment à nouveau que l'activité physique est efficace pour améliorer différentes composantes liées à la fatigue et permettent l'amélioration de la qualité de vie. Contrairement à l'hypothèse que nous avons émise, c'est-à-dire une amélioration supérieure de la fatigue et de la qualité de vie pour les PaSEPs ayant un haut niveau de fatigue avec l'entraînement individualisé, seule la dépression s'est démarquée entre les deux interventions. Compte tenu des liens que peuvent entretenir ces variables et de nos résultats, il apparaît pertinent de questionner l'effet simultané et multiple de l'exercice sur la fatigue, la dépression, la qualité de vie et le handicap.

Les différents types d'entraînement ont pu induire des effets hétérogènes pour ces variables. L'entraînement combiné, aérobie ou en résistance peut produire une diminution de la fatigue en dépit du fait que la dépression, la qualité de vie et le handicap ne soient pas affectés (Hayes et al. 2011; Romberg et al. 2005; Sabapathy et al. 2011a). Cependant, un programme de renforcement ou aérobie peut produire des adaptations concomitantes de la fatigue et de la composante physique/totale de la qualité de vie (Dodd et al. 2011; Kerling et al. 2015; Petajan et al. 1996). L'exercice peut aussi agir positivement sur la dépression conjointement avec la fatigue et la qualité de vie (Cakt et al. 2010) mais cela n'est pas systématique (Dalgas et al. 2010a). Enfin, la qualité de vie peut être améliorée sans que la fatigue ne soit modifiée (Bansi et al. 2013b; Schulz et al. 2004). On peut donc comprendre par ces résultats que la fatigue peut

être améliorée par l'exercice sans que les autres variables associées à celle-ci soient modifiées et inversement. Cependant, la difficulté de ces analyses réside dans le fait que les questionnaires employés pour mesurer chaque composante ne sont pas identiques, hormis l'EDSS. De plus, l'amélioration conjointe de ces variables à l'issue d'un programme d'entraînement reste à explorer avec une plus grande rigueur méthodologique, tout comme les mécanismes explicatifs des bénéfices observés. En effet, il a été démontré que l'augmentation d'agents neurotrophiques (e.g. BDNF) pourrait avoir une influence sur la dépression (Brosse et al. 2002) et la fatigue (Langeskov-Christensen et al. 2017). Néanmoins la contribution de ces adaptations physiologiques sur plusieurs symptômes reste à déterminer.

L'évaluation des paramètres psychologiques lors d'un programme d'entraînement paraît essentielle dans la maladie. Dans l'**Étude 3**, nous avons mis en place un système de mesure de la fatigue à 4 et 8 semaines de l'entraînement. Grâce à cela, nous avons pu ajuster la charge d'entraînement en fonction de l'évolution du score de fatigue (si augmentation du FSS, on réduit l'intensité, si diminution du FSS, on augmente l'intensité). De plus, il était demandé aux PaSEPs de nous indiquer leur niveau de fatigue au début et à la fin de la séance à l'aide du ROF (« *Rating of Fatigue Scale* ») (Brownstein et al. 2021b). Par ce procédé, nous pouvions ajuster la séance qui était prévue en fonction du niveau de fatigue annoncé. Cette approche d'évaluation régulière issue de l'entraînement sportif (Halson 2014) aurait tout son intérêt pour comprendre comment le PaSEP tolère le programme mis en place et pour procéder à des évolutions par rapport à ce qui avait été planifié initialement. Pour faciliter cette collecte de données subjectives, il est actuellement d'usage de recourir à des applications sur smartphone, tablette où les athlètes vont renseigner leurs perceptions de l'intensité de la séance ou de la compétition par exemple (Morin et al. 2016). Il pourrait être envisagé qu'un tel procédé soit mis en place avec les PaSEPs lors d'un programme d'entraînement pour surveiller quotidiennement les paramètres liés aux sessions réalisées (intensité des séances, récupération entre les séances, douleurs engendrées *etc.*), ainsi que des paramètres évalués de manière hebdomadaire (fatigue, sommeil, humeur, stress). Si des paramètres évoluaient trop rapidement, il serait possible de réguler cela par une adaptation de l'entraînement et par des entretiens avec les PaSEPs pour comprendre s'il existe des difficultés en lien avec le programme et/ou dans leur vie privée. Si l'adhérence des PaSEPs pour ce mode de recueil de données était satisfaisante, il apparaîtrait intéressant d'évaluer les paramètres de fatigue, dépression, qualité de vie et autres symptômes à l'issue d'une poussée ou lors de la prise d'un nouveau traitement de manière longitudinale. Ces perceptions, ainsi que les fluctuations de celles-ci, pourraient être analysées avec une

précision plus importante que d'avoir simplement quelques mesures entre les pré-tests et les post-tests comme on peut l'observer dans la littérature (Collett et al. 2011; McCullagh et al. 2008; Petajan et al. 1996). Enfin, la praticité de l'utilisation d'application sur des plateformes portables permet d'épargner des déplacements de PaSEPs au sein du laboratoire ou de la clinique, ce qui représente un avantage économique, écologique et temporel à la fois pour l'équipe de recherche/médicale et pour le PaSEP.

3. Applications cliniques

3.1. La fatigue placée au centre de la SEP

Dans ce manuscrit, nous avons discuté de la problématique de la fatigue chez les PaSEPs. À ce jour, c'est le symptôme le plus représenté dans cette pathologie (Oliva Ramirez et al. 2021). La prise en charge médicamenteuse de la fatigue est plutôt inefficace et même si l'activité physique apparaît bénéfique, elle n'est un recours que trop peu utilisé par les PaSEPs. Si cette prise en charge paraît compliquée, c'est aussi en partie dû à un problème d'évaluation de la fatigue. En effet, elle reste sous utilisée dans le milieu clinique. Dans la base de données EDMUS, la base de données européenne des PaSEPs qui recense l'ensemble des paramètres cliniques tels que les poussées, l'atteinte pyramidale, cérébelleuse, *etc.*, on ne trouve qu'un item dédié à la fatigue avec une simple case à cocher pour signaler si le patient est fatigué ou non. Au vu des nombreuses recherches et de l'importance de la fatigue, il serait pertinent d'ajouter une évaluation plus précise de ce symptôme. Pour cela, des questionnaires courts et validés existent comme le FSS qui ne comporte que 9 items (Krupp et al. 1989) ou encore le MFIS en version 5 items (D'Souza 2016). Cela peut être proposé lors des consultations avec le neurologue ou bien envoyé par courrier avec la convocation pour ces visites. Bien que la fatigue soit variable, l'obtention de données chiffrées pourrait aboutir à un suivi de ce symptôme, et établir des protocoles en cas de scores supérieurs à un seuil établi, comme par exemple ceux de Flachenecker et al. (2002). Ces protocoles aboutiraient à des programmes d'activité physique encadrés par l'hôpital via le service de médecine physique et réadaptation ou des séances spécifiques prescrites chez un kinésithérapeute. Dans l'hypothèse de la mise en place d'un projet comme celui-ci, une amélioration de la fatigue pourrait être espérée et l'utilité de ce protocole proposé aux PaSEPs pourrait être facilement vérifié. La faisabilité de ce projet est discutable mais il nous paraît nécessaire que la fatigue soit une considération essentielle dans la prise en charge de la SEP.

3.2. Activité physique et SEP : peut-on faire mieux ?

L'activité physique est devenue un outil incontournable pour lutter contre la fatigue. Partant du constat que la population des PaSEPs est trop inactive (LaRocca 2011) et que les traitements pharmacologiques sont inefficaces, l'activité physique, longtemps décriée car décrite comme un facteur favorisant la fatigue et les poussées, a été reconsidérée. Les nombreuses preuves fournies par les études ont suggéré que l'activité physique pouvait être à la fois sans risques et efficace pour améliorer la fatigue, la qualité de vie ainsi que de nombreuses capacités physiologiques (cardio-respiratoire, musculaires, *etc.*) (Latimer-Cheung et al. 2013b). Les premières études proposant des recommandations en matière d'activité physique pour les PaSEPs sont celles de Petajan et White (1999), Dalgas et al. (2008) et de l'*American College of Sports Medicine* (ACSM) (Myers et al. 2002). Petajan et White (1999) ont recommandé 3 sessions d'entraînement aérobie, de 20 à 30 minutes à 65% de la VO_{2max} . Pour le renforcement musculaire, 1 à 2 sessions de 3 séries de 10 à 12 répétitions peuvent être réalisées. Selon Dalgas et al. (2008), 2 à 3 séances par semaine à hauteur de 10-40 minutes à une intensité modérée pour les entraînements en endurance et 2 à 3 séances de renforcement musculaire avec 8 à 15 répétitions sur 1 à 4 séries à une intensité modérée ont été suggérées. En ce qui concerne l'ACSM, 3 sessions d'entraînement aérobie de 30 minutes à une intensité modérée sont préconisées. Le renforcement musculaire était aussi conseillé sans que les intensités et les fréquences ne soient mentionnées. Le manque de clarté et de rigueur scientifique de ces deux études a poussé l'équipe de Latimer-Cheung et al. (2013a) à développer des recommandations basées sur une revue systématique des effets de l'exercice sur la fatigue, la qualité de vie, la mobilité et la forme physique chez les PaSEPs. C'est à ce jour les recommandations officielles utilisées par la *Canadian Society for Exercise Physiology*. Les lignes directrices établies par Latimer-Cheung et al. (2013a) recommandent 2 séances pour chaque type d'entraînement (aérobie et renforcement musculaire) à une intensité modérée (5-6 sur une échelle de 10 pour l'aérobie, 10-15 répétitions pour la musculation). La durée de séance doit quant à elle progressivement augmenter pour obtenir 30 minutes d'activités aérobie et 2 séries de 10-15 répétitions sur chaque exercice pour le renforcement musculaire.

L'application de ces recommandations est mise en place par le corps médical et préconisée par les instances. L'efficacité de ces directives n'est plus à démontrer et restent suffisantes pour procurer des bénéfices aux PaSEPs (Coote et al. 2017; Mayo et al. 2020; Motl et Pilutti 2012). Cependant, l'avancée des recherches dans l'entraînement peuvent amener à adapter ces recommandations. En effet, des études ont pu montrer que l'utilisation de

l'entraînement par intervalles de haute intensité (i.e. *High Intensity Interval Training, HIIT*) pouvaient produire des résultats équivalents ou supérieurs en termes de capacités physiques par rapport aux recommandations (Campbell et al. 2018). De plus, la diversité des symptômes ainsi que les effets hétérogènes de l'activité physique sur les PaSEPs suggèrent que les recommandations ne sont plus l'approche la plus optimale (Baird et Motl 2019). Pour cette raison, l'individualisation de l'activité physique pour les PaSEPs a été proposée (Bouquiaux et al. 2022; Lamers et al. 2019; Mayo et al. 2020). Notre **Étude 3** et celle de Mayo et al. (2020) ont pu le démontrer que l'entraînement individualisé permet des résultats équivalents voire supérieurs aux recommandations actuelles. Bien que ces entraînements individualisés comprenaient des sessions de HIIT ou des charges plus élevés en renforcement musculaire, le taux d'adhésion restait équivalent entre les groupes individualisés et classiques pour ces deux études (Mayo et al. 2020; **Étude 3**). Ces premiers résultats doivent encourager l'utilisation de ce type d'entraînement chez les PaSEPs bien que des études sur le long terme restent nécessaires. Cependant, l'individualisation de l'entraînement nécessite une évaluation des qualités physiques et psychologiques effectuée au préalable. À ce jour, les tests réalisés lors de la visite annuelle avec le neurologue se limitent souvent à un examen neurologique. Si le neurologue ressent un besoin d'activité physique chez le patient ou si les PaSEPs le demandent, ils peuvent être orientés vers des professionnels de santé. Seulement, aucune indication en matière d'exercice n'est donnée aux coachs en activité physique adaptée (APA) qui appliquent donc le plus souvent les recommandations. Il pourrait être envisagé dans un premier temps que des tests physiques soient mis en place avec le service médecine physique et réadaptation de l'hôpital ou un laboratoire de recherche spécialisé en APA. Cela pourrait se traduire par le remplissage de questionnaires, une mesure de force des membres inférieurs combinée à une évaluation maximale des capacités cardio-respiratoires ainsi qu'une analyse de l'activité physique et du sommeil via l'utilisation d'actigraphe. Le LIBM est actuellement en train de développer une station mobile d'auto-évaluation permettant d'évaluer dix qualités physiques en une heure et ce, de manière autonome. Dans un second temps, à partir de ces résultats, l'orientation de l'entraînement physique pourrait être ajustée aux déficits révélés chez les PaSEPs et laisse envisager des résultats supérieurs que les recommandations actuelles, comme suggéré par notre **Étude 3** et celle de Mayo et al. (2020). L'aboutissement d'un tel processus demande la collaboration et l'investissement de différents services de l'hôpital et de l'université, mais l'enjeu en vaut la peine avec des bénéfices pour les PaSEPs dès le diagnostic de la maladie (Dalgas et al. 2019).

3.3. Optimisation de l'activité physique avec les PaSEPs

Le but du réentraînement avec les PaSEPs est de produire des adaptations sur plusieurs paramètres physiques et psychologiques qui *in fine*, impacteront favorablement leur qualité de vie au quotidien. Comme pour les médicaments, la question de la dose optimale d'activité physique apparaît légitimement. Il est compliqué et coûteux d'encadrer des PaSEPs sur le long terme en présentiel et il est possible qu'au-delà d'une certaine durée, les améliorations ne soient plus importantes. De ce fait, l'accompagnement des PaSEPs pourrait se réaliser à distance à l'issue de l'intervention encadrée. Il est donc nécessaire de trouver une durée de programme d'entraînement qui soit à la fois efficace pour les PaSEPs et pas trop longue pour les professionnels de santé. D'un point de vue physiologique, il existe des délais d'adaptations à prendre en compte. Des bénéfices sont communément observés au bout de 8 à 12 semaines d'entraînement en résistance, ceux-ci étant caractérisés par des adaptations majoritairement nerveuses suivi d'adaptations musculaires (Folland et Williams 2007; Hughes et al. 2018). Il a été récemment démontré que 3 à 4 semaines d'entraînement étaient suffisantes pour induire des adaptations musculaires (DeFreitas et al. 2011). Les adaptations induites par l'entraînement aérobie notamment au niveau mitochondrial seraient possibles à partir de 2 à 4 semaines (Hughes et al. 2018). Lorsque l'on s'intéresse aux études ayant initiées un programme d'entraînement avec des PaSEPs, des grandes durées d'entraînements (8 à 26 semaines) avec une fréquence moyenne (2-3) permettraient d'obtenir des améliorations sur le plan physique et psychologique (Dalgas et al. 2009; Kerling et al. 2015; Petajan et al. 1996; Rampello et al. 2007; Schulz et al. 2004; White et al. 2004). Cependant, on observe que 3 à 5 semaines d'entraînements avec une fréquence de 3 à 5 sessions étaient déjà suffisantes pour produire des améliorations (Bansi et al. 2013a; Bjarnadottir et al. 2007; Fimland et al. 2010; Newman et al. 2007; van den Berg et al. 2006).

De ce fait, des programmes combinés (entraînement en résistance et endurance) sur une période de 4 à 6 semaines avec une fréquence élevée pourraient être envisagés comme un bon compromis entre l'obtention de résultats optimaux liés à l'entraînement et une durée de prise en charge écourtée pour le personnel de santé. Evidemment, cette proposition est une piste de réflexion basée sur les résultats des études d'entraînements chez les PaSEPs et les délais des mécanismes d'adaptations physiologiques à l'exercice. Il serait intéressant de mener un essai randomisé contrôlé avec un large panel de PaSEPs employant différentes fréquences et durées d'entraînements. Les différents groupes d'entraînements seraient comparés en termes d'adaptation neuromusculaire (e.g. stimulation nerveuse périphérique, élastographie) ainsi que

cardio-respiratoire (e.g. VO_{2max}). Une « dose » d'entraînement optimale pourrait alors être établie chez les PaSEPs.

