

FICHE**Prescription d'activité physique.
Sclérose en plaques**

Validée par le Collège le 28 mars 2024

Cette fiche complète les données du guide HAS de consultation et de prescription d'activité physique (AP) à des fins de santé chez l'adulte et en précise les spécificités pour les patients atteints d'une sclérose en plaques.

Contexte

En France, la sclérose en plaques (SEP) est l'affection neurologique la plus fréquente chez l'adulte jeune et la première cause de handicap dans cette tranche d'âge. Elle débute entre 20 et 40 ans dans 70 % des cas avec une médiane de début à 30 ans et touche le sexe féminin dans 70 % des cas. Sa prévalence est de 30 à 60 pour 100 000 habitants. Elle touche plus de 100 000 personnes en France, 400 000 en Europe et 2,3 millions dans le monde (1, 2).

L'étiologie de la SEP est multifactorielle, impliquant des facteurs environnementaux et des prédispositions génétiques particulières à développer une réaction immunitaire à un agent pathogène (3).

Du fait de la fatigabilité induite par la maladie, de son caractère chronique et de la peur de voir évoluer le handicap, les patients atteints de SEP ont souvent tendance à restreindre ou à arrêter leur AP. Pourtant l'AP est recommandée dans la SEP et a des effets bénéfiques bien démontrés (4, 5).

Définitions

La SEP est une affection caractérisée par une atteinte inflammatoire du système nerveux central. Le processus inflammatoire met en jeu l'immunité cellulaire avec des lymphocytes ciblant des antigènes de la myéline. Les lymphocytes activés vont circuler dans le sang, avant de franchir la barrière hémato-encéphalique pour rentrer dans le système nerveux central. Cette rupture de la barrière est une étape du processus inflammatoire. Il s'ensuit une libération des médiateurs de l'inflammation, de cytokines, de protéases, libérées par les cellules infiltrantes et des cellules du système nerveux. Ceci aboutit à une amplification du recrutement inflammatoire, à la genèse des lésions avec une attaque localisée de la myéline, des oligodendrocytes et des neurones. Apparaissent alors des plaques de démyélinisation, l'axone est à nu, ce qui conduit au blocage de la conduction nerveuse. Le processus se poursuit avec, au bout de quelques jours ou semaines, une remyélinisation plus ou moins complète, une récupération totale ou partielle ou des séquelles définitives (sclérose) en lien avec une perte axonale.

Cliniquement, la SEP se manifeste le plus souvent au début sous forme de poussées régressives plus ou moins complètes et de symptômes bien délimités qui peuvent être révélateurs de la maladie, avec fréquemment des signes moteurs, des troubles sensitifs ou une neuropathie optique rétrobulbaire qui révèle la maladie dans un tiers des cas. Dans les formes évoluées, les signes cliniques ont tendance à s'aggraver et à coexister, troubles moteurs, sensitifs, cognitifs, visuels, vésico-sphinctériens et génito-sexuels notamment, à l'origine d'une incapacité souvent importante.

La SEP peut évoluer par poussées ou de façon progressive. Dans la majorité des cas (85 %), la SEP évolue d'emblée par poussées (forme rémittente) séparées par des phases de rémission. Certaines formes rémittentes peuvent évoluer vers une aggravation régulière et irréversible des lésions (forme secondairement progressive). Chez 15 % des malades, et surtout ceux débutant la maladie après 40 ans, la SEP est d'emblée progressive avec une expression clinique avant tout médullaire (forme progressive primaire), avec ou sans poussées surajoutées (1).

La SEP relève de traitements médicamenteux et non médicamenteux.

- Traitements médicamenteux :
 - le traitement des poussées par l'administration de corticoïdes ;
 - des traitements de fond, visant à réduire la fréquence des poussées et à ralentir la progression du handicap par les immunomodulateurs, les immunosuppresseurs et les anticorps monoclonaux ;
 - des traitements symptomatiques, de la spasticité, de la douleur, des troubles sphinctériens et génito-sexuels notamment, pour éviter les complications et pour améliorer la qualité de vie.
- Traitements non médicamenteux :
 - la rééducation/réadaptation et l'activité physique adaptée ;
 - l'éducation thérapeutique ;
 - l'accompagnement médico-social et psychologique.

Chez les patients atteints de SEP, les objectifs thérapeutiques sont dépendants du niveau de handicap évalué par le score EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) (tableau 2) et sont à adapter à l'évolution de la pathologie (6, 7).

Effets de la SEP sur la condition physique et la santé

La SEP impacte un nombre important de paramètres de santé et de paramètres fonctionnels de la classification internationale de fonctionnalité, handicap et santé (8). Elle altère la condition physique du patient, ses capacités cardiorespiratoires et ses aptitudes musculaires, avec un déconditionnement à l'effort qui est la conséquence de l'atteinte neurologique et de la baisse de l'AP consécutive à l'atteinte neurologique. Elle est associée à de la fatigue, des troubles du sommeil et des troubles cognitifs. Les troubles vésico-sphinctériens sont fréquents et contribuent à l'altération de la qualité de vie, certains patients limitent leurs activités du fait de ces troubles.

Capacité cardiorespiratoire

Les patients atteints de SEP ont une endurance réduite en raison des conséquences de la démyélinisation, de la perte axonale et un déficit énergétique d'origine mitochondriale favorisé par l'environnement inflammatoire.

Une méta-analyse réalisée sur plus de 1 000 patients atteints de SEP (score EDSS moyen 2,9 +/- 1,1) a montré une diminution moyenne de 17 % de la consommation maximale d'oxygène par rapport à des sujets contrôles (9).

- L'altération de la VO_2 max est d'autant plus marquée que le stade de la maladie est avancé, au moins pour les scores EDSS ≤ 6 (10, 11) et que l'IMC (indice de masse corporelle) est élevé (12).
- Malgré l'altération du potentiel en endurance des patients, une revue de la littérature incluant plus de 1 400 patients ($1 < \text{EDSS} < 7$) indique que ceux-ci peuvent réaliser des exercices maximaux (tests d'effort maximum).

Il existe un risque d'aggravation transitoire des signes cliniques, dont le potentiel en endurance, lorsqu'ils sont exposés à des environnements chauds et/ou lors de l'exercice (qui augmente la température corporelle) : c'est le phénomène d'Uhthoff (13).

Aptitudes musculaires

Les patients atteints de SEP ont des altérations musculaires périphériques avec diminution de la force et de la puissance musculaires (14, 15) associées à des modifications de la physiologie musculaire (16-18).

Troubles de l'équilibre

Chez les patients atteints de SEP, il est fréquemment retrouvé des altérations de l'intégration des signaux visuels, somatosensoriels et vestibulaires qui contribuent aux troubles de l'équilibre (19).

Fatigue

50 à 60 % des patients atteints de SEP rapportent la fatigue comme étant un des symptômes le plus invalidants (20) et 75 % des patients présentent une fatigue régulière (21). La physiopathologie de la fatigue dans la SEP est complexe et inclut des mécanismes variés en lien avec les lésions du système nerveux, des perturbations du sommeil, l'inflammation, des répercussions musculaires et des manifestations psychologiques (22).

Les personnes atteintes de SEP ont un délai de récupération (de la sensation de fatigue) plus long que les sujets sains après un exercice maximal (23) ou sous-maximal (24).

La réalisation d'exercices en environnement frais (16 °C) *versus* neutre (21 °C) permet d'éviter l'augmentation de la température corporelle et limite la fatigue centrale (25).

Altérations sensorielles, troubles cognitifs et qualité du sommeil

Les troubles du sommeil sont très fréquents et touchent près de 50 % des patients atteints de SEP (26, 27). La durée et la qualité de sommeil sont positivement corrélées avec le temps passé à pratiquer des AP d'intensité légère à modérée (28).

La fonction cognitive est altérée chez 43 à 70 % des patients atteints de SEP (29).

Risque cardiovasculaire

Chez les patients atteints de SEP, l'inactivité, la réduction de la force musculaire et l'altération de la fonction cardiorespiratoire participent à l'augmentation du risque cardiovasculaire (30).