Cependant, l'arrêt de l'entraînement peut engendrer des désadaptations si les PaSEPs ne préservent pas une activité physique régulière. Il a été démontré que les gains n'étaient pas forcément maintenus après la fin du programme d'entraînement (Derikx et al. 2022; Dodd et al. 2011; Garrett et al. 2013). C'est l'une des limites de l'**Étude 3** car nous n'avons pas suivi l'activité physique à l'issue du programme d'entraînement qui a pu aboutir à un désengagement envers l'activité physique pour la majorité des patients. Pour résoudre cette problématique, Coote et al. (2017) ont mis en place un programme d'entraînement combiné à une intervention basée sur le changement du comportement (thérapie comportementale et cognitive, TCC). Cette intervention est composée d'ateliers qui visent à améliorer le sentiment d'efficacité personnelle par rapport à l'activité physique et donner des informations à la pratique de l'activité physique (fixation d'objectifs, obstacles, résultats attendues). Ils ont comparé cela à un autre groupe de patients qui ont aussi effectué le programme d'entraînement de 10 semaines avec 6 ateliers sur des sujets sans rapport avec le thème de l'activité physique. Après les deux interventions, des appels téléphoniques étaient effectués à 4, 5 et 6 mois pour continuer à donner des conseils. Ils ont pu observer que la fatigue, la force et la planification d'objectifs ont été améliorées après les deux types d'entraînement et étaient maintenues à 3 et 6 mois après les interventions. Les auteurs expliquent qu'ils auraient appliqué par « inadvertance » quelques TCC pour le groupe contrôle. Cependant, à 3 mois de suivi, les fonctions cognitives mesurées à l'aide du *Symbole Digit Modalities Test*, la capacité aérobie et la distance de marche étaient supérieures pour le groupe ayant les TCC en plus de l'exercice (Coote et al. 2017). Ces résultats sont donc encourageants et semblent plutôt simples à mettre en place. Une piste de recherche future consistera à déterminer plus précisément les adaptations et le maintien de celles-ci en utilisant un entraînement de 4 à 6 semaines avec une fréquence élevée de sessions combinée à des TCC pour affirmer ou non l'efficacité de ce type d'intervention.

3.4. Perspectives d'une individualisation de l'activité physique à distance

Durant la pandémie du COVID-19, les confinements ont amené la population à rester chez elle. De ce fait, l'activité physique à domicile a connu une hausse sans précédent (Ding et al. 2020). Même si des recommandations en matière d'activité physique existent depuis de nombreuses années pour la population générale ainsi que pour les PaSEPs, il reste difficile de

pratiquer seul et sans encadrement sur le long terme. En effet, l'activité physique doit être supervisée par des professionnels afin d'assurer une pratique sûre et variée (durée, fréquence, intensité, type d'exercice, etc.). Pour les PaSEPs, l'entraînement à distance s'est avéré sans risques et a induit des améliorations sur le plan physique pour l'ensemble des PaSEPs (Keytsman et al. 2019; Romberg et al. 2004). De plus, une forte adhésion aux interventions à distance était constatée alors qu'elles se déroulaient sur plusieurs mois (Keytsman et al. 2019; Romberg et al. 2004). L'entraînement à distance possède l'avantage de limiter les déplacements et les coûts associés, ce qui est non négligeable pour les patients n'habitant pas à proximité de l'hôpital ou du centre de rééducation. De manière intéressante, il a été montré que les données étaient insuffisantes pour établir que les entraînements à distance (supervisé par des appels téléphoniques) étaient plus efficaces sur les paramètres cardio-respiratoires que les entraînements avec la présence d'un coach (King et al. 1991). Plus spécifiquement, Fjeldstad-Pardo et al. (2018) n'ont observé aucune différence significative pour la marche ou l'équilibre entre l'entraînement en présentiel et celui à distance sur 8 semaines. Une revue systématique sélectionnant 48 études ont montré que l'entraînement à distance peut être utilisé pour traiter la douleur, la fonction physique et la qualité de vie des PaSEPs présentant différents niveaux de handicap (Dias et al. 2021). Comme expliqué précédemment, l'entraînement individualisé pourrait apporter des bénéfices supérieurs pour les capacités physiques et psychologiques. Cependant, il n'existe pas à ce jour d'étude ayant évalué l'efficacité d'un entraînement individualisé lorsqu'il est réalisé à distance vs en présentiel. Cet entraînement à distance pourrait prendre forme avec une application où sur la base de résultats individuels, des sessions d'exercices seraient construites avec un algorithme utilisant plus de 300 exercices et qui seraient adaptées à chaque patient. C'est le but du projet qui va être prochainement mené au sein du LIBM pour lequel un financement a été reçu par notre équipe de recherche (Appel à projet annuel ARSEP 2022 – « Rôle de l'exercice individualisé à domicile vs en face-à-face pour lutter contre la fatigue chez les patients atteints de sclérose en plaques »). Si les résultats sont encourageants, l'utilisation d'une telle plateforme pourrait être préconisée aux PaSEPs qui pourront profiter d'adaptations sur le long terme.

CONCLUSION GENERALE

À travers ce travail de thèse, nous avons pour objectif (i) d'explorer de la manière la plus exhaustive possible les mécanismes de la fatigue chez les PaSEPs et (ii) de comparer les effets d'un entraînement individualisé versus un entraînement classique chez des PaSEPs avec un haut niveau de fatigue.

Dans un premier temps, nous avons pu vérifier la prévalence élevée de la fatigue chez les PaSEPs et rechercher les variables explicatives de cette fatigue prononcée. Nous avons pu démontrer que l'activité physique était moindre chez les PaSEPs fatigués et que leur handicap était supérieur. Parmi les variables évaluées, l'activité physique, le niveau du handicap et le statut professionnel « sans-emploi » se distinguaient comme prédicteurs de la sévérité de la fatigue. Dans un deuxième temps, l'étiologie de la fatigue chez les PaSEPs a été étudiée en élargissant les facteurs évalués pouvant être impliqués dans la fatigue chez les PaSEPs. Pour cela, un ensemble de tests évaluant des capacités à la fois objectives et subjectives ont permis de mettre en évidence une fatigabilité exacerbée combinée à une perception de l'effort plus élevée chez les PaSEPs fatigués. La dépression ainsi que la qualité de vie étaient significativement plus altérées chez les PaSEPs fatigués. Ces résultats ont pu souligner l'importance de l'utilisation d'une batterie de tests complète permettant de déceler les faiblesses respectives de chaque PaSEP. Dans un troisième temps, nous avons voulu examiner les bénéfices produits par un entraînement personnalisé en fonction des déficits préalablement mesurés (dysfonctionnement musculaire et cardio-respiratoire, troubles du sommeil) par rapport à un entraînement classique suivant les recommandations chez des PaSEPs avec un haut niveau de fatigue. Une découverte importante de ce travail est que l'individualisation de l'entraînement a la capacité de produire des adaptations supérieures sur le versant objectif et subjectif et que le travail en intensité est bien toléré. Une plus grande amélioration des capacités cardio-respiratoires et de perception de l'effort a été observée pour l'entraînement individualisé par rapport à l'entraînement classique. De plus, les scores de dépression ont été réduits après l'entraînement individualisé, contrairement à la fatigue et la qualité de vie qui ont été améliorées de manière similaire quel que soit le type d'intervention.

Ce travail de thèse a apporté de nouvelles connaissances sur l'étiologie de la fatigue liée à la SEP, notamment sur la fatigabilité et la perception de l'effort, ainsi que sur l'intérêt de l'activité physique individualisée pour lutter contre la fatigue. De nombreuses perspectives ont émergé de ce travail, que ce soit sur la méthodologie de recherche ou sur les applications cliniques. Le champ des possibles est donc ouvert pour la réalisation de nouveaux travaux afin d'approfondir les connaissances sur la compréhension de la fatigue chez les PaSEPs et sur

l'optimisation de l'entraînement afin d'atténuer ce symptôme et améliorer la qualité de vie des PaSEPs.

REFERENCES

- A**bonie US, Hettinga FJ (2020) Effect of a Tailored Activity Pacing Intervention on Fatigue and Physical Activity Behaviours in Adults with Multiple Sclerosis *International journal of environmental research and public health* 18 doi:10.3390/ijerph18010017
- Ahmadi A, Arastoo AA, Nikbakht M, Zahednejad S, Rajabpour M (2013) Comparison of the effect of 8 weeks aerobic and yoga training on ambulatory function, fatigue and mood status in MS patients *Iranian Red Crescent Medical Journal* 15:449
- Aimeta M, Lampichlera J, Musila U, Spiesbergera R, Pelikana J, Schmida J (2006) High and moderate intensities in strength training in multiple sclerosis *Isokin Exerc Sci* 14:153
- Ainsworth BE et al. (2011) 2011 Compendium of Physical Activities: a second update of codes and MET values *Med Sci Sports Exerc* 43:1575-1581
- Akbar N et al. (2020) Progressive resistance exercise training and changes in resting-state functional connectivity of the caudate in persons with multiple sclerosis and severe fatigue: A proof-of-concept study *Neuropsychological rehabilitation* 30:54-66 doi:10.1080/09602011.2018.1449758
- Allen DG, Lamb GD, Westerblad H (2008) Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms *Physiol Rev* 88:287-332 doi:10.1152/physrev.00015.2007
- Amann M, Blain GM, Proctor LT, Sebranek JJ, Pegelow DF, Dempsey JA (2011) Implications of group III and IV muscle afferents for high-intensity endurance exercise performance in humans *The Journal of physiology* 589:5299-5309
- Amato M, Ponziani G, Rossi F, Liedl C, Stefanile C, Rossi L (2001) Quality of life in multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue and disability *Multiple Sclerosis Journal* 7:340-344
- Andreasen AK, Stenager E, Dalgas U (2011) The effect of exercise therapy on fatigue in multiple sclerosis *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 17:1041-1054 doi:10.1177/1352458511401120
- Askari A, Rashid Lamir A, Bijeh N, Momeni Moghadam M (2017) Effect of 8-week aquatic training and resistance training on plasma NT-4 levels and NT-4 expression in peripheral blood mononuclear cells in women with multiple sclerosis *Medical Laboratory Journal* 11:1-6
- Aydın T et al. (2014) Evaluation of the effectiveness of home based or hospital based calisthenic exercises in patients with multiple sclerosis *European review for medical and pharmacological sciences* 18:1189-1198
- B**aird JF, Motl RW (2019) Response Heterogeneity With Exercise Training and Physical Activity Interventions Among Persons With Multiple Sclerosis *Neurorehabil Neural Repair* 33:3-14 doi:10.1177/1545968318818904
- Bakermans AJ, Wessel CH, Zheng KH, Groot PF, Stroes ES, Nederveen AJ (2020) Dynamic magnetic resonance measurements of calf muscle oxygenation and energy metabolism in peripheral artery disease *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 51:98-107
- Bakshi R et al. (2000) Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability *Multiple Sclerosis Journal* 6:181-185
- 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 *Multiple Sclerosis Journal* 19:613-621
- 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 *Journal of neurology* 260:2993-3001
- Bansi J et al. (2018) Persons with secondary progressive and relapsing remitting multiple sclerosis reveal different responses of tryptophan metabolism to acute endurance exercise and training *Journal of neuroimmunology* 314:101-105 doi:10.1016/j.jneuroim.2017.12.001

- Beckerman H, de Groot V, Scholten MA, Kempen JC, Lankhorst GJ (2010) Physical activity behavior of people with multiple sclerosis: understanding how they can become more physically active *Physical therapy* 90:1001-1013
- Belanger A, McComas A (1981) Extent of motor unit activation during effort *Journal of Applied Physiology* 51:1131-1135
- Billat LV (2001) Interval training for performance: a scientific and empirical practice *Sports medicine* 31:13-31
- Binzer S, McKay KA, Brenner P, Hillert J, Manouchehrinia A (2019) Disability worsening among persons with multiple sclerosis and depression: A Swedish cohort study *Neurology* 93:e2216-e2223
- Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, Alter DA (2015) Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis *Annals of internal medicine* 162:123-132
- Bjarnadottir O, Konradsdottir A, Reynisdottir K, Olafsson E (2007) Multiple sclerosis and brief moderate exercise. A randomised study *Multiple Sclerosis Journal* 13:776-782
- Bjornevik K et al. (2022) Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis *Science* 375:296-301
- Bol Y, Duits AA, Hupperts RM, Vlaeyen JW, Verhey FR (2009) The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: a review *Journal of psychosomatic research* 66:3-11
- Bouquiaux O, Beaudart C, Thibaut A, Detal T, Marsala L, Dorban G, Kaux J (2022) Beneficial effects of a supervised and individualized training circuit on physical capacities and quality of life of patients suffering from multiple sclerosis *Science & Sports*
- Bourdette D (2021) Are drugs for multiple sclerosis fatigue just placebos? *The Lancet Neurology* 20:20-21
- Boyas S, Guevel A (2011) Neuromuscular fatigue in healthy muscle: underlying factors and adaptation mechanisms *Ann Phys Rehabil Med* 54:88-108 doi:10.1016/j.rehab.2011.01.001
- Brichetto G, Piccardo E, Pedullà L, Battaglia MA, Tacchino A (2015) Tailored balance exercises on people with multiple sclerosis: a pilot randomized, controlled study *Multiple Sclerosis Journal* 21:1055-1063
- Briken S et al. (2016) Effects of exercise on Irisin, BDNF and IL-6 serum levels in patients with progressive multiple sclerosis *Journal of neuroimmunology* 299:53-58
- Broekmans T et al. (2011) Effects of long-term resistance training and simultaneous electro-stimulation on muscle strength and functional mobility in multiple sclerosis *Multiple Sclerosis Journal* 17:468-477
- Brosse AL, Sheets ES, Lett HS, Blumenthal JA (2002) Exercise and the treatment of clinical depression in adults *Sports medicine* 32:741-760
- Brown JC, Huedo-Medina TB, Pescatello LS, Pescatello SM, Ferrer RA, Johnson BT (2011) Efficacy of Exercise Interventions in Modulating Cancer-Related Fatigue among Adult Cancer Survivors: A Meta-Analysis *Exercise and Cancer-Related Fatigue: A Meta-Analysis Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 20:123-133
- Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, Miller DH (2017) Diagnosis of multiple sclerosis: progress and challenges *The Lancet* 389:1336-1346
- Brownstein CG et al. (2021a) Reductions in motoneuron excitability during sustained isometric contractions are dependent on stimulus and contraction intensity *Journal of Neurophysiology* 125:1636-1646
- Brownstein CG, Rimaud D, Singh B, Fruleux-Santos L-A, Sorg M, Micklewright D, Millet GY (2021b) French translation and validation of the rating-of-fatigue scale *Sports medicine-open* 7:1-9
- Brownstein CG, Souron R, Royer N, Singh B, Lapole T, Millet GY (2020) Disparate kinetics of change in responses to electrical stimulation at the thoracic and lumbar level during fatiguing isometric knee extension *Journal of Applied Physiology* 128:159-167
- Bruno BG, David LdSM, de Jesus FAF (2019) Basic guide for the application of the main variables of resistance training in elderly *Aging Clinical and Experimental Research* 31:1019-1020

- Cady E, Jones D, Lynn J, Newham D (1989) Changes in force and intracellular metabolites during fatigue of human skeletal muscle *The Journal of physiology* 418:311-325
- Cakt BD, Nacir B, Genç H, Saraçoğlu M, Karagöz A, Erdem HR, Ergün U (2010) Cycling progressive resistance training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled study *Am J Phys Med Rehabil* 89:446-457 doi:10.1097/PHM.0b013e3181d3e71f
- Calabrese M et al. (2010) Basal ganglia and frontal/parietal cortical atrophy is associated with fatigue in relapsing-remitting multiple sclerosis *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England) 16:1220-1228 doi:10.1177/1352458510376405
- Campbell E, Coulter EH, Paul L (2018) High intensity interval training for people with multiple sclerosis: a systematic review *Multiple sclerosis and related disorders* 24:55-63
- Carter A et al. (2014) Pragmatic intervention for increasing self-directed exercise behaviour and improving important health outcomes in people with multiple sclerosis: a randomised controlled trial *Multiple Sclerosis Journal* 20:1112-1122 doi:10.1177/1352458513519354
- Carter P, White C The effect of general exercise training on effort of walking in patients with multiple sclerosis. In: 14th International meeting of WCPT Proceedings, 2003. p 1517
- Carvalho SR, Alvarenga Filho H, Papais-Alvarenga RM, Chacur FH, Dias RM (2012) Is it useful to perform carbon monoxide diffusion capacity and respiratory muscle function tests in patients with multiple sclerosis without disability? *Respirology* (Carlton, Vic) 17:869-875 doi:10.1111/j.1440-1843.2012.02191.x
- Casey B, Coote S, Hayes S, Gallagher S (2018) Changing physical activity behavior in people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis *Archives of physical medicine and rehabilitation* 99:2059-2075
- Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM (1985) Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research *Public health reports* 100:126
- Castellano V, Patel DI, White LJ (2008) Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis *Journal of Applied Physiology* 104:1697-1702
- Cavallari M et al. (2016) Fatigue predicts disease worsening in relapsing-remitting multiple sclerosis patients *Multiple Sclerosis Journal* 22:1841-1849
- Chau JY et al. (2013) Daily sitting time and all-cause mortality: a meta-analysis *PloS one* 8:e80000
- Chaudhuri A, Behan PO (2000) Fatigue and basal ganglia *Journal of the neurological sciences* 179:34-42
- Chaudhuri A, Behan PO (2004) Fatigue in neurological disorders *The Lancet* 363:978-988 doi:10.1016/s0140-6736(04)15794-2
- Coates KD, Aboodarda SJ, Krüger RL, Martin T, Metz LM, Jarvis SE, Millet GY (2020) Multiple sclerosis-related fatigue: the role of impaired corticospinal responses and heightened exercise fatigability *Journal of Neurophysiology* 124:1131-1143
- Collett J et al. (2011) Exercise for multiple sclerosis: a single-blind randomized trial comparing three exercise intensities *Multiple sclerosis journal* 17:594-603
- Conklyn D, Stough D, Novak E, Paczak S, Chemali K, Bethoux F (2010) A home-based walking program using rhythmic auditory stimulation improves gait performance in patients with multiple sclerosis: a pilot study *Neurorehabilitation and neural repair* 24:835-842
- Cooke R, Franks K, Luciani GB, Pate E (1988) The inhibition of rabbit skeletal muscle contraction by hydrogen ions and phosphate *The Journal of physiology* 395:77-97
- Coote S, Hughes L, Rainsford G, Minogue C, Donnelly A (2015) Pilot randomized trial of progressive resistance exercise augmented by neuromuscular electrical stimulation for people with multiple sclerosis who use walking aids *Archives of physical medicine and rehabilitation* 96:197-204
- Coote S et al. (2017) Effect of exercising at minimum recommendations of the multiple sclerosis exercise guideline combined with structured education or attention control education—secondary results of the step it up randomised controlled trial *BMC neurology* 17:1-14
- Coudreuse JM, Dupont P, Nicol C (2004) [Delayed post effort muscle soreness] *Ann Readapt Med Phys* 47:290-298 doi:10.1016/j.annrmp.2004.05.012