Effets de l'activité physique chez les patients atteints de SEP

Les effets physiologiques de l'AP

Effets anti-inflammatoires. Le déséquilibre de la balance inflammatoire dans le sens pro-inflammatoire est une cible de l'AP dans la SEP (31). Après la pratique d'une séance d'exercice unique et lors d'une pratique régulière ont été mises en évidence une tendance à la diminution des facteurs pro-inflammatoires (IL6 et TNF alpha) (32).

Régulation des facteurs neurotrophiques. Chez l'homme, les effets bénéfiques de l'AP sont médiés via des processus d'immunomodulation et de régulation de facteurs neurotrophiques (*Brain-Derived Neurotrophic Factor* [BDNF] ; *Nerve Growth Factor* [NGF] ; *Insulin-Growth Factor* [IGF-1]) qui réduisent respectivement la dégénérescence axono-neuronale et induisent une neuroprotection (32, 33).

Modifications structurelles. Chez l'homme, des études avec IRM fonctionnelles ont montré que l'AP favoriserait la neuroplasticité (34). Des études de cas ont rapporté que l'entraînement en endurance

peut induire une augmentation du volume de l'hippocampe (35, 36). Chez l'animal, l'AP induit une augmentation de la microglie et du nombre d'oligodendrocytes (37).

Les effets des différents types d'AP

L'AP a des impacts positifs sur la plupart des signes cliniques de la SEP décrits précédemment et sur la condition physique de ces patients. L'AP constitue donc une stratégie intéressante pour limiter les conséquences de la maladie (38).

Une revue Cochrane de 2015 sur les effets thérapeutiques de l'exercice dans la SEP (39) a mis en évidence, avec un niveau de preuves élevé, les effets bénéfiques de l'AP (39). Elle permet d'augmenter la force et la puissance musculaires des membres inférieurs (15), la tolérance à l'exercice et la capacité en endurance avec une augmentation moyenne de 20 % de la VO_2 pic (40). Elle permet d'améliorer la mobilité, l'équilibre et la qualité de vie (41).

Les dernières revues de la littérature confirment et complètent ces données, justifiant la pratique d'une AP (42-44).

Les exercices d'endurance

Chez l'animal, lors d'exercices d'endurance à haute intensité, il a été montré que les effets de neuroprotection sont plus importants (37).

Chez l'homme, les différentes études utilisant des exercices à haute intensité mettent en avant une amélioration des capacités cardiorespiratoires et musculaires ainsi qu'une bonne tolérance chez des patients avec un score EDSS < 4 (45).

Plusieurs études ont montré l'intérêt des exercices d'endurance selon différentes modalités : cycloergomètre, marche, aquagym, etc., variabilité qui favorise un aspect ludique. La marche est particulièrement intéressante dans la mesure où cette activité peut être pratiquée aisément, à l'intérieur ou en extérieur, avec ou sans aide technique ou sur tapis de marche avec possibilité d'adaptation (harnais en suspension afin de diminuer le poids corporel du patient) (46, 47).

Les exercices en milieu aquatique sont fréquemment retrouvés avec des bienfaits sur la fatigue, l'équilibre, la qualité de vie et la douleur (48).

Chez les patients atteints de SEP, il est recommandé d'adapter les programmes et de débiter progressivement avec des exercices d'endurance d'une durée comprise entre 10 et 40 minutes, 2 à 5 fois par semaine, sur des périodes allant de 2 à 6 mois, avec des intensités évoluant de 40 à 80 % de la VO_2 max (49).

Les exercices de renforcement musculaire

Chez les patients atteints de SEP, les AP de renforcement des muscles squelettiques entraînent un gain de force et de puissance musculaires, en particulier si les intensités d'exercice sont élevées (50). Il est important que le renforcement musculaire des 4 membres et du tronc soit associé au renforcement spécifique des muscles ventilatoires (51).

De manière générale, ces programmes de renforcement musculaire sont bien tolérés par les patients atteints de SEP (pas d'augmentation des blessures ou d'abandon des programmes) et s'accompagnent d'améliorations significatives de leur équilibre et de leurs capacités fonctionnelles, tout en réduisant leur niveau de handicap (52).