- D'Souza E (2016) Modified fatigue impact scale—5-item version (MFIS-5) *Occupational Medicine* 66:256-257
- Dalgas U, Langeskov-Christensen M, Stenager E, Riemenschneider M, Hvid LG (2019) Exercise as medicine in multiple sclerosis—Time for a paradigm shift: Preventive, symptomatic, and disease-modifying aspects and perspectives *Current neurology and neuroscience reports* 19:1-12
- Dalgas U, Stenager E, Ingemann-Hansen T (2008) Multiple sclerosis and physical exercise: recommendations for the application of resistance-, endurance-and combined training *Multiple Sclerosis Journal* 14:35-53
- Dalgas U et al. (2010a) Fatigue, mood and quality of life improve in MS patients after progressive resistance training *Multiple Sclerosis Journal* 16:480-490
- Dalgas U et al. (2009) Resistance training improves muscle strength and functional capacity in multiple sclerosis *Neurology* 73:1478-1484
- Dalgas U, Stenager E, Jakobsen J, Petersen T, Overgaard K, Ingemann-Hansen T (2010b) Muscle fiber size increases following resistance training in multiple sclerosis *Multiple Sclerosis Journal* 16:1367-1376
- Dalgas U et al. (2013) Neural drive increases following resistance training in patients with multiple sclerosis *Journal of neurology* 260:1822-1832
- Dalgas U, Stenager E, Sloth M, Stenager E (2015) The effect of exercise on depressive symptoms in multiple sclerosis based on a meta-analysis and critical review of the literature *European journal of neurology* 22:443-e434
- Davis JM, Bailey SP (1997) Possible mechanisms of central nervous system fatigue during exercise *Med Sci Sports Exerc* 29:45-57 doi:10.1097/00005768-199701000-00008
- de Morree HM, Marcora SM (2015) Psychobiology of perceived effort during physical tasks. In: *Handbook of biobehavioral approaches to self-regulation*. Springer, pp 255-270
- de Ruiter CJ, Jongen PJ, van der Woude LH, de Haan A (2001) Contractile speed and fatigue of adductor pollicis muscle in multiple sclerosis *Muscle & nerve* 24:1173-1180
- de Souza-Teixeira F, Costilla S, Ayan C, García-López D, González-Gallego J, De Paz J (2009) Effects of resistance training in multiple sclerosis *International journal of sports medicine* 30:245-250
- Debold EP (2015) Potential molecular mechanisms underlying muscle fatigue mediated by reactive oxygen and nitrogen species *Frontiers in physiology* 6:239
- Debold EP (2012) Recent insights into the molecular basis of muscular fatigue *Medicine and science in sports and exercise* 44:1440-1452
- Debold EP, Fitts RH, Sundberg CW, Nosek TM (2016) Muscle fatigue from the perspective of a single crossbridge *Medicine & Science in Sports & Exercise*
- DeBolt LS, McCubbin JA (2004) The effects of home-based resistance exercise on balance, power, and mobility in adults with multiple sclerosis *Archives of physical medicine and rehabilitation* 85:290-297
- Deckx N et al. (2016) 12 weeks of combined endurance and resistance training reduces innate markers of inflammation in a randomized controlled clinical trial in patients with multiple sclerosis *Mediators of inflammation* 2016
- Defer G, Debouverie M (2019) *La sclérose en plaques-Historique, épidémiologie et pathogénie*. Elsevier Health Sciences,
- DeFreitas JM, Beck TW, Stock MS, Dillon MA, Kasishke PR (2011) An examination of the time course of training-induced skeletal muscle hypertrophy *European journal of applied physiology* 111:2785-2790
- Derikx TC, Brands IM, Goedhart AT, Hoens WH, Heijenbrok-Kal MH, VAN DEN BERG-EMONS RH (2022) HIGH-VOLUME AND HIGH-INTENSITY FUNCTIONAL TRAINING IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS: A PILOT STUDY ON FEASIBILITY AND FUNCTIONAL CAPACITY *Journal of Rehabilitation Medicine-Clinical Communications* 5

- Desmedt J (1958) Methods of studying neuromuscular function in humans: isometric myogram, excitation electromyogram, and topography of terminal innervation *Acta neurologica et psychiatrica Belgica* 58:977-1017
- Dettmers C, Sulzmann M, Ruchay-Plössl A, Gütler R, Vieten M (2009) Endurance exercise improves walking distance in MS patients with fatigue *Acta Neurol Scand* 120:251-257 doi:10.1111/j.1600-0404.2008.01152.x
- Di Fabio RP, Soderberg J, Choi T, Hansen CR, Schapiro RT (1998) Extended outpatient rehabilitation: its influence on symptom frequency, fatigue, and functional status for persons with progressive multiple sclerosis *Archives of physical medicine and rehabilitation* 79:141-146
- Dias JF et al. (2021) Effectiveness of exercises by telerehabilitation on pain, physical function and quality of life in people with physical disabilities: a systematic review of randomised controlled trials with GRADE recommendations *British Journal of Sports Medicine* 55:155-162
- Ding D, del Pozo Cruz B, Green MA, Bauman AE (2020) Is the COVID-19 lockdown nudging people to be more active: a big data analysis. *BMJ Publishing Group Ltd and British Association of Sport and Exercise Medicine*,
- Dodd K, Taylor N, Denisenko S, Prasad D (2006) A qualitative analysis of a progressive resistance exercise programme for people with multiple sclerosis *Disability and rehabilitation* 28:1127-1134
- Dodd KJ, Taylor N, 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 *Multiple Sclerosis Journal* 17:1362-1374
- Drebinger D et al. (2020) Association Between Fatigue and Motor Exertion in Patients With Multiple Sclerosis-a Prospective Study *Front Neurol* 11:208 doi:10.3389/fneur.2020.00208
- Ellison PM et al. (2021) Neurostructural and neurophysiological correlates of multiple sclerosis physical fatigue: systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies *Neuropsychology Review*:1-14
- Enoka RM, Almuklass AM, Alenazy M, Alvarez E, Duchateau J (2021) Distinguishing between Fatigue and Fatigability in Multiple Sclerosis *Neurorehabilitation and Neural Repair*:15459683211046257
- Enoka RM, Duchateau J (2016) Translating Fatigue to Human Performance *Med Sci Sports Exerc* 48:2228-2238 doi:10.1249/MSS.0000000000000929
- Farahmand F, Nourshahi M, Soleimani M, Rajabi H, Power KE (2020) The effect of 6 weeks of high intensity interval training on myelin biomarkers and demyelination in experimental autoimmune encephalomyelitis model *Journal of neuroimmunology* 346:577306 doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577306
- Farup J, Dalgas U, Keytsman C, Eijnde BO, Wens I (2016) High intensity training may reverse the fiber type specific decline in myogenic stem cells in multiple sclerosis patients *Frontiers in physiology* 7:193
- Feltham MG et al. (2013) Cardiovascular adaptation in people with multiple sclerosis following a twelve week exercise programme suggest deconditioning rather than autonomic dysfunction caused by the disease. Results from a randomized controlled trial *Eur J Phys Rehabil Med* 49:765-774
- Filipi ML, Leuschen MP, Huisinga J, Schmaderer L, Vogel J, Kucera D, Stergiou N (2010) Impact of resistance training on balance and gait in multiple sclerosis *International Journal of MS Care* 12:6-12
- Filippi M, Rocca MA, 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 doi:10.1006/nimg.2001.1011

- Fimland MS, Helgerud J, Gruber M, Leivseth G, Hoff J (2010) Enhanced neural drive after maximal strength training in multiple sclerosis patients *European journal of applied physiology* 110:435-443
- Finke C et al. (2015) Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 21:925-934 doi:10.1177/1352458514555784
- Fisher N, Lenox J, Granger C, Brown-scheidle C, Jacobs L Effects of an anti-fatiguing exercise program on fatigue and physiological function in patients with multiple sclerosis. In: *Neurology*, 2000. vol 7. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS 530 WALNUT ST, PHILADELPHIA, PA 19106-3621 USA, pp A338-A338
- Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF (1994) Measuring the functional impact of fatigue: initial validation of the fatigue impact scale *Clinical Infectious Diseases* 18:S79-S83
- Fitts RH (1994) Cellular mechanisms of muscle fatigue *Physiological reviews* 74:49-94
- Fitts RH (2008) The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) 104:551-558 doi:10.1152/jappphysiol.01200.2007
- Fitts RH (2016) The Role of Acidosis in Fatigue: Pro Perspective *Med Sci Sports Exerc* 48:2335-2338 doi:10.1249/mss.0000000000001043
- Fjeldstad-Pardo C, Thiessen A, Pardo G (2018) Telerehabilitation in multiple sclerosis: results of a randomized feasibility and efficacy pilot study *International Journal of Telerehabilitation* 10:55
- Flachenecker P et al. (2002) Fatigue in multiple sclerosis: a comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters *Multiple Sclerosis Journal* 8:523-526
- Folland JP, Williams AG (2007) Morphological and neurological contributions to increased strength *Sports medicine* 37:145-168
- Freeman J, Langdon D, Hobart J, Thompson A (1997) The impact of inpatient rehabilitation on progressive multiple sclerosis *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 42:236-244
- G**allien et al (1999) Troubles vesio sphincteriens
- Gallien P, Nicolas B, Guichet A (2012) Le point sur la sclérose en plaques *Kinésithérapie, la revue* 12:17-22
- Gandevia SC (2001) Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue *Physiological reviews* 81:1725-1789
- Garrett M, Hogan N, Larkin A, Saunders J, Jakeman P, Coote S (2013) Exercise in the community for people with minimal gait impairment due to MS: an assessor-blind randomized controlled trial *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 19:782-789 doi:10.1177/1352458512461966
- Geddes EL, Costello E, Raivel K, Wilson R (2009) The effects of a twelve-week home walking program on cardiovascular parameters and fatigue perception of individuals with multiple sclerosis: a pilot study *Cardiopulmonary physical therapy journal* 20:5
- Gehlsen G, Beekman K, Assmann N, Winant D, Seidle M, Carter A (1986) Gait characteristics in multiple sclerosis: progressive changes and effects of exercise on parameters *Archives of physical medicine and rehabilitation* 67:536-539
- Gehlsen GM, Grigsby SA, Winant DM (1984) Effects of an aquatic fitness program on the muscular strength and endurance of patients with multiple sclerosis *Physical therapy* 64:653-657
- Gervasoni E, Cattaneo D, Jonsdottir J (2014) Effect of treadmill training on fatigue in multiple sclerosis: a pilot study *International journal of rehabilitation research* 37:54-60
- Giesser BS (2015) Exercise in the management of persons with multiple sclerosis *Ther Adv Neurol Disord* 8:123-130 doi:10.1177/1756285615576663
- Golzari Z, Shabkhiz F, Soudi S, Kordi MR, Hashemi SM (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 *International immunopharmacology* 10:1415-1419 doi:10.1016/j.intimp.2010.08.008

- Gonsette (1995) "La Sclérose en plaques : Maladie, espoirs et réalité." Fondation Charcot.
- Gould JR et al. (2018) Adjustments in torque steadiness during fatiguing contractions are inversely correlated with IQ in persons with multiple sclerosis *Frontiers in Physiology*:1404
- Guidelines MSCfCP (1998) *Fatigue and Multiple Sclerosis: Evidence-based Management Strategies for Fatigue in Multiple Sclerosis: Clinical Practice Guidelines*. The Council,
- Gutierrez GM, Chow JW, Tillman MD, McCoy SC, Castellano V, White LJ (2005) Resistance training improves gait kinematics in persons with multiple sclerosis *Archives of physical medicine and rehabilitation* 86:1824-1829
- H**alson SL (2014) Monitoring training load to understand fatigue in athletes *Sports medicine* 44:139-147
- Hameau S, Zory R, Latrille C, Roche N, Bensmail D (2017) Relationship between neuromuscular and perceived fatigue and locomotor performance in patients with multiple sclerosis *Eur J Phys Rehabil Med* 53:833-840 doi:10.23736/S1973-9087.16.04134-4
- Harp MA, McCully KK, Moldavskiy M, Backus D (2016) Skeletal muscle mitochondrial capacity in people with multiple sclerosis *Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical* 2:2055217316678020 doi:10.1177/2055217316678020
- Hartung H-P, Graf J, Aktas O, Mares J, Barnett MH (2019) Diagnosis of multiple sclerosis: revisions of the McDonald criteria 2017—continuity and change *Current opinion in neurology* 32:327-337
- Harvey L, Smith AD, Jones R (1999) The effect of weighted leg raises on quadriceps strength, EMG parameters and functional activities in people with multiple sclerosis *Physiotherapy* 85:154-161
- Hassanpour-Dehkordi A, Jivad N (2014) Comparison of regular aerobic and yoga on the quality of life in patients with multiple sclerosis *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran* 28:141
- Hawley JA (2009) Molecular responses to strength and endurance training: are they incompatible? *Applied physiology, nutrition, and metabolism* 34:355-361
- Hayes HA, Gappmaier E, LaStayo PC (2011) Effects of high-intensity resistance training on strength, mobility, balance, and fatigue in individuals with multiple sclerosis: a randomized controlled trial *Journal of Neurologic Physical Therapy* 35:2-10
- Hebert JR, Corboy JR, Manago MM, Schenkman M (2011) Effects of vestibular rehabilitation on multiple sclerosis-related fatigue and upright postural control: a randomized controlled trial *Phys Ther* 91:1166-1183 doi:10.2522/ptj.20100399
- Heesen C et al. (2003) Endocrine and cytokine responses to standardized physical stress in multiple sclerosis *Brain, behavior, and immunity* 17:473-481
- Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EE, Kwakkel G (2015) Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis *Cochrane Database of Systematic Reviews*
- Hemmett L, Holmes J, Barnes M, Russell N (2004) What drives quality of life in multiple sclerosis? *Qjm* 97:671-676
- Hogan N, Kehoe M, Larkin A, Coote S (2014) The Effect of Community Exercise Interventions for People with MS Who Use Bilateral Support for Gait *Multiple sclerosis international* 2014:109142 doi:10.1155/2014/109142
- Huang M, Jay O, Davis SL (2015) Autonomic dysfunction in multiple sclerosis: implications for exercise *Autonomic Neuroscience* 188:82-85
- Hubbard EA, Motl RW (2015) Sedentary behavior is associated with disability status and walking performance, but not cognitive function, in multiple sclerosis *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 40:203-206
- Hughes DC, Ellefsen S, Baar K (2018) Adaptations to endurance and strength training *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 8:a029769
- Hureau TJ, Romer LM, Amann M (2018) The 'sensory tolerance limit': A hypothetical construct determining exercise performance? *European journal of sport science* 18:13-24
- I**nduruwa I, Constantinescu CS, Gran B (2012) Fatigue in multiple sclerosis - a brief review *J Neurol Sci* 323:9-15 doi:10.1016/j.jns.2012.08.007

- J**eng B, Sandroff BM, Motl RW (2018) Energetic cost of walking and its physiological correlates in persons with multiple sclerosis who have moderate mobility disability *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 99:2038-2044
- Joisten N et al. (2021a) High-intensity interval training reduces neutrophil-to-lymphocyte ratio in persons with multiple sclerosis during inpatient rehabilitation *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 27:1136-1139 doi:10.1177/1352458520951382
- Joisten N et al. (2021b) Exercise diminishes plasma neurofilament light chain and reroutes the kynurenine pathway in multiple sclerosis *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation* 8
- Jones AM, Carter H (2000) The effect of endurance training on parameters of aerobic fitness *Sports medicine* 29:373-386
- Jones D (1996) High-and low-frequency fatigue revisited *Acta Physiologica Scandinavica* 156:265-270
- K**aminska M, Kimoff RJ, Schwartzman K, Trojan DA (2011) Sleep disorders and fatigue in multiple sclerosis: evidence for association and interaction *J Neurol Sci* 302:7-13 doi:10.1016/j.jns.2010.12.008
- Karatepe AG, Kaya T, Günaydn R, Demirhan A, Çe P, Gedizlioglu M (2011) Quality of life in patients with multiple sclerosis: the impact of depression, fatigue, and disability *International Journal of Rehabilitation Research* 34:290-298
- Karatzafieri C, De Haan A, Ferguson R, Van Mechelen W, Sargeant A (2001) Phosphocreatine and ATP content in human single muscle fibres before and after maximum dynamic exercise *Pflügers Archiv* 442:467-474
- Kavaliunas A, Danylaitė VK, Binzer S, Hillert J (2021) Systematic Review of the Socioeconomic Consequences in Patients With Multiple Sclerosis With Different Levels of Disability and Cognitive Function *Frontiers in neurology* 12:737211-737211
- Kent-Braun J, Ng A, Castro M, Weiner M, Gelinas D, Dudley G, Miller R (1997) Strength, skeletal muscle composition, and enzyme activity in multiple sclerosis *Journal of Applied Physiology* 83:1998-2004
- Kent-Braun JA, Fitts RH, Christie A (2012) Skeletal muscle fatigue *Comprehensive Physiology* 2:997-1044 doi:10.1002/cphy.c110029
- Kent-Braun JA, Sharma KR, Weiner MW, Miller RG (1994) Effects of exercise on muscle activation and metabolism in multiple sclerosis *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 17:1162-1169
- Kerling A, Keweloh K, Tegbur U, Kück M, Grams L, Horstmann H, Windhagen A (2015) Effects of a short physical exercise intervention on patients with multiple sclerosis (MS) *International journal of molecular sciences* 16:15761-15775
- Kerschen P (2010) La sclérose en plaques: aperçu historique *La lettre du neurologue* 14:54-58
- Keytsman C, Van Noten P, Spaas J, Nieste I, Van Asch P, Eijnde BO (2019) Periodized home-based training: A new strategy to improve high intensity exercise therapy adherence in mildly affected patients with Multiple Sclerosis *Multiple sclerosis and related disorders* 28:91-97
- Khademosharie M, Tadibi V, Behpoor N, Hamedinia MR (2018) The effect of 12-weeks concurrent training on the serum levels NGF, BDNF, and VDBP in women with multiple sclerosis *International Journal of Applied Exercise Physiology* 7:77-86
- Kierkegaard M et al. (2016) High-intensity resistance training in multiple sclerosis—An exploratory study of effects on immune markers in blood and cerebrospinal fluid, and on mood, fatigue, health-related quality of life, muscle strength, walking and cognition *Journal of the neurological sciences* 362:251-257
- Kileff J, Ashburn A (2005) A pilot study of the effect of aerobic exercise on people with moderate disability multiple sclerosis *Clinical rehabilitation* 19:165-169
- King AC, Haskell WL, Taylor CB, Kraemer HC, DeBusk RF (1991) Group-vs home-based exercise training in healthy older men and women: a community-based clinical trial *Jama* 266:1535-1542

- Kjølhede T, Vissing K, Dalgas U (2012) Multiple sclerosis and progressive resistance training: a systematic review *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England) 18:1215-1228 doi:10.1177/1352458512437418
- Kjølhede T et al. (2015) Neuromuscular adaptations to long-term progressive resistance training translates to improved functional capacity for people with multiple sclerosis and is maintained at follow-up *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England) 21:599-611 doi:10.1177/1352458514549402
- Klaren RE, Hubbard EA, Motl RW (2014) Efficacy of a behavioral intervention for reducing sedentary behavior in persons with multiple sclerosis: a pilot examination *American journal of preventive medicine* 47:613-616
- Klaren RE, Motl RW, Dlugonski D, Sandroff BM, Pilutti LA (2013) Objectively quantified physical activity in persons with multiple sclerosis *Arch Phys Med Rehabil* 94:2342-2348 doi:10.1016/j.apmr.2013.07.011
- Kluger BM, Krupp LB, Enoka RM (2013) Fatigue and fatigability in neurologic illnesses: proposal for a unified taxonomy *Neurology* 80:409-416
- Konečný L et al. (2010) Combination of aerobic and resistant training in multiple sclerosis *Scr Med* (Brno) 83:98-106
- Kos D, Kerckhofs E, Nagels G, D'Hooghe M B, Ilsbrouckx S (2008) Origin of fatigue in multiple sclerosis: review of the literature *Neurorehabil Neural Repair* 22:91-100 doi:10.1177/1545968306298934
- Kraemer WJ et al. (1995) Compatibility of high-intensity strength and endurance training on hormonal and skeletal muscle adaptations *Journal of applied physiology* 78:976-989
- Krupp L (2006) Fatigue is intrinsic to multiple sclerosis (MS) and is the most commonly reported symptom of the disease *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England) 12:367-368 doi:10.1191/135248506ms1373ed
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD (1989) The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus *Archives of neurology* 46:1121-1123
- Krupp LB, Serafin DJ, Christodoulou C (2010) Multiple sclerosis-associated fatigue Expert review of neurotherapeutics 10:1437-1447
- L**amers I, Raats J, Spaas J, Meuleman M, Kerkhofs L, Schouteden S, Feys P (2019) Intensity-dependent clinical effects of an individualized technology-supported task-oriented upper limb training program in Multiple Sclerosis: A pilot randomized controlled trial *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 34:119-127
- Langeskov-Christensen M, Bisson EJ, Finlayson ML, Dalgas U (2017) Potential pathophysiological pathways that can explain the positive effects of exercise on fatigue in multiple sclerosis: A scoping review *J Neurol Sci* 373:307-320 doi:10.1016/j.jns.2017.01.002
- Langeskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G, Dalgas U (2015) Aerobic capacity in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis *Sports Medicine* 45:905-923
- Langeskov-Christensen M et al. (2021) Efficacy of high-intensity aerobic exercise on cognitive performance in people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial *Multiple Sclerosis Journal* 27:1585-1596
- Lanz TV et al. (2022) Clonally expanded B cells in multiple sclerosis bind EBV EBNA1 and GlialCAM *Nature* 603:321-327
- LaRocca NG (2011) Impact of walking impairment in multiple sclerosis *The Patient: Patient-Centered Outcomes Research* 4:189-201
- Larson RD (2013) Psychometric properties of the modified fatigue impact scale *Int J MS Care* 15:15-20 doi:10.7224/1537-2073.2012-019
- Latimer-Cheung AE et al. (2013a) Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis *Arch Phys Med Rehabil* 94:1829-1836 e1827 doi:10.1016/j.apmr.2013.05.015
- Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Ginis KAM, Fenuta AM, MacKibbin KA, Motl RW (2013b) 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 *Archives of physical medicine and rehabilitation* 94:1800-1828. e1803
- Lattier G, Millet GY, Maffiuletti NA, Babault N, Lepers R (2003) Neuromuscular differences between endurance-trained, power-trained, and sedentary subjects *Journal of Strength and Conditioning Research* 17:514-521
- Learmonth YC, Dlugonski D, Pilutti LA, Sandroff BM, Klaren R, Motl RW (2013) Psychometric properties of the Fatigue Severity Scale and the Modified Fatigue Impact Scale *J Neurol Sci* 331:102-107 doi:10.1016/j.jns.2013.05.023
- Learmonth YC, Paul L, Miller L, Mattison P, McFadyen AK (2012) The effects of a 12-week leisure centre-based, group exercise intervention for people moderately affected with multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study *Clin Rehabil* 26:579-593 doi:10.1177/0269215511423946
- Loy BD, Taylor RL, Fling BW, Horak FB (2017) Relationship between perceived fatigue and performance fatigability in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis *J Psychosom Res* 100:1-7 doi:10.1016/j.jpsychores.2017.06.017
- Lublin FD et al. (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions *Neurology* 83:278-286
- Lynch SG, Kroencke DC, Denney DR (2001) The relationship between disability and depression in multiple sclerosis: the role of uncertainty, coping, and hope *Multiple Sclerosis Journal* 7:411-416
- M**acInnis MJ, Gibala MJ (2017) Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity *The Journal of physiology* 595:2915-2930
- Mahad DH, Trapp BD, Lassmann H (2015) Pathological mechanisms in progressive multiple sclerosis *The Lancet Neurology* 14:183-193
- Mamoei S, Hvid LG, Boye Jensen H, Zijdwind I, Stenager E, Dalgas U (2020) Neurophysiological impairments in multiple sclerosis—Central and peripheral motor pathways *Acta Neurologica Scandinavica* 142:401-417
- Marchesi O et al. (2020) Fatigue in multiple sclerosis patients with different clinical phenotypes: a clinical and magnetic resonance imaging study *European journal of neurology* 27:2549-2560
- Marcora S (2009) Perception of effort during exercise is independent of afferent feedback from skeletal muscles, heart, and lungs *Journal of applied physiology* 106:2060-2062
- Marrie R, Cutter G, Tyry T, Hadjimichael O, Campagnolo D, Vollmer T (2005) Changes in the ascertainment of multiple sclerosis *Neurology* 65:1066-1070
- Marrie RA et al. (2015a) A systematic review of the incidence and prevalence of cardiac, cerebrovascular, and peripheral vascular disease in multiple sclerosis *Multiple Sclerosis Journal* 21:318-331
- Marrie RA et al. (2015b) The incidence and prevalence of comorbid gastrointestinal, musculoskeletal, ocular, pulmonary, and renal disorders in multiple sclerosis: a systematic review *Multiple Sclerosis Journal* 21:332-341
- Marrie RA et al. (2015c) The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: a systematic review *Multiple Sclerosis Journal* 21:305-317
- Martin PG, Butler JE, Gandevia SC, Taylor JL (2008a) Noninvasive stimulation of human corticospinal axons innervating leg muscles *Journal of Neurophysiology* 100:1080-1086
- Martin PG, Smith JL, Butler JE, Gandevia SC, Taylor JL (2006) Fatigue-sensitive afferents inhibit extensor but not flexor motoneurons in humans *J Neurosci* 26:4796-4802 doi:10.1523/JNEUROSCI.5487-05.2006
- Martin PG, Weerakkody N, Gandevia SC, Taylor JL (2008b) Group III and IV muscle afferents differentially affect the motor cortex and motoneurons in humans *J Physiol* 586:1277-1289 doi:10.1113/jphysiol.2007.140426
- Martin V, Millet G, Lattier G, Perrod L (2005) Why does knee extensor muscles torque decrease after eccentric-type exercise *J Sports Med Phys Fitness* 45:143-151

- Mayo NE et al. (2020) Participation in and outcomes from a 12-month tailored exercise programme for people with multiple sclerosis (MSTEP©): a randomized trial *Clinical Rehabilitation* 34:927-937
- McCullagh R, Fitzgerald AP, Murphy RP, Cooke G (2008) Long-term benefits of exercising on quality of life and fatigue in multiple sclerosis patients with mild disability: a pilot study *Clinical rehabilitation* 22:206-214
- McDonald WI et al. (2001) Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 50:121-127
- McKenna MJ et al. (2006) N-acetylcysteine attenuates the decline in muscle Na⁺, K⁺-pump activity and delays fatigue during prolonged exercise in humans *The Journal of physiology* 576:279-288
- Medina-Perez C, de Souza-Teixeira F, Fernandez-Gonzalo R, de Paz-Fernandez JA (2014) Effects of a resistance training program and subsequent detraining on muscle strength and muscle power in multiple sclerosis patients *NeuroRehabilitation* 34:523-530
- Medved I, Brown MJ, Bjorksten AR, Leppik JA, Sostaric S, McKenna MJ (2003) N-acetylcysteine infusion alters blood redox status but not time to fatigue during intense exercise in humans *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)* 94:1572-1582 doi:10.1152/jappphysiol.00884.2002
- Meeusen R, Watson P (2007) Amino acids and the brain: do they play a role in “central fatigue”? *International journal of sport nutrition and exercise metabolism* 17:S37-S46
- Meeusen R, Watson P, Dvorak J (2006a) The brain and fatigue: new opportunities for nutritional interventions? *J Sports Sci* 24:773-782 doi:10.1080/02640410500483022
- Meeusen R, Watson P, Hasegawa H, Roelands B, Piacentini MF (2006b) Central fatigue *Sports Medicine* 36:881-909
- Merton P (1954) Voluntary strength and fatigue *The Journal of physiology* 123:553-564
- Millet GY (2011) Can neuromuscular fatigue explain running strategies and performance in ultra-marathons? *Sports medicine* 41:489-506
- Millet GY, Martin V, Martin A, Verges S (2011) Electrical stimulation for testing neuromuscular function: from sport to pathology *Eur J Appl Physiol* 111:2489-2500 doi:10.1007/s00421-011-1996-y
- Mills R, Young C, Nicholas R, Pallant J, Tennant A (2009) Rasch analysis of the Fatigue Severity Scale in multiple sclerosis *Multiple Sclerosis Journal* 15:81-87
- Mills RJ, Young CA, Pallant JF, Tennant A (2010) Rasch analysis of the Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) in multiple sclerosis *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 81:1049-1051 doi:10.1136/jnnp.2008.151340
- Mohr DC, Hart SL, Goldberg A (2003) Effects of treatment for depression on fatigue in multiple sclerosis *Psychosomatic medicine* 65:542-547
- Mokhtarzade M et al. (2018) Exercise-induced changes in neurotrophic factors and markers of blood-brain barrier permeability are moderated by weight status in multiple sclerosis *Neuropeptides* 70:93-100
- Moradi M, Sahraian MA, Aghsaie A, Kordi MR, Meysamie A, Abolhasani M, Sobhani V (2015) Effects of eight-week resistance training program in men with multiple sclerosis *Asian journal of sports medicine* 6
- Moreau et al. (2020) Le point sur la sclérose en plaques
- Morin S, Ahmaïdi S, Lepretre P-M (2016) Relevance of Damped Harmonic Oscillation for Modeling the Training Effects on Daily Physical Performance Capacity in Team Sport *International Journal of Sports Physiology & Performance* 11
- Morrison EH, Cooper DM, White LJ, Larson J, Leu S-Y, Zaldivar F, Ng AV (2008) Ratings of perceived exertion during aerobic exercise in multiple sclerosis *Archives of physical medicine and rehabilitation* 89:1570-1574
- 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 *Multiple Sclerosis Journal* 8:161-168