Chez les patients atteints de SEP, il est recommandé de réaliser des exercices de renforcement musculaire de l'ensemble du corps, le tronc, les 4 membres et les muscles ventilatoires, 2 à 3 fois par semaine, avec des séries de 8 à 15 répétitions à 60-80 % de la force musculaire maximale, de respecter un temps de repos de 2 à 4 minutes entre chaque exercice et d'y associer des exercices d'étirement

de 10 à 15 minutes. Si leur score EDSS est inférieur ou égal à 6, il faudra privilégier les membres inférieurs et si leur EDSS est supérieur à 6 (patient en fauteuil roulant) les membres supérieurs.

Les exercices combinés d'endurance et de renforcement musculaire

Les exercices combinant une sollicitation d'endurance et de renforcement musculaire potentialisent les effets bénéfiques de chaque approche (41).

Les exercices combinés peuvent également être réalisés en mode excentrique, comme la marche en montée/descente, le stepper (53). Ces exercices utilisent le faible coût énergétique des actions musculaires excentriques (faibles contraintes métaboliques et cardiorespiratoires) pour maximiser le travail mécanique musculaire réalisé durant les séances (grandes forces développées) et ainsi optimiser les adaptations de la fonction neuromusculaire (54, 55).

Les exercices d'équilibre

Les exercices d'équilibre contribuent à réduire les risques de chute des patients atteints de SEP. Les programmes qui proposent les plus grands volumes d'exercices d'équilibre seraient ceux qui conduisent aux meilleures améliorations de l'équilibre tout en restant réalisables par les patients atteints de SEP (56). L'auto-rééducation est un temps important qui permet au patient de maintenir et d'entretenir ses capacités.

Les activités sportives

Les exercices de Pilates sont particulièrement intéressants pour améliorer l'équilibre, la mobilité et la force musculaire. Cette activité a l'avantage de pouvoir être pratiquée en position assise et peut donc être réalisée en fauteuil roulant (48).

Les pratiques du yoga, de l'escalade, de l'équitation, de la marche nordique, du Pilates, du kickboxing et du tai-chi (57, 58) ont montré des bénéfices intéressants sur la marche, l'équilibre et l'humeur (59-61).

Les recommandations en AP dans la SEP

Les recommandations HAS de 2001 sur la SEP n'évoquent pas l'AP (62).

Historiquement, il était recommandé aux patients atteints de SEP de ne pas pratiquer d'AP afin d'éviter une possible exacerbation de leurs symptômes. Il était également envisagé que l'AP puisse provoquer des poussées. Bien qu'une proportion importante de patients (40 %) rapportent une aggravation des symptômes pendant l'AP, cela se normalise dans les 30 minutes suivant l'arrêt de l'exercice pour 85 % d'entre eux et en quelques heures pour les autres (63). De plus, ce phénomène d'aggravation des symptômes tend à s'atténuer lorsque les patients ont une pratique régulière.

Si la moitié des études rapportent l'apparition d'effets indésirables chez les patients au cours de programmes d'AP (57), une revue de littérature menée sur 1 295 patients atteints de SEP (score EDSS compris entre 1 et 6,5) montre chez les patients entraînés par rapport aux patients inactifs : un taux annuel de poussées plus faible (4,6 *versus* 6,3 %) (64), un taux d'effets indésirables (accident vasculaire cérébral, maladie, infection, douleurs articulaires et dorsales, fracture, hernie discale) réduit (1,2 % *versus* 2,0 %) et un risque relatif de déclencher une poussée ou un effet secondaire indésirable au cours d'un programme d'entraînement de 1,67 *versus* 0,73.

Ces résultats indiquent que la pratique d'une AP n'augmente pas le risque de déclencher une poussée chez le patient SEP et le risque de voir apparaître un évènement indésirable au cours d'un programme d'AP n'est pas plus élevé chez le patient SEP que chez le sujet sain (64). Globalement, l'AP est considérée comme sûre chez les patients SEP (38).