- Motl R, Goldman M (2011) Physical inactivity, neurological disability, and cardiorespiratory fitness in multiple sclerosis *Acta neurologica scandinavica* 123:98-104
- Motl R, McAuley E, Sandroff B, Hubbard E (2015) Descriptive epidemiology of physical activity rates in multiple sclerosis *Acta Neurologica Scandinavica* 131:422-425
- Motl RW (2010) Physical activity and irreversible disability in multiple sclerosis *Exercise and sport sciences reviews* 38:186-191
- Motl RW, Goldman MD, Benedict RH (2010) Walking impairment in patients with multiple sclerosis: exercise training as a treatment option *Neuropsychiatric disease and treatment* 6:767
- Motl RW, Gosney J (2008) Effect of exercise training on quality of life in multiple sclerosis: a meta-analysis *Multiple Sclerosis Journal* 14:129-135
- Motl RW, McAuley E, Snook EM (2005) Physical activity and multiple sclerosis: a meta-analysis *Multiple Sclerosis Journal* 11:459-463
- Motl RW, Pilutti LA (2012) The benefits of exercise training in multiple sclerosis *Nat Rev Neurol* 8:487-497 doi:10.1038/nrneurol.2012.136
- Motl RW et al. (2017) Exercise in patients with multiple sclerosis *The Lancet Neurology* 16:848-856 doi:10.1016/s1474-4422(17)30281-8
- Motl RW, Sandroff BM, Suh Y, Sosnoff JJ (2012a) Energy cost of walking and its association with gait parameters, daily activity, and fatigue in persons with mild multiple sclerosis *Neurorehabilitation and neural repair* 26:1015-1021
- Motl RW, Smith DC, Elliott J, Weikert M, Dlugonski D, Sosnoff JJ (2012b) Combined training improves walking mobility in persons with significant disability from multiple sclerosis: a pilot study *Journal of Neurologic Physical Therapy* 36:32-37
- Motl RW, Snook EM, McAuley E, Scott JA, Douglass ML (2006) Correlates of physical activity among individuals with multiple sclerosis *Annals of behavioral medicine* 32:154-161
- Myers J, Herbert WG, Humphrey RH (2002) ACSM's resources for clinical exercise physiology: musculoskeletal, neuromuscular, neoplastic, immunologic, and hematologic conditions. Lippincott Williams & Wilkins,
- N**agaraj K, Taly AB, Gupta A, Prasad C, Christopher R (2013) Prevalence of fatigue in patients with multiple sclerosis and its effect on the quality of life *J Neurosci Rural Pract* 4:278-282 doi:10.4103/0976-3147.118774
- Naghibzadeh M, Ranjbar R, Tabandeh MR, Habibi A (2018) Effects of Two Training Programs on Transcriptional Levels of Neurotrophins and Glial Cells Population in Hippocampus of Experimental Multiple Sclerosis *Int J Sports Med* 39:604-612 doi:10.1055/a-0608-4635
- Negahban H, Rezaie S, Goharpey S (2013) Massage therapy and exercise therapy in patients with multiple sclerosis: a randomized controlled pilot study *Clin Rehabil* 27:1126-1136 doi:10.1177/0269215513491586
- Newman M, Dawes H, van den Berg M, Wade D, Burridge J, Izadi H (2007) Can aerobic treadmill training reduce the effort of walking and fatigue in people with multiple sclerosis: a pilot study *Multiple Sclerosis Journal* 13:113-119
- Newsholme E (1987) Amino acids, brain neurotransmitters and a functional link between muscle and brain that is important in sustained exercise *Advances in myochemistry*
- Ng A, Dao H, Miller R, Gelinas D, Kent-Braun J (2000) Blunted pressor and intramuscular metabolic responses to voluntary isometric exercise in multiple sclerosis *Journal of Applied Physiology* 88:871-880
- Niino M, Miyazaki Y (2017) Radiologically isolated syndrome and clinically isolated syndrome *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 8:24-32
- Nuzzo JL, Kennedy DS, Finn HT, Taylor JL (2021) Voluntary activation of knee extensor muscles with transcranial magnetic stimulation *Journal of Applied Physiology* 130:589-604
- Nybo L, Secher NH (2004) Cerebral perturbations provoked by prolonged exercise *Progress in neurobiology* 72:223-261 doi:10.1016/j.pneurobio.2004.03.005
- O**ken BS et al. (2004) Randomized controlled trial of yoga and exercise in multiple sclerosis *Neurology* 62:2058-2064

- Oliva Ramirez A, Keenan A, Kalau O, Worthington E, Cohen L, Singh S (2021) Prevalence and burden of multiple sclerosis-related fatigue: a systematic literature review *BMC neurology* 21:1-16
- Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L (2017) Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis *Nat Rev Neurol* 13:25-36 doi:10.1038/nrneurol.2016.187
- Ouallet J-C, Brochet B (2004) Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques *EMC-Neurologie* 1:415-457
- Ozkul C, Guclu-Gunduz A, Irkeç C, Fidan I, Aydın Y, Ozkan T, Yazici G (2018) Effect of combined exercise training on serum brain-derived neurotrophic factor, suppressors of cytokine signaling 1 and 3 in patients with multiple sclerosis *Journal of neuroimmunology* 316:121-129
- P**enner 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 *Multiple Sclerosis Journal* 15:1509-1517
- Pérez CA, Sánchez VM, Teixeira F, Fernández J (2007) Effects of a resistance training program in multiple sclerosis Spanish patients: a pilot study *Journal of sport rehabilitation* 16
- Petajan JH, Gappmaier E, White AT, Spencer MK, Mino L, Hicks RW (1996) Impact of aerobic training on fitness and quality of life in multiple sclerosis *Annals of neurology* 39:432-441
- Petajan JH, White AT (1999) Recommendations for physical activity in patients with multiple sclerosis *Sports medicine* 27:179-191
- Pierrot-Deseilligny E, Burke D (2012) *The circuitry of the human spinal cord: spinal and corticospinal mechanisms of movement.* Cambridge University Press,
- 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 doi:10.1016/j.jns.2005.11.025
- Platta ME, Ensari I, Motl RW, Pilutti LA (2016) Effect of exercise training on fitness in multiple sclerosis: a meta-analysis *Archives of physical medicine and rehabilitation* 97:1564-1572
- Plow MA, Mathiowetz V, Lowe DA (2009) Comparing individualized rehabilitation to a group wellness intervention for persons with multiple sclerosis *American journal of health promotion* : *AJHP* 24:23-26 doi:10.4278/ajhp.071211128
- Ponichtera-Mulcare JA, Mathews T, Barrett PJ, Gupta SC (1997) Change in aerobic fitness of patients with multiple sclerosis during a 6-month training program *Research in Sports Medicine: An International Journal* 7:265-272
- Poser CM et al. (1983) New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 13:227-231
- 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 *Physical therapy* 87:545-555
- Rasova K, Havrdova E, Brandejsky P, Zálišová 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 *Multiple Sclerosis Journal* 12:227-234
- Reindell H, Roskamm W, Gerschle (1962) *Das intervall training.*
Munche (Germany): John Ambrosius Barth Publishing,
- Rice CL, Vollmer TL, Bigland-Ritchie B (1992) Neuromuscular responses of patients with multiple sclerosis *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine* 15:1123-1132
- Rocca MA et al. (2009) Influence of task complexity during coordinated hand and foot movements in MS patients with and without fatigue. A kinematic and functional MRI study *J Neurol* 256:470-482 doi:10.1007/s00415-009-0116-y

- Rocca MA et al. (2003) Evidence for axonal pathology and adaptive cortical reorganization in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis *NeuroImage* 18:847-855 doi:10.1016/s1053-8119(03)00043-0
- Rodgers MM, Mulcare JA, King DL, Mathews T, Gupta SC, Glaser RM (1999) Gait characteristics of individuals with multiple sclerosis before and after a 6-month aerobic training program
- Rodriguez-Falces J, Place N (2018) Determinants, analysis and interpretation of the muscle compound action potential (M wave) in humans: implications for the study of muscle fatigue *Eur J Appl Physiol* 118:501-521 doi:10.1007/s00421-017-3788-5
- Roelcke U et al. (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* 48:1566-1571 doi:10.1212/wnl.48.6.1566
- Romani A, Bergamaschi R, Candeloro E, Alfonsi E, Callieco R, Cosi V (2004) Fatigue in multiple sclerosis: multidimensional assessment and response to symptomatic treatment *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 10:462-468 doi:10.1191/1352458504ms1051oa
- Romberg A, Virtanen A, Ruutiainen J (2005) Long-term exercise improves functional impairment but not quality of life in multiple sclerosis *Journal of neurology* 252:839-845
- Romberg A et al. (2004) Effects of a 6-month exercise program on patients with multiple sclerosis: a randomized study *Neurology* 63:2034-2038
- Rooney S, McFadyen A, Wood L, Moffat F, Paul L (2019a) Minimally important difference of the fatigue severity scale and modified fatigue impact scale in people with multiple sclerosis *Multiple sclerosis and related disorders* 35:158-163
- Rooney S, McWilliam G, Wood L, Moffat F, Paul L (2022) Oxygen Cost of Walking in People With Multiple Sclerosis and Its Association With Fatigue: A Systematic Review and Meta-analysis *International Journal of MS Care* 24:74-80
- Rooney S, Riemenschneider M, Dalgas U, Jørgensen M-LK, Michelsen A-S, Brønd JC, Hvid LG (2021) Physical activity is associated with neuromuscular and physical function in patients with multiple sclerosis independent of disease severity *Disability and rehabilitation* 43:632-639
- Rooney S, Wood L, Moffat F, Paul L (2019b) Is fatigue associated with aerobic capacity and muscle strength in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis *Archives of physical medicine and rehabilitation* 100:2193-2204
- Rossmann MJ, Venturelli M, McDaniel J, Amann M, Richardson RS (2012) Muscle mass and peripheral fatigue: a potential role for afferent feedback? *Acta physiologica* 206:242-250
- Rozand V, Sundberg CW, Hunter SK, Smith AE (2020) Age-related deficits in voluntary activation: a systematic review and meta-analysis *Medicine and science in sports and exercise* 52:549
- Rzepka M, Toś M, Boroń M, Gibas K, Krzystanek E (2020) Relationship between Fatigue and Physical Activity in a Polish Cohort of Multiple Sclerosis Patients *Medicina* 56:726
- Saari A, Tolonen U, Pääkkö E, Suominen K, Jauhiainen J, Sotaniemi K, Myllylä V (2009) Sweating impairment in patients with multiple sclerosis *Acta neurologica scandinavica* 120:358-363
- Šabanagić-Hajrić S, Suljić E, Kučukalić A (2015) Fatigue during multiple sclerosis relapse and its relationship to depression and neurological disability *Psychiatria Danubina* 27:0-412
- Sabapathy NM, Minahan CL, Turner GT, Broadley SA (2011a) Comparing endurance- and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study *Clin Rehabil* 25:14-24 doi:10.1177/0269215510375908
- Sabapathy NM, Minahan CL, Turner GT, Broadley SA (2011b) Comparing endurance-and resistance-exercise training in people with multiple sclerosis: a randomized pilot study *Clinical rehabilitation* 25:14-24
- Sandroff B, Dlugonski D, Weikert M, Suh Y, Balantrapu S, Motl R (2012) Physical activity and multiple sclerosis: new insights regarding inactivity *Acta Neurologica Scandinavica* 126:256-262
- Sandroff BM, Johnson CL, Motl RW (2017) Exercise training effects on memory and hippocampal viscoelasticity in multiple sclerosis: a novel application of magnetic resonance elastography *Neuroradiology* 59:61-67 doi:10.1007/s00234-016-1767-x

- Sandroff BM, Klaren RE, Pilutti LA, Motl RW (2014) Oxygen cost of walking in persons with multiple sclerosis: disability matters, but why? *Multiple sclerosis international* 2014
- Sangelaji B, Nabavi SM, Estebarsari F, Banshi MR, Rashidian H, Jamshidi E, Dastoorpour M (2014) Effect of combination exercise therapy on walking distance, postural balance, fatigue and quality of life in multiple sclerosis patients: a clinical trial study *Iran Red Crescent Med J* 16:e17173 doi:10.5812/ircmj.17173
- Savci S, Inal-Ince D, Arikan H, Guclu-Gunduz A, Cetisli-Korkmaz N, Armutlu K, Karabudak R (2005) Six-minute walk distance as a measure of functional exercise capacity in multiple sclerosis *Disability and rehabilitation* 27:1365-1371
- Schapiro RT, Petajan JH, Kosich D, Molk B, Feeney J (1988) Role of cardiovascular fitness in multiple sclerosis: a pilot study *Journal of Neurologic Rehabilitation* 2:43-49
- Schmidt S, Jöstingmeyer P (2019) Depression, fatigue and disability are independently associated with quality of life in patients with multiple sclerosis: results of a cross-sectional study *Multiple sclerosis and related disorders* 35:262-269
- Schmidt S, Wonneberger M (2014) Long-term endurance exercise improves aerobic capacity in patients with relapsing–remitting Multiple Sclerosis: Impact of baseline fatigue *Journal of the neurological sciences* 336:29-35
- Schulz K-H et al. (2004) Impact of aerobic training on immune-endocrine parameters, neurotrophic factors, quality of life and coordinative function in multiple sclerosis *Journal of the neurological sciences* 225:11-18
- Schumacher GA et al. (1965) Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis *Annals of the New York Academy of Sciences* 122:552-568
- Schumann M, Feuerbacher JF, Sünkeler M, Freitag N, Rønnestad BR, Doma K, Lundberg TR (2022) Compatibility of Concurrent Aerobic and Strength Training for Skeletal Muscle Size and Function: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis *Sports medicine (Auckland, NZ)* 52:601-612 doi:10.1007/s40279-021-01587-7
- Schwid SR et al. (1999) Quantitative assessment of motor fatigue and strength in MS *Neurology* 53:743-743
- Sebastião E, Learmonth YC, Motl RW (2017) Lower physical activity in persons with multiple sclerosis at increased fall risk: a cross-sectional study *American journal of physical medicine & rehabilitation* 96:357-361
- Severijns D, Lemmens M, Thoelen R, Feys P (2016) Motor fatigability after low-intensity hand grip exercises in persons with multiple sclerosis *Mult Scler Relat Disord* 10:7-13 doi:10.1016/j.msard.2016.08.007
- Severijns D, Zijdewind I, Dalgas U, Lamers I, Lismont C, Feys P (2017) The Assessment of Motor Fatigability in Persons With Multiple Sclerosis: A Systematic Review *Neurorehabil Neural Repair* 31:413-431 doi:10.1177/1545968317690831
- Sharma KR, Kent-Braun J, Mynhier MA, Weiner MW, Miller RG (1995) Evidence of an abnormal intramuscular component of fatigue in multiple sclerosis *Muscle Nerve* 18:1403-1411 doi:10.1002/mus.880181210
- Sheean GL, Murray N, Rothwell JC, Miller DH, Thompson AJ (1997) An electrophysiological study of the mechanism of fatigue in multiple sclerosis *Brain: a journal of neurology* 120:299-315
- Sicras-Mainar A, Ruíz-Beato E, Navarro-Artieda R, Maurino J (2017) Comorbidity and metabolic syndrome in patients with multiple sclerosis from Asturias and Catalonia, Spain *BMC neurology* 17:1-6
- Sidhu SK, Weavil JC, Mangum TS, Jessop JE, Richardson RS, Morgan DE, Amann M (2017) Group III/IV locomotor muscle afferents alter motor cortical and corticospinal excitability and promote central fatigue during cycling exercise *Clinical Neurophysiology* 128:44-55
- Sidhu SK et al. (2014) Spinal μ -opioid receptor-sensitive lower limb muscle afferents determine corticospinal responsiveness and promote central fatigue in upper limb muscle *J Physiol* 592:5011-5024 doi:10.1113/jphysiol.2014.275438
- Sieck G, Prakash Y *Fatigue at the neuromuscular junction*. In: *Fatigue*, 1995. Springer, pp 83-100

- Skjerbæk AG et al. (2014) Endurance training is feasible in severely disabled patients with progressive multiple sclerosis *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 20:627-630 doi:10.1177/1352458513505351
- Soderlund K, Greenhaff P, Hultman E (1992) Energy metabolism in type I and type II human muscle fibres during short term electrical stimulation at different frequencies *Acta Physiologica Scandinavica* 144:15-22
- Steens A, de Vries A, Hemmen J, Heersema T, Heerings M, Maurits N, Zijdevind I (2012) Fatigue perceived by multiple sclerosis patients is associated with muscle fatigue *Neurorehabil Neural Repair* 26:48-57 doi:10.1177/1545968311416991
- Stefanatos R, Sanz A (2018) The role of mitochondrial ROS in the aging brain *FEBS letters* 592:743-758
- Stellmann JP et al. (2020) Aerobic Exercise Induces Functional and Structural Reorganization of CNS Networks in Multiple Sclerosis: A Randomized Controlled Trial *Frontiers in human neuroscience* 14:255 doi:10.3389/fnhum.2020.00255
- Stroud NM, Minahan CL (2009) The impact of regular physical activity on fatigue, depression and quality of life in persons with multiple sclerosis *Health and quality of life outcomes* 7:1-10
- Sundberg CW, Prost RW, Fitts RH, Hunter SK (2019) Bioenergetic basis for the increased fatigability with ageing *The Journal of physiology* 597:4943-4957
- Surakka J, Romberg A, Ruutiainen J, Aunola S, Virtanen A, Karppi S-L, Mäentaka K (2004) Effects of aerobic and strength exercise on motor fatigue in men and women with multiple sclerosis: a randomized controlled trial *Clinical rehabilitation* 18:737-746
- Sutherland G, Andersen MB, Stoové MA (2001) Can aerobic exercise training affect health-related quality of life for people with multiple sclerosis? *Journal of Sport and Exercise Psychology* 23:122-135
- Swank C, Thompson M, Medley A (2013) Aerobic exercise in people with multiple sclerosis: its feasibility and secondary benefits *International journal of MS care* 15:138-145
- T**allner A, Mäurer M, Pfeifer K (2013) Multiple sclerosis and physical activity: an historical perspective *Der Nervenarzt* 84:1238-1244
- Tarakci E, Yeldan I, Huseyinsinoglu BE, Zenginler Y, Eraksoy M (2013) Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial *Clin Rehabil* 27:813-822 doi:10.1177/0269215513481047
- Tarasiuk J, Kapica-Topczewska K, Czarnowska A, Chorąży M, Kochanowicz J, Kułakowska A (2021) Co-occurrence of Fatigue and Depression in People With Multiple Sclerosis: A Mini-Review *Frontiers in Neurology* 12
- Taul-Madsen L, Connolly L, Dennett R, Freeman J, Dalgas U, Hvid LG (2021) Is aerobic or resistance training the most effective exercise modality for improving lower extremity physical function and perceived fatigue in people with multiple sclerosis? A systematic review and meta-analysis *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 102:2032-2048
- Taul-Madsen L, Dalgas U, Kjølhede T, Hvid LG, Petersen T, Riemenschneider M (2020) A Head-to-Head Comparison of an Isometric and a Concentric Fatigability Protocol and the Association With Fatigue and Walking in Persons With Multiple Sclerosis *Neurorehabilitation and Neural Repair*:1545968320920250
- Taylor JL, Amann M, Duchateau J, Meeusen R, Rice CL (2016) Neural Contributions to Muscle Fatigue: From the Brain to the Muscle and Back Again *Med Sci Sports Exerc* 48:2294-2306 doi:10.1249/mss.0000000000000923
- Taylor JL, Todd G, Gandevia SC (2006a) Evidence for a supraspinal contribution to human muscle fatigue *Clinical and experimental pharmacology and physiology* 33:400-405
- Taylor N, Dodd K, Prasad D, Denisenko S (2006b) Progressive resistance exercise for people with multiple sclerosis *Disability and rehabilitation* 28:1119-1126
- Tellez N, Rio J, Tintore M, Nos C, Galan I, Montalban X (2005) Does the Modified Fatigue Impact Scale offer a more comprehensive assessment of fatigue in MS? *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 11:198-202 doi:10.1191/1352458505ms1148oa

- Thickbroom GW, Sacco P, Kermode AG, Archer SA, Byrnes ML, Guilfoyle A, Mastaglia FL (2006) Central motor drive and perception of effort during fatigue in multiple sclerosis *J Neurol* 253:1048-1053 doi:10.1007/s00415-006-0159-2
- Thomas K, Goodall S, Stone M, Howatson G, Gibson ASC, Ansley L (2015) Central and peripheral fatigue in male cyclists after 4-, 20-, and 40-km time trials *Medicine & Science in Sports & Exercise* 47:537-546
- Thompson AJ et al. (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria *The Lancet Neurology* 17:162-173
- Todd G, Taylor JL, Gandevia SC (2016) Measurement of voluntary activation based on transcranial magnetic stimulation over the motor cortex *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985) 121:678-686 doi:10.1152/jappphysiol.00293.2016
- Tremblay MS et al. (2017) Sedentary behavior research network (SBRN)—terminology consensus project process and outcome *International journal of behavioral nutrition and physical activity* 14:1-17
- Twomey R, Aboodarda SJ, Kruger R, Culos-Reed SN, Temesi J, Millet GY (2017) Neuromuscular fatigue during exercise: Methodological considerations, etiology and potential role in chronic fatigue *Neurophysiol Clin* 47:95-110 doi:10.1016/j.neucli.2017.03.002
- Twomey R, Martin T, Temesi J, Culos-Reed SN, Millet GY (2018) Tailored exercise interventions to reduce fatigue in cancer survivors: study protocol of a randomized controlled trial *BMC cancer* 18:1-19
- U**hrbrand A, Stenager E, Pedersen MS, Dalgas U (2015) Parkinson's disease and intensive exercise therapy—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Journal of the neurological sciences* 353:9-19
- V**alet M et al. (2017) Fatigue and physical fitness of mildly disabled persons with multiple sclerosis: a cross-sectional study *Int J Rehabil Res* 40:268-274 doi:10.1097/MRR.0000000000000238
- van den Berg M, Dawes H, Wade D, Newman M, Burridge J, Izadi H, Sackley C (2006) Treadmill training for individuals with multiple sclerosis: a pilot randomised trial *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 77:531-533
- Veldhuijzen van Zanten JJ, Pilutti LA, Duda JL, Motl RW (2016) Sedentary behaviour in people with multiple sclerosis: Is it time to stand up against MS? *Multiple Sclerosis Journal* 22:1250-1256
- Vercoulen JH et al. (1996) The measurement of fatigue in patients with multiple sclerosis: a multidimensional comparison with patients with chronic fatigue syndrome and healthy subjects *Archives of neurology* 53:642-649
- W**arburton DE, McKenzie DC, Haykowsky MJ, Taylor A, Shoemaker P, Ignaszewski AP, Chan SY (2005) Effectiveness of high-intensity interval training for the rehabilitation of patients with coronary artery disease *The American journal of cardiology* 95:1080-1084
- Wens I, Dalgas U, Vandenabeele F, Grevendonk L, Verboven K, Hansen D, Eijnde BO (2015a) High Intensity Exercise in Multiple Sclerosis: Effects on Muscle Contractile Characteristics and Exercise Capacity, a Randomised Controlled Trial *PLoS One* 10:e0133697 doi:10.1371/journal.pone.0133697
- Wens I et al. (2017) High intensity aerobic and resistance exercise can improve glucose tolerance in persons with multiple sclerosis: a randomized controlled trial *American journal of physical medicine & rehabilitation* 96:161-166
- Wens I et al. (2015b) Impact of 24 Weeks of Resistance and Endurance Exercise on Glucose Tolerance in Persons with Multiple Sclerosis *Am J Phys Med Rehabil* 94:838-847 doi:10.1097/phm.0000000000000257
- Wens I, Keytsman C, Deckx N, Cools N, Dalgas U, Eijnde B (2016) Brain derived neurotrophic factor in multiple sclerosis: effect of 24 weeks endurance and resistance training *European journal of neurology* 23:1028-1035

- West M et al. (2015) Effect of prehabilitation on objectively measured physical fitness after neoadjuvant treatment in preoperative rectal cancer patients: a blinded interventional pilot study *British journal of anaesthesia* 114:244-251
- Westerblad H (2016) Acidosis Is Not a Significant Cause of Skeletal Muscle Fatigue *Med Sci Sports Exerc* 48:2339-2342 doi:10.1249/mss.0000000000001044
- White A, Lee J, Light A, Light K (2009) Brain activation in multiple sclerosis: a BOLD fMRI study of the effects of fatiguing hand exercise *Multiple Sclerosis Journal* 15:580-586
- White L, McCoy S, Castellano V, Ferguson M, Hou W, Dressendorfer R (2006a) Effect of resistance training on risk of coronary artery disease in women with multiple sclerosis *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 66:351-356
- White L, McCoy S, Castellano V, Gutierrez G, Stevens J, Walter G, Vandeborne K (2004) Resistance training improves strength and functional capacity in persons with multiple sclerosis *Multiple Sclerosis Journal* 10:668-674
- White LJ, Castellano V, Mc Coy SC (2006b) Cytokine responses to resistance training in people with multiple sclerosis *Journal of sports sciences* 24:911-914
- Wilson JM, Marin PJ, Rhea MR, Wilson SM, Loenneke JP, Anderson JC (2012) Concurrent training: a meta-analysis examining interference of aerobic and resistance exercises *The Journal of Strength & Conditioning Research* 26:2293-2307
- Wonneberger M, Schmidt S (2015) Changes of gait parameters following long-term aerobic endurance exercise in mildly disabled multiple sclerosis patients: an exploratory study *European journal of physical and rehabilitation medicine* 51:755-762
- Wonneberger M, Schmidt S (2019) High-intensity interval ergometer training improves aerobic capacity and fatigue in patients with multiple sclerosis *Sport Sciences for Health* 15:559-567
- Wood B et al. (2013) Prevalence and concurrence of anxiety, depression and fatigue over time in multiple sclerosis *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 19:217-224 doi:10.1177/1352458512450351
- Y**ates HA, Vardy TC, Kuchera ML, Ripley BD, Johnson JC (2002) Effects of osteopathic manipulative treatment and concentric and eccentric maximal-effort exercise on women with multiple sclerosis: a pilot study *Journal of Osteopathic Medicine* 102:267-275
- Z**aenker P, Favret F, Lonsdorfer E, Muff G, de Seze J, Isner-Horobeti ME (2018) High-intensity interval training combined with resistance training improves physiological capacities, strength and quality of life in multiple sclerosis patients: a pilot study *Eur J Phys Rehabil Med* 54:58-67 doi:10.23736/s1973-9087.17.04637-8
- Zehr EP (2002) Considerations for use of the Hoffmann reflex in exercise studies *Eur J Appl Physiol* 86:455-468 doi:10.1007/s00421-002-0577-5
- Zielińska-Nowak E, Włodarczyk L, Kostka J, Miller E (2020) New strategies for rehabilitation and pharmacological treatment of fatigue syndrome in multiple sclerosis *Journal of clinical medicine* 9:3592
- Zijdewind I, Prak RF, Wolkorte R (2016) Fatigue and Fatigability in Persons With Multiple Sclerosis *Exerc Sport Sci Rev* 44:123-128 doi:10.1249/JES.0000000000000088
- Zimmer P et al. (2018) High-intensity interval exercise improves cognitive performance and reduces matrix metalloproteinases-2 serum levels in persons with multiple sclerosis: A randomized controlled trial *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)* 24:1635-1644 doi:10.1177/1352458517728342

ANNEXES

**ANNEXE 1 – ÉCHELLE MODIFIÉE DE
L'IMPACT DE LA FATIGUE**

—

MODIFIED FATIGUE IMPACT SCALE (MFIS)

EMIF-SEP abrégé (21 items)

Instructions pour remplir le questionnaire :

Les questions qui suivent portent sur les conséquences de la fatigue. Veuillez lire attentivement chaque proposition, puis cochez la case correspondante à la réponse choisie en considérant la fatigue que vous avez ressentie pendant **ces quatre dernières semaines**. Nous vous remercions de répondre à chaque question. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la proposition la plus proche de votre situation. Il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse.

Si vous ne comprenez pas le sens de certains mots ou certaines phrases ou si vous avez besoin d'aide, n'hésitez pas à contacter

En raison de ma fatigue, au cours des quatre dernières semaines,

| | C'est tout à fait vrai | C'est plutôt vrai | C'est plutôt faux | C'est tout à fait faux |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. J'ai été moins attentif(ve) à ce qui se passait autour de moi. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. J'ai eu du mal à suivre très longtemps une conversation, une émission de télévision... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Je n'ai pas pu garder les idées claires. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. J'ai été maladroit(e) ou moins précis(e) dans mes mouvements. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. J'ai été distrait(e) ou étourdi(e). | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. J'ai dû faire attention dans le choix de mes activités physiques. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. J'ai eu moins envie de faire des efforts physiques. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. J'ai eu moins envie de sortir, de voir des amis... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

En raison de ma fatigue, au cours des quatre dernières semaines,

| | C'est tout à fait vrai | C'est plutôt vrai | C'est plutôt faux | C'est tout à fait faux |
|---|---------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|
| 9. J'ai eu plus de mal à faire des choses qui m'obligeaient à sortir de chez moi. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. J'ai eu du mal à faire des efforts physiques prolongés. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. J'ai eu du mal à prendre des décisions. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. J'ai eu moins envie de commencer quelque chose qui m'obligeait à réfléchir. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. J'avais moins de force dans les muscles. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. J'ai été mal à l'aise physiquement. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. J'ai eu du mal à terminer des choses quand il fallait réfléchir. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. J'ai eu du mal à organiser mes idées à la maison ou au travail... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. J'ai eu du mal à terminer les choses qui demandaient un effort physique. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. J'ai eu l'impression d'être plus lent(e) pour réfléchir. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. J'ai eu du mal à me concentrer. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. J'ai réduit les activités qui demandaient un effort physique. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. J'ai eu besoin de me reposer plus souvent ou plus longtemps. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

ANNEXE 2 – ÉCHELLE DE SEVERITÉ DE LA FATIGUE

—

FATIGUE SEVERITY SCALE (FSS)

ECHELLE DE SEVERITE DE FATIGUE
(Fatigue Severity Scale FSS)

- Lisez chaque item et cochez/entourez un chiffre qui s'applique le plus à vous durant la semaine passée.
- Une valeur basse indique que l'affirmation ne s'applique pas tout à fait ou pas du tout, tandis qu'une valeur élevée indique que l'affirmation s'applique fortement à votre état ou à ce que vous avez ressenti au cours de la semaine passée.

QUESTIONNAIRE

« *Durant la semaine passée j'ai trouvé que...* »

Score/Intensité

| | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|
| Je suis moins motivé quand je suis fatigué(e) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| L'exercice physique me rend fatigué | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Je suis facilement fatigué(e) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| La fatigue gêne mon fonctionnement physique | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| La fatigue me cause fréquemment des problèmes | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| Ma fatigue m'empêche d'avoir une activité physique soutenue | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| La fatigue m'empêche d'accomplir certains devoirs et responsabilités | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| La fatigue est parmi mes trois symptômes les plus invalidants | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| La fatigue interfère avec ma vie professionnelle et/ou familiale et/ou sociale | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |

SCORE MOYEN : (Total/9)

SCORE TOTAL :

D'après : Krupp, L.B., La Rocca, N.G., Muir-Nash, J., Steinberg, A.D., 1989. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Archives of Neurology 46, 1121-3.

**ANNEXE 3 – INDEX DE QUALITÉ DU
SOMMEIL DE PITTSBURGH**

—

**PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX
(PSQI)**



Index de Qualité du Sommeil de Pittsburgh (PSQI)

Test effectué le :/...../..... (Jour/mois/année)

Les questions suivantes ont trait à vos habitudes de sommeil pendant le dernier mois seulement. Vos réponses doivent indiquer ce qui correspond aux expériences que vous avez eues pendant la majorité des jours et des nuits au cours du dernier mois. Répondez à toutes les questions.

1/ Au cours du mois dernier, quand êtes-vous habituellement allé vous coucher le soir ?

➤ Heure habituelle du coucher :

2/ Au cours du mois dernier, combien vous a-t-il habituellement fallu de temps (en minutes) pour vous endormir chaque soir ?

➤ Nombre de minutes :

3/ Au cours du mois dernier, quand vous êtes-vous habituellement levé le matin ?

➤ Heure habituelle du lever :

4/ Au cours du mois dernier, combien d'heures de sommeil effectif avez-vous eu chaque nuit ?

(Ce nombre peut être différent du nombre d'heures que vous avez passé au lit)

➤ Heures de sommeil par nuit :

Pour chacune des questions suivantes, indiquez la meilleure réponse. Répondez à toutes les questions.

5/ Au cours du mois dernier, avec quelle fréquence avez-vous eu des troubles du sommeil car ...

| | Pas au cours du dernier mois | Moins d'une fois par semaine | Une ou deux fois par semaine | Trois ou quatre fois par semaine |
|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| a) vous n'avez pas pu vous endormir en moins de 30 mn | | | | |
| b) vous vous êtes réveillé au milieu de la nuit ou précocement le matin | | | | |
| c) vous avez dû vous lever pour aller aux toilettes | | | | |
| d) vous n'avez pas pu respirer correctement | | | | |
| e) vous avez toussé ou | | | | |

| | | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| ronflé bruyamment | | | | |
| f) vous avez eu trop froid | | | | |
| g) vous avez eu trop chaud | | | | |
| h) vous avez eu de mauvais rêves | | | | |
| i) vous avez eu des douleurs | | | | |
| j) pour d'autre(s) raison(s). Donnez une description : | | | | |
| Indiquez la fréquence des troubles du sommeil pour ces raisons | Pas au cours du dernier mois | Moins d'une fois par semaine | Une ou deux fois par semaine | Trois ou quatre fois par semaine |
| | | | | |

6/ Au cours du mois dernier, comment évalueriez-vous globalement la qualité de votre sommeil ?

- Très bonne Assez bonne Assez mauvaise Très mauvaise

7/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous pris des médicaments (prescrits par votre médecin ou achetés sans ordonnance) pour faciliter votre sommeil ?

- Pas au cours du dernier mois Moins d'une fois par semaine Une ou deux fois par semaine Trois ou quatre fois par semaine

8/ Au cours du mois dernier, combien de fois avez-vous eu des difficultés à demeurer éveillé(e) pendant que vous conduisiez, preniez vos repas, étiez occupé(e) dans une activité sociale ?

- Pas au cours du dernier mois Moins d'une fois par semaine Une ou deux fois par semaine Trois ou quatre fois par semaine

9/ Au cours du mois dernier, à quel degré cela a-t-il représenté un problème pour vous d'avoir assez d'enthousiasme pour faire ce que vous aviez à faire ?