Considérations particulières

La consultation d'AP

La consultation médicale d'AP dédiée chez un patient atteint de SEP se justifie pour plusieurs raisons :

- des déficiences, une fatigue, une altération de la condition physique, des troubles de l'équilibre, une sédentarité ou une inactivité physique et souvent des *a priori* négatifs sur l'AP ;
- un risque cardiovasculaire augmenté.

Elle permet :

- une évaluation du niveau habituel d'AP, de la sédentarité et de la condition physique ;
- une évaluation du handicap avec le calcul du score EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) ;
- une évaluation du niveau de risque cardiovasculaire du patient (cf. guide HAS, tableau 15, page 29), avec si nécessaire la prescription d'un avis cardiologique (cf. guide HAS, tableau 25, page 42) ;
- une information du patient sur les effets attendus de l'AP, au mieux lors de séances dédiées d'éducation thérapeutique, sur la SEP afin de lutter contre les croyances erronées de l'impact négatif de l'AP sur la maladie et proscrire les comportements qui favorisent la sédentarité. Les messages doivent être, en autres :
 - une inactivité physique a des effets néfastes sur la santé des patients atteints de SEP,
 - l'AP n'augmente pas le risque de déclencher une poussée chez le patient SEP. Une aggravation des symptômes est possible, mais transitoire et d'autant moins fréquente que la pratique est régulière,
 - l'AP a des effets bénéfiques sur la fatigue, la mobilité, l'équilibre, la condition physique, la santé cardiovasculaire et la qualité de vie ;
- au besoin, une orientation du patient vers un médecin de médecine physique et réadaptation en cas de handicap pouvant être un frein à la pratique d'une activité physique ou sportive choisie avec le patient (cf. fiche de synthèse adulte et enfant en situation de handicap).

Les contre-indications et points de vigilances

L'AP est contre-indiquée en cas de **poussée de SEP à la phase aiguë**.

Les AP en milieu aquatique nécessitent des précautions particulières en cas de troubles vésico-sphinctériens non stabilisés.

Les AP d'intensité élevée en ambiance chaude sont à éviter. Elles peuvent contribuer à augmenter la chaleur corporelle et l'intensité des symptômes.

La prescription d'activité physique

La prescription médicale d'AP se base sur les 4 niveaux d'intervention par l'AP du guide HAS (tableau 3, page 15). Le choix du niveau d'intervention par l'AP, tout comme les objectifs de prise en charge, sont liés au score EDSS du patient atteint de SEP.

Patients atteints de SEP avec un score EDSS de 0 à 3

Ces patients ont des signes minimes d'un des paramètres fonctionnels jusqu'à un handicap mais sont capables de déambuler sur 500 m sans aide et sans repos et de tenir 12 heures en activité sans aucune aide humaine ou technique. L'AP permet notamment de limiter les conséquences de la fatigue. Elle contribue à améliorer la qualité de vie (6).

Ils relèvent d'AP et sportives de loisirs supervisées par un éducateur sportif formé (niveau 3) ou réalisées en autonomie (niveau 4), sans précaution particulière ou avec des précautions limitées (sport-santé).

Toutes les activités sont bénéfiques. Certaines activités sportives ont été étudiées plus spécifiquement pour leurs bienfaits : Pilates, marche nordique, yoga, tai-chi, kickboxing, escalade, équitation et aquagym.

La réalisation d'exercices en environnement frais permet de limiter l'augmentation de la température corporelle et assure ainsi une meilleure thermorégulation limitant la fatigue liée à la SEP.

Il faut éviter les AP en environnement chaud (et humide) qui exposent à un risque d'aggravation transitoire des signes cliniques de la SEP (phénomène de Uhthoff).

Patients atteints de SEP avec un score EDSS de 3,5 à 6

Ces patients ont un périmètre de marche plus faible (300 m) avec une limitation dans une activité complète qui réclame une assistance minimale jusqu'à nécessiter une aide unilatérale à la marche (canne, canne anglaise, béquille), constante ou intermittente, pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. L'objectif pour ces patients est le maintien de l'autonomie par des entretiens et par une restauration des capacités physiques.