- Pas du tout un problème Seulement un tout petit problème Un certain problème Un très gros problème

10/ Avez-vous un conjoint ou un camarade de chambre ?

- Ni l'un, ni l'autre.
 Oui, mais dans une chambre différente.
 Oui, dans la même chambre mais pas dans le même lit.
 Oui, dans le même lit.

11/ Si vous avez un camarade de chambre ou un conjoint, demandez-lui combien de fois le mois dernier vous avez présenté :

| | | | | |
|--|--------------|-------------|-------------|-----------------|
| | Pas au cours | Moins d'une | Une ou deux | Trois ou quatre |
|--|--------------|-------------|-------------|-----------------|

CENTRE DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE HÔTEL-DIEU, PARIS

| | du dernier mois | fois par semaine | fois par semaine | fois par semaine |
|---|-----------------|------------------|------------------|------------------|
| a) un ronflement fort | | | | |
| b) de longues pauses respiratoires pendant votre sommeil | | | | |
| c) des saccades ou des secousses des jambes pendant que vous dormiez | | | | |
| d) des épisodes de désorientation ou de confusion pendant le sommeil | | | | |
| e) d'autres motifs d'agitation pendant le sommeil | | | | |

Score global au PSQI :

Calcul du score global au PSQI

Le **PSQI** comprend **19 questions d'auto-évaluation** et **5 questions posées au conjoint ou compagnon de chambre** (s'il en est un). Seules les questions d'auto-évaluation sont incluses dans le score.

Les 19 questions d'auto-évaluation se combinent pour donner **7 "composantes" du score global**, chaque composante recevant un score de 0 à 3.

Dans tous les cas, un score de 0 indique qu'il n'y a aucune difficulté tandis qu'un score de 3 indique l'existence de difficultés sévères. Les 7 composantes du score s'additionnent pour donner un score global allant de **0 à 21 points**, 0 voulant dire qu'il n'y a **aucune difficulté**, et **21** indiquant au contraire des **difficultés majeures**.

Composante 1 : Qualité subjective du sommeil

- Examinez la **question 6**, et attribuez un score :
- Très bonne = **0** Assez bonne = **1** Assez mauvaise = **2** Très mauvaise = **3**
- Score de la composante 1 =**

Composante 2 : Latence du sommeil

- Examinez la **question 2**, et attribuez un score :
- ≤15 mn = **0** 16-30 mn = **1** 31-60 mn = **2** >60 mn = **3**
- Score de la question 2 =**
- Examinez la **question 5a**, et attribuez un score :
- Pas au cours du dernier mois = **0** Moins d'une fois par semaine = **1** Une ou deux fois par semaine = **2** Trois ou quatre fois par semaine = **3**
- Score de la question 5a =**
- Additionnez les scores des questions 2 et 5a, et attribuez le score de la composante 2 :
- Somme de 0 = **0** Somme de 1-2 = **1** Somme de 3-4 = **2** Somme de 5-6 = **3**
- Score de la composante 2 =**

Composante 3 : Durée du sommeil

- Examinez la **question 4**, et attribuez un score :
- >7 h = **0** 6-7 h = **1** 5-6 h = **2** <5 h = **3**
- Score de la composante 3 =**

Composante 4 : Efficacité habituelle du sommeil

- Indiquez le nombre d'heures de sommeil (**question 4**) :
- Calculez le nombre d'heures passées au lit :
Heure du lever (**question 3**) :
Heure du coucher (**question 1**) :
Nombre d'heures passées au lit :
- Calculez l'efficacité du sommeil : (Nb heures sommeil/Nb heures au lit)×100 = Efficacité habituelle (en %) ⇒ (...../.....)×100 = %
- Attribuez le score de la composante 4 :
>85% = 0 75-84% = 1 65-74% = 2 <65% = 3
Score de la composante 4 =

Composante 5 : Troubles du sommeil

- Examinez les **questions 5b à 5j**, et attribuez des scores à chaque question :
Pas au cours Moins d'une fois Une ou deux fois Trois ou quatre fois
fois
du dernier mois = 0 par semaine = 1 par semaine = 2 par
semaine = 3
**Score de la question 5b = 5c = 5d = 5e = 5f =
5g = 5h = 5i = 5j =**
- Additionnez les scores des questions 5b à 5j, et attribuez le score de la composante 5 :
Somme de 0 = 0 Somme de 1-9 = 1 Somme de 10-18 = 2 Somme
de 19-27 = 3
Score de la composante 5 =

Composante 6 : Utilisation d'un médicament du sommeil

- Examinez la **question 7**, et attribuez un score :
Pas au cours Moins d'une fois Une ou deux fois Trois ou quatre fois
du dernier mois = 0 par semaine = 1 par semaine = 2 par
semaine = 3
Score de la composante 6 =

Composante 7 : Mauvaise forme durant la journée

- Examinez la **question 8**, et attribuez un score :
Pas au cours Moins d'une fois Une ou deux fois Trois ou quatre fois

du dernier mois = **0** par semaine = **1** par semaine = **2** par
semaine = **3**

Score de la question 8 =

➤ Examinez la **question 9**, et attribuez un score :

Pas du tout Seulement un Un certain Un très gros
un problème = **0** tout petit problème = **1** problème = **2** problème = **3**

Score de la question 9 =

➤ Additionnez les scores des questions 8 et 9, et attribuez le score de la composante 7 :

Somme de 0 = **0** Somme de 1-2 = **1** Somme de 3-4 = **2** Somme de 5-6 = **3**

Score de la composante 7 =

Score global au PSQI

➤ Additionnez les scores des 7 composantes :

**ANNEXE 4 – QUESTIONNAIRE SUR LES
HABITUDES D’ACTIVITÉ PHYSIQUE DE
LOISIR DE GODIN**

—

**GODIN LEISURE TIME EXERCICE
QUESTIONNAIRE (GLTEQ)**

Questionnaire « Godin Leisure-Time Exercise »

INSTRUCTIONS

Dans cet extrait de *Godin Leisure-Time Exercise Questionnaire*, les individus sont appelés à compléter un bref questionnaire de quatre items portant sur leurs habitudes d'activité physique pendant leurs temps libres.

CALCULS

Pour la première question, les fréquences hebdomadaires d'activité physique d'intensité élevée, modérée et faible sont multipliées respectivement par neuf, cinq et trois. Le taux d'activité physique hebdomadaire pendant les temps libres est calculée en unité arbitraire en additionnant les produits des différentes composantes, tel que démontré dans la formule ci-dessous.

Taux d'activité hebdomadaire pendant les loisirs = (9 X élevée) + (5 X modérée) + (3 X faible)

La seconde question est utilisée pour calculer la fréquence de l'activité physique hebdomadaire pendant les loisirs suffisamment soutenue pour provoquer une transpiration.

EXEMPLE

Élevé = 3 fois / par semaine

Modérée = 6 fois / par semaine

Faible = 14 fois / par semaine

Taux d'activité hebdomadaire pendant les loisirs = $(9 \times 3) + (5 \times 6) + (3 \times 14) = 27 + 30 + 42 = 99$

- 1- Considérez une période d'**une semaine**. Combien de fois, en moyenne, vous adonnez-vous aux types d'activités physiques suivantes pendant **plus de 15 minutes** durant vos temps libres ? (Inscrivez le nombre approprié sur chaque ligne).

**Nombre de fois
par semaine**

a) **ACTIVITÉ PHYSIQUE D'INTENSITE ELEVEE (FRÉQUENCE
CARDIAQUE ÉLEVÉE)**

(exemple : jogging ou course à pied

ski de fond

nage intensive

bicycle intensif sur une longue distance, ...)

b) **ACTIVITÉ PHYSIQUE MODÉRÉE (SANS ÊTRE EXTÉNUANTE)**

(exemple : marche rapide

tennis

badminton

golf

motoneige

danse

volley-ball,

bicycle de promenade, ...)

c) **ACTIVITÉ PHYSIQUE D'INTENSITE FAIBLE (EFFORT MINIMAL)**

(exemple : marche lente

quilles

golf, curling, ...)

2. Considérez une période d'**une semaine**. Durant vos temps libres, à quelle fréquence pratiquez-vous une activité physique régulière suffisamment soutenue pour provoquer une transpiration (le cœur bat rapidement) ?

Souvent

Parfois

Jamais / rarement

1.

2.

3.

**ANNEXE 5 – ÉCHELLE DE QUALITÉ DE VIE
SEP-59**

—

**MULTIPLE SCLEROSIS QUALITY OF LIFE
(MSQOL-54)**

AUTO-QUESTIONNAIRE SEP-59

AVANT DE REpondre A L'AUTO-QUESTIONNAIRE :

Nous vous prions de bien vouloir compléter les données suivantes.

Date : __ __ / __ __ / ____

Date de naissance : __ __ / __ __ / ____

Sexe : Homme Femme

Cochez la case correspondante

COMMENT REpondre A L'AUTO-QUESTIONNAIRE :

Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.

1 - DANS L'ENSEMBLE, PENSEZ-VOUS QUE VOTRE SANTE EST :

Entourez la réponse de votre choix

- Excellente 1
- Très bonne..... 2
- Bonne. 3
- Médiocre..... 4
- Mauvaise..... 5

2 - PAR RAPPORT A L'ANNEE DERNIERE A LA MEME EPOQUE,

COMMENT TROUVEZ-VOUS VOTRE ETAT DE SANTE EN CE MOMENT ?

Entourez la réponse de votre choix

- Bien meilleur que l'an dernier 1
- Plutôt meilleur..... 2
- A peu près pareil 3
- Plutôt moins bon..... 4
- Beaucoup moins bon..... 5

3 - VOICI UNE LISTE D'ACTIVITES QUE VOUS POUVEZ AVOIR A FAIRE DANS VOTRE VIE DE TOUS LES JOURS :

Pour chacune d'entre elles indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.

Entourez une réponse par ligne

| LISTE D'ACTIVITES | OUI BEAUCOUP LIMITE(E) | OUI UN PEU LIMITE(E) | NON PAS DU TOUT LIMITE(E) |
|---|------------------------|----------------------|---------------------------|
| a - Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport. | 1 | 2 | 3 |
| b - Effort physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules. | 1 | 2 | 3 |
| c - Soulever et porter les courses. | 1 | 2 | 3 |
| d - Monter plusieurs étages par l'escalier | 1 | 2 | 3 |
| e - Monter un étage par l'escalier | 1 | 2 | 3 |
| f - Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir. | 1 | 2 | 3 |
| g - Marcher plus d'un km à pied | 1 | 2 | 3 |
| h - Marcher plusieurs centaines de mètres. | 1 | 2 | 3 |
| i - Marcher une centaine de mètres | 1 | 2 | 3 |
| j - Prendre un bain, une douche ou s'habiller | 1 | 2 | 3 |

4- AU COURS DE CES 4 DERNIERES SEMAINES, ET EN RAISON DE VOTRE ETAT PHYSIQUE :

Entourez une réponse par ligne

| | OUI | NON |
|---|-----|-----|
| a - Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles. | 1 | 2 |
| b - Avez-vous accompli moins de choses que ce que vous auriez souhaité | 1 | 2 |
| c - Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses | 1 | 2 |
| d - Avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité | 1 | 2 |

5 - AU COURS DE CES 4 DERNIERES SEMAINES, ET EN RAISON DE VOTRE ETAT EMOTIONNEL,

(VOUS SENTIR TRISTE, NERVEUX(SE) OU DEPRIME(E)) :

Entourez une réponse par ligne

| | OUI | NON |
|--|-----|-----|
| a - Avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles | 1 | 2 |
| b - Avez-vous accompli moins de choses que ce que vous auriez souhaité | 1 | 2 |
| c - Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention | 1 | 2 |

6 - AU COURS DE CES 4 DERNIERES SEMAINES DANS QUELLE MESURE EST-CE QUE VOTRE ETAT DE SANTE PHYSIQUE OU EMOTIONNEL, VOUS A GENE(E) DANS VOTRE VIE ET VOS RELATIONS AVEC LES AUTRES : VOTRE FAMILLE, VOS AMIS, VOS CONNAISSANCES ?

Entourez la réponse de votre choix

- Pas du tout 1
- Un petit peu 2
- Moyennement..... 3
- Beaucoup 4
- Enormément..... 5

7 - AU COURS DE CES 4 DERNIERES SEMAINES, QUELLE A ETE L'IMPORTANCE DE VOS DOULEURS PHYSIQUES ?

Entourez la réponse de votre choix

- Nulle 1
- Très faible..... 2
- Faible..... 3
- Moyenne..... 4
- Grande 5
- Très grande 6

8 - AU COURS DE CES 4 DERNIERES SEMAINES, DANS QUELLE MESURE VOS DOULEURS PHYSIQUES VOUS ONT LIMITE(E) DANS VOTRE TRAVAIL OU VOS ACTIVITES DOMESTIQUES ?

Entourez la réponse de votre choix

- Pas du tout 1
- Un petit peu 2
- Moyennement..... 3
- Beaucoup 4
- Enormément..... 5

9 - LES QUESTIONS QUI SUIVENT PORTENT SUR COMMENT VOUS VOUS ETES SENTI (E) AU COURS DE CES 4 DERNIERES SEMAINES. POUR CHAQUE QUESTION MERCI D'INDIQUER LA REPONSE QUI VOUS SEMBLE LA PLUS APPROPRIEE. AU COURS DE CES 4 DERNIERES SEMAINES, Y-A-T-IL EU DES MOMENTS OU :

Entourez une réponse par ligne

| | EN PERMA- NENCE | TRÈS SOUVENT | SOUVENT | QUELQUE- FOIS | RAREMENT | JAMAIS |
|---|--------------------|-----------------|---------|------------------|----------|--------|
| a - Vous vous êtes senti(e) dynamique | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| b - Vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| c - Vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait vous remonter le moral | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| d - Vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| e - Vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| f - Vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| g - Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| h - Vous vous êtes senti(e) heureux(se) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| i - Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

10 - AU COURS DE CES 4 DERNIERES SEMAINES Y-A-T-IL EU DES MOMENTS OU VOTRE ETAT DE SANTE, PHYSIQUE OU EMOTIONNEL, VOUS A GENE(E) DANS VOTRE VIE ET VOS RELATIONS AVEC LES AUTRES: VOTRE FAMILLE, VOS AMIS, VOS CONNAISSANCES ?

Entourez la réponse de votre choix

- Tout le temps..... 1
- Une bonne partie du temps 2
- De temps en temps 3
- Rarement..... 4
- Jamais 5

11 - INDIQUEZ POUR CHACUNE DES PHRASES SUIVANTES DANS QUELLE MESURE ELLES SONT VRAIES OU FAUSSES DANS VOTRE CAS :

Entourez une réponse par ligne

| | TOTALEMENT VRAIE | PLUTOT VRAIE | JE NE SAIS PAS | PLUTOT FAUSSE | TOTALEMENT FAUSSE |
|---|------------------|--------------|----------------|---------------|-------------------|
| a - Je tombe malade plus facilement que les autres | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| b - Je me porte aussi bien que n'importe qui | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| c - Je m'attends à ce que ma santé se dégrade | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| d - Je suis en parfaite santé | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

12 - CONCERNANT VOTRE SANTE, AU COURS DE CES 4 DERNIERES SEMAINES, Y A-T-IL EU DES MOMENTS OU :

Entourez une réponse par ligne

| | EN PERMANENCE | TRES SOUVENT | SOUVENT | QUELQUE-FOIS | RAREMENT | JAMAIS |
|--|---------------|--------------|---------|--------------|----------|--------|
| a - Vous vous êtes senti découragé par vos problèmes de santé ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| b - Vous vous êtes senti frustré par votre état de santé ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| c - Votre santé a-t-elle été un souci dans votre vie ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| d - Vous vous êtes senti accablé par vos problèmes de santé ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

13 - CONCERNANT VOTRE SOMMEIL, AU COURS DE CES 4 DERNIERES SEMAINES, Y A-T-IL EU DES MOMENTS OU :

Entourez une réponse par ligne

| | EN PERMA- NENCE | TRES SOUVENT | SOUVENT | QUELQUE- FOIS | RAREMENT | JAMAIS |
|---|--------------------|-----------------|---------|------------------|----------|--------|
| a - Vous vous êtes senti perturbé dans votre sommeil (crampes, contractures, un sommeil agité, une tension nerveuse) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| b - Vous vous êtes senti reposé au réveil, le matin ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

14 - CONCERNANT VOTRE ATTENTION, AU COURS DE CES 4 DERNIERES SEMAINES Y A-T-IL EU DES MOMENTS OU :

Entourez une réponse par ligne

| | EN PERMA- NENCE | TRES SOUVENT | SOUVENT | QUELQUE- FOIS | RAREMENT | JAMAIS |
|--|--------------------|-----------------|---------|------------------|----------|--------|
| a - Vous avez eu des difficultés à vous concentrer ou à réfléchir? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| b - Vous avez eu des difficultés pour garder longtemps votre attention sur une activité ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| c - Vous avez eu des troubles de mémoire? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| d - D'autres (tels que des membres de la famille ou des amis), ont noté que vous avez eu des problèmes de mémoire ou de concentration ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

15 - LES QUESTIONS QUI SUIVENT PORTENT SUR VOTRE VIE SEXUELLE ET VOTRE SATISFACTION PERSONNELLE. POUR CHAQUE QUESTION MERCI D'INDIQUER LA REPONSE QUI VOUS SEMBLE LA PLUS APPROPRIEE.