Ils relèvent de programmes d'APA (niveau 2) supervisés par un professionnel de l'APA (kinésithérapeute ou enseignant en APA-S).

Les caractéristiques du programme d'AP sont décrites dans le tableau 1. Les exercices d'endurance peuvent être réalisés sur cycloergomètres, ergomètres à bras, tapis de marche, aquagym... et sont combinés à des exercices de renforcement musculaire et à des exercices d'équilibre.

La marche peut être pratiquée de façon autonome à l'intérieur ou en extérieur, avec ou sans aide technique ou sur tapis de marche avec possibilité d'adaptation (harnais en suspension afin de diminuer le poids corporel du patient).

Patients atteints de SEP avec un score EDSS à 6,5 ou plus

Ces patients ont un handicap sévère avec : à 6,5, une aide permanente bilatérale (canne, canne anglaise, béquille) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter, à 7, essentiellement un confinement en fauteuil roulant, à 8, essentiellement un confinement au lit et au fauteuil et à 9, un état grabataire.

La prise en charge s'oriente vers la réadaptation et exclut une AP classique. Les objectifs sont de l'ordre du confort et du fonctionnel.

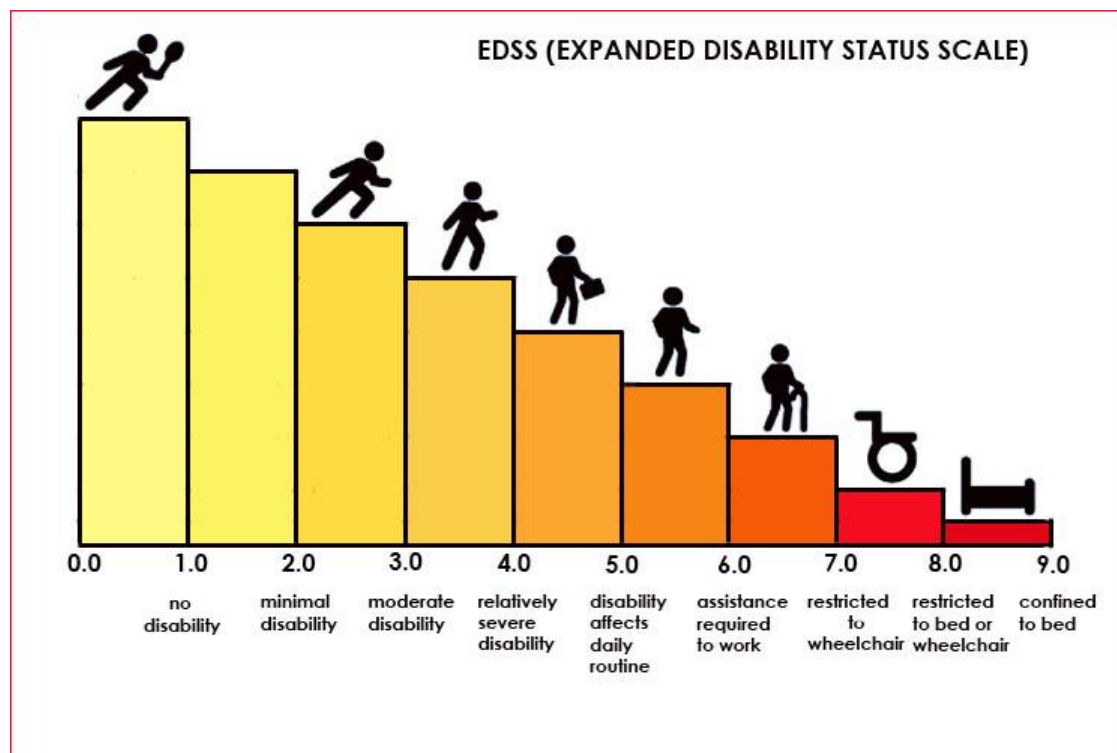
Ces patients relèvent d'une rééducation/réadaptation (niveau 1) en SMR (soins médicaux et de réadaptation) et/ou en kinésithérapie en ville. Un programme d'APA (niveau 2) peut être associé au début dans le SMR en complément de la rééducation.

Annexes

Tableau 1. Recommandations d'activités physiques adaptées d'endurance et de renforcement musculaire pour les patients atteints de sclérose en plaques (adapté de Latimer-Cheung *et al.* 2013) (65)

RECOMMANDATIONS		
Activités Physiques et Sclérose en plaques (EDDS<6)		
	Exercices aérobies	Renforcement musculaire
Quand?	2 fois/semaine	2 fois/semaine
	Exercices aérobies et renforcement musculaire peuvent être réalisées le même jour Repos d'une journée au moins pour les exercices de renforcement musculaires	
Combien?	Augmentation progressive, au moins 30 min par session	1set=10 à 15 répétitions Augmenter progressivement à 2 sets de 10 à 15 répétitions
Intensité?	Modérée Possibilité de parler pendant l'activité	Poids de corps, lestes, poids bandes élastiques A adapter pour être capable de réaliser 10 à 15 répétitions • Repos de 1 à 2 min entre chaque exercice.
Comment?	Mb supérieur : cycloergomètre à bras Mb inférieur : marche, cycloergomètre Mb supérieur et Mb inférieur : vélo elliptique	Appareils de musculation Poids Bandes élastiques Pouliothérapie Poids de corps

Tableau 2. Score EDSS (Expanded Disability Status Scale)



Références bibliographiques

1. Leray E, Moreau T, Fromont A, Edan G. Epidemiology of multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2016;172(1):3-13.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2015.10.006>
2. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Multiple sclerosis* 2020;26(14):1816-21.
<http://dx.doi.org/10.1177/1352458520970841>
3. Harirchian MH, Fatehi F, Sarraf P, Honarvar NM, Bitarafan S. Worldwide prevalence of familial multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Multiple sclerosis and related disorders* 2018;20:43-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2017.12.015>
4. Motl RW, Pekmezi D, Wingo BC. Promotion of physical activity and exercise in multiple sclerosis: Importance of behavioral science and theory. *Multiple sclerosis* 2018;4(3):2055217318786745.
<http://dx.doi.org/10.1177/2055217318786745>
5. Motl RW, Sandroff BM, Kwakkel G, Dalgas U, Feinstein A, Heesen C, et al. Exercise in patients with multiple sclerosis. *Lancet. Neurol* 2017;16(10):848-56.
[http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30281-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30281-8)
6. Gallien P, Gich J, Sánchez-Dalmau BF, Feneberg W. Multidisciplinary management of multiple sclerosis symptoms. *Eur Neurol* 2014;72 Suppl 1:20-5.
<http://dx.doi.org/10.1159/000367620>
7. Gallien P, Nicolas B, Guichet A. Sclérose en plaques et organisation de la rééducation [26-431-A-10]. *Encyclop Méd Chir Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation* 2009.
8. Motl RW, Pilutti LA. The benefits of exercise training in multiple sclerosis. *Nature reviews. Neurology* 2012;8(9):487-97.
<http://dx.doi.org/10.1038/nrneuro.2012.136>
9. Langeskov-Christensen M, Heine M, Kwakkel G, Dalgas U. Aerobic capacity in persons with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Sports medicine* 2015;45(6):905-23.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40279-015-0307-x>
10. Heine M, Wens I, Langeskov-Christensen M, Verschuren O, Eijnde BO, Kwakkel G, et al. Cardiopulmonary fitness is related to disease severity in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2016;22(2):231-8.
<http://dx.doi.org/10.1177/1352458515581437>
11. Klaren RE, Sandroff BM, Fernhall B, Motl RW. Comprehensive Profile of Cardiopulmonary Exercise Testing in Ambulatory Persons with Multiple Sclerosis. *Sports medicine* 2016;46(9):1365-79.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40279-016-0472-6>
12. Sebastião E, Motl RW. Body mass index and cardiorespiratory fitness in persons with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 2018;138(4):315-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/ane.12959>
13. Opara JA