AU COURS DE CES 4 DERNIERES SEMAINES DANS QUELLE MESURE AVEZ-VOUS EU UN PROBLEME DE :

Entourez une réponse par ligne

| | EN PERMANENCE | SOUVENT | QUELQUEFOIS | JAMAIS |
|---|---------------|---------|-------------|--------|
| a - Manque d'intérêt sexuel | 1 | 2 | 3 | 4 |
| b - Difficulté à obtenir une intimité, un climat confortable | 1 | 2 | 3 | 4 |
| c - Difficulté à ressentir du plaisir | 1 | 2 | 3 | 4 |
| d - Capacité à satisfaire votre partenaire | 1 | 2 | 3 | 4 |

16 - GLOBALEMENT, AU COURS DE CES 4 DERNIERES SEMAINES, DANS QUELLE MESURE AVEZ VOUS ETE SATISFAIT DE VOTRE VIE SEXUELLE ?

Entourez la réponse de votre choix

- Très satisfaisant 1
- Assez satisfaisant..... 2
- Ni satisfaisant, ni insatisfait 3
- Assez insatisfait..... 4
- Très insatisfait 5

17 –PARFOIS LES GENS RECHERCHENT D'AUTRES PERSONNES POUR TROUVER UNE COMPAGNIE, DE L'AIDE OU UN SOUTIEN. LORSQUE VOUS EN RESSENTEZ LE BESOIN, DANS QUELLE MESURE DE TELLES PERSONNES SONT DISPONIBLES ?

Entourez une réponse par ligne

| | EN PERMANENCE | TRES SOUVENT | SOUVENT | QUELQUE-FOIS | RAREMENT | JAMAIS |
|---|---------------|--------------|---------|--------------|----------|--------|
| a - Quelqu'un pour vous aider dans les tâches quotidiennes en cas de maladie | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| b - Quelqu'un à aimer et pour qui vous comptez | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| c - Quelqu'un avec qui vous pouvez vous détendre | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| d - Quelqu'un qui pourrait vous aider à résoudre un problème personnel | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

18 - AU COURS DE CES 4 DERNIERES SEMAINES Y-A-T-IL EU DES MOMENTS OU LES PROBLEMES URINAIRES OU INTESTINAUX

VOUS ONT GENES DANS VOS RELATIONS AVEC VOTRE FAMILLE, AMIS OU CONNAISSANCES :

Entourez la réponse de votre choix

- Pas du tout 1
- Un petit peu 2
- Moyennement..... 3
- Beaucoup 4
- Enormément..... 5

19 - AU COURS DE CES 4 DERNIERES SEMAINES, DANS QUELLE MESURE VOTRE PLAISIR DE VIVRE A-T-IL ETE GENE PAR LA DOULEUR :

Entourez la réponse de votre choix

- Pas du tout 1
- Un petit peu 2
- Moyennement..... 3
- Beaucoup 4
- Enormément..... 5

20 - GLOBALEMENT, COMMENT EVALUEZ-VOUS VOTRE QUALITE DE VIE ?

Entourez la réponse de votre choix



| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|

La meilleure qualité de vie possible

**La plus mauvaise qualité de vie
voire pire que la mort**

21 - GLOBALEMENT, QUEL TERME DECRIT LE MIEUX VOTRE VIE ?

Entourez la réponse de votre choix

- Horrible 1
- Malheureuse..... 2
- Plutôt insatisfaisante 3
- Partagé entre la satisfaction et l'insatisfaction 4
- Plutôt satisfaisante. 5
- Heureuse 6
- Très heureuse 7

Veillez vérifier que vous avez bien fourni une réponse pour chacune des questions.

Merci de votre collaboration.

COTATION DE L'AUTO-QUESTIONNAIRE SEP-59

Calcul des scores

Le nombre total de questions de chaque échelle est considéré comme le diviseur à appliquer à chaque sous-total. Cependant, en raison des possibles absences de réponses, ils sont susceptibles d'être modifiées. Ils prennent alors pour valeur le nombre de réponses aux questions de l'échelle.

Santé physique

| | 1 | 2 | 3 | | Points | | |
|--------------|---|----|-----|--|--------|-------|--|
| 3a | 0 | 50 | 100 | | | | |
| 3b | 0 | 50 | 100 | | | | |
| 3c | 0 | 50 | 100 | | | | |
| 3d | 0 | 50 | 100 | | | | |
| 3e | 0 | 50 | 100 | | | | |
| 3f | 0 | 50 | 100 | | | | |
| 3g | 0 | 50 | 100 | | | | |
| 3h | 0 | 50 | 100 | | | | |
| 3i | 0 | 50 | 100 | | | | |
| 3j | 0 | 50 | 100 | | | | |
| Total | | | | | | :10 = | |

Limitations liées à la santé physique

| | 1 | 2 | | Points | | |
|--------------|---|-----|--|--------|-------|--|
| 4a | 0 | 100 | | | | |
| 4b | 0 | 100 | | | | |
| 4c | 0 | 100 | | | | |
| 4d | 0 | 100 | | | | |
| Total | | | | | : 4 = | |

Limitations liées à la santé mentale :

| | 1 | 2 | | Points | | |
|--------------|---|-----|--|--------|-------|--|
| 5a | 0 | 100 | | | | |
| 5b | 0 | 100 | | | | |
| 5c | 0 | 100 | | | | |
| Total | | | | | : 3 = | |

Douleur

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Points | | |
|--------------|-----|----|----|----|----|---|--------|--------------|--|
| 7 | 100 | 80 | 60 | 40 | 20 | 0 | | | |
| 8 | 100 | 75 | 50 | 25 | 0 | | | | |
| 19 | 100 | 75 | 50 | 25 | 0 | | | | |
| Total | | | | | | | | : 3 = | |

Bien-être émotionnel

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Points | | |
|--------------|-----|----|----|----|----|-----|--------|--------------|--|
| 9b | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | | | |
| 9c | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | | | |
| 9d | 100 | 80 | 60 | 40 | 20 | 0 | | | |
| 9f | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | | | |
| 9h | 100 | 80 | 60 | 40 | 20 | 0 | | | |
| Total | | | | | | | | : 5 = | |

Energie

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Points | | |
|--------------|-----|----|----|----|----|-----|--------|--------------|--|
| 9a | 100 | 80 | 60 | 40 | 20 | 0 | | | |
| 9e | 100 | 80 | 60 | 40 | 20 | 0 | | | |
| 9g | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | | | |
| 9j | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | | | |
| Total | | | | | | | | : 4 = | |

Perception de la santé

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | Points | | |
|--------------|-----|----|----|----|-----|--|--------|--------------|--|
| 1 | 100 | 75 | 50 | 25 | 0 | | | | |
| 2 | 100 | 75 | 50 | 25 | 0 | | | | |
| 11a | 0 | 25 | 50 | 75 | 100 | | | | |
| 11b | 100 | 75 | 50 | 25 | 0 | | | | |
| 11c | 0 | 25 | 50 | 75 | 100 | | | | |
| 11d | 100 | 75 | 50 | 25 | 0 | | | | |
| Total | | | | | | | | : 6 = | |

Fonctions sociales

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | Points | | |
|--------------|-----|----|----|----|-----|--|--------|--------------|--|
| 6 | 100 | 75 | 50 | 25 | 0 | | | | |
| 10 | 0 | 25 | 50 | 75 | 100 | | | | |
| 18 | 100 | 75 | 50 | 25 | 0 | | | | |
| Total | | | | | | | | : 3 = | |

Fonctions cognitives

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Points | | |
|--------------|---|----|----|----|----|-----|--------|--------------|--|
| 14a | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | | | |
| 14b | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | | | |
| 14c | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | | | |
| 14d | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | | | |
| Total | | | | | | | | : 4 = | |

Détresse

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Points | | |
|--------------|---|----|----|----|----|-----|--------|--------------|--|
| 12a | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | | | |
| 12b | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | | | |
| 12c | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | | | |
| 12d | 0 | 20 | 40 | 60 | 80 | 100 | | | |
| Total | | | | | | | | : 4 = | |

Sommeil

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Points | | |
|--------------|-----|----|----|---|----|---|--------|--------------|--|
| 13a | 100 | 80 | 60 | 4 | 20 | 0 | | | |
| 13b | 100 | 80 | 60 | 4 | 20 | 0 | | | |
| Total | | | | | | | | : 2 = | |

Fonctions sexuelles

| | 1 | 2 | 3 | 4 | | Points | | | |
|--------------|-----|------|------|---|--|--------|--|--------------|--|
| 15a | 100 | 66,7 | 33,3 | 0 | | | | | |
| 15b | 100 | 66,7 | 33,3 | 0 | | | | | |
| 15c | 100 | 66,7 | 33,3 | 0 | | | | | |
| 15d | 100 | 66,7 | 33,3 | 0 | | | | | |
| Total | | | | | | | | : 4 = | |

Satisfaction sexuelle

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Points | | |
|--------------|-----|----|----|----|---|---|--------|---|--|
| 16 | 100 | 75 | 50 | 25 | 0 | | | | |
| Total | | | | | | | | = | |

Support social :

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | Points | | |
|--------------|-----|----|----|---|----|---|--------|-------|--|
| 17a | 100 | 80 | 60 | 4 | 20 | 0 | | | |
| 17b | 100 | 80 | 60 | 4 | 20 | 0 | | | |
| 17c | 100 | 80 | 60 | 4 | 20 | 0 | | | |
| 17d | 100 | 80 | 60 | 4 | 20 | 0 | | | |
| Total | | | | | | | | : 4 = | |

Qualité de vie générale

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | Points | | |
|--------------|---|------|------|----|------|------|-----|--------|--|--|
| 20 (*) | | | | | | | | | | |
| 21 | 0 | 16,7 | 33,3 | 50 | 66,7 | 83,3 | 100 | | | |
| Total | | | | | | | | = 2 | | |

(*) multiplier la réponse par 10

ANNEXE 6 – ÉCHELLE DE DÉPRESSION

—

CENTER FOR EPIDEMIOLOGIC STUDIES DEPRESSION SCALE (CES-D)

Echelle de dépression CES-D (Center for Epidemiologic Studies- Depression)

| | | Jamais | Très rarement | Occasionnellement | Assez souvent | Fréquemment | En permanence | CODAGE |
|--|--|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|--------|
| Durant la semaine dernière j'ai trouvé que: | | | | | | | | |
| CES-D1 | J'ai été contrarié(e) par des choses qui d'habitude ne me dérangent pas | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | ┌ |
| CES-D2 | Je n'ai pas eu envie de manger, j'ai manqué d'appétit | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | ┌ |
| CES-D3 | J'ai eu l'impression que je ne pouvais pas sortir du cafard, même avec l'aide de ma famille et de mes amis | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | ┌ |
| CES-D4 | J'ai eu le sentiment d'être aussi bien que les autres | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | ┌ |
| CES-D5 | J'ai eu du mal à me concentrer sur ce que je faisais | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | ┌ |
| CES-D6 | Je me suis senti(e) déprimé(e) | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | ┌ |
| CES-D7 | J'ai eu l'impression que toute action me demandait un effort | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | ┌ |
| CES-D8 | J'ai été confiant(e) en l'avenir | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | ┌ |
| CES-D9 | J'ai pensé que ma vie était un échec | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | ┌ |
| CES-D10 | Je me suis senti(e) craintif(ve) | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | ┌ |
| CES-D11 | Mon sommeil n'a pas été bon | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | ┌ |
| CES-D12 | J'ai été heureux(se) | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | ┌ |
| CES-D13 | J'ai parlé moins que d'habitude | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | ┌ |
| CES-D14 | Je me suis senti(e) seul(e) | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | ┌ |
| CES-D15 | Les autres ont été hostiles envers moi | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | ┌ |
| CES-D16 | J'ai profité de la vie | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | ┌ |
| CES-D17 | J'ai eu des crises de larmes | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | ┌ |
| CES-D18 | Je me suis senti(e) triste | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | ┌ |
| CES-D19 | J'ai eu l'impression que les gens ne m'aimaient pas | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | ┌ |
| CES-D20 | J'ai manqué d'entrain | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 0 | <input type="checkbox"/> 1 | <input type="checkbox"/> 2 | <input type="checkbox"/> 3 | <input type="checkbox"/> 3 | ┌ |

Codage (sauf questions 4/8/12/16):

- Jamais = **0 pts**
- Très rarement (moins d'un jour) = **0 pts**
- Occasionnellement (1 à 2 jours) = **1 pts**
- Assez souvent (3 à 4 jours) = **2 pts**
- Fréquemment (5 à 7 jours) = **3 pts**
- En permanence = **3 pts**

Codage questions 4/8/12/16:

- Jamais = **3 pts**
- Très rarement (moins d'un jour) = **3 pts**
- Occasionnellement (1 à 2 jours) = **2 pts**
- Assez souvent (3 à 4 jours) = **1 pts**
- Fréquemment (5 à 7 jours) = **0 pts**
- En permanence = **0 pts**

Calcul du score global :

Faire la somme des points obtenus aux 20 questions



Nicolas Royer – Laboratoire Interuniversitaire de Biologie de la Motricité – Université Jean Monnet

ÉTIOLOGIE DE LA FATIGUE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE EN PLAQUES ET RÔLE DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune du système nerveux central ayant pour principal symptôme la fatigue chronique. Malgré sa prévalence dans la SEP, l'étiologie de la fatigue reste largement incomprise. De plus, l'exercice physique représente le seul traitement efficace pour lutter contre la fatigue mais les effets d'un entraînement personnalisé n'ont été que peu étudiés. L'objectif de ce travail de thèse consistait à caractériser les causes de la fatigue chronique chez les patients atteints de SEP (PaSEPs) et de comparer les bénéfices apportés de l'activité physique individualisée par rapport à une activité physique classique chez des PaSEPs fatigués. Dans une 1^{ère} étude, nous avons montré la prévalence élevée de la fatigue chez les PaSEPs et le lien avec l'activité physique, le handicap ou encore le statut de sans-emploi. Cette première approche a conforté la nécessité d'investiguer la fatigue dans d'une 2^{de} étude en utilisant des mesures de paramètres objectifs et subjectifs de manière plus exhaustive. Nous avons ainsi pu révéler une fatigabilité accrue associée à une perception de l'effort plus élevée, lors d'un exercice dynamique corps entier chez les PaSEPs fatigués en comparaison de patients non fatigués. Enfin, lors d'une 3^e étude, nous avons pu évaluer les effets d'un programme d'exercices individualisé par rapport à un programme d'exercices classique chez des PaSEPs fatigués. Nos résultats ont montré que le programme individualisé pouvait induire des bénéfices supérieurs au programme classique, notamment à l'exercice. Ce travail de thèse apporte de nouvelles connaissances sur la SEP et offre la possibilité d'applications cliniques pouvant améliorer la qualité de vie des PaSEPs.

UNDERSTANDING THE FATIGUE OF PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS AND THE ROLE OF PHYSICAL ACTIVITY

Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune disease of the central nervous system, chronic fatigue being its main symptom. Despite its prevalence in MS, fatigue etiology remains incompletely understood. Moreover, exercise remains the only effective treatment for fatigue, but the effectiveness of a personalized intervention has not been thoroughly investigated. The aim of this PhD project was to characterize the causes of chronic fatigue in people with MS (PwMS) and to compare the benefits of an individualized exercise intervention to a conventional one in fatigued patients. In a first study, we demonstrated the high prevalence of fatigue in PwMS and the link with physical activity, disability or unemployment status. This first study reinforced the need to investigate fatigue etiology through a more comprehensive list of objective and subjective variables. In the second study, fatigued PwMS showed an increased fatigability, associated with a higher perception of effort, during dynamic whole-body exercise when compared to less fatigued PwMS. Finally, in a third study, we examined the effectiveness of an individualized *vs* a traditional exercise intervention in fatigued PwMS. Our results showed that the individualized program induced greater benefits, particularly in regards to exercise capacity, than the traditional program. This PhD thesis provides new knowledge on fatigue in MS and suggests potential clinical applications to improve the quality of life of PwMS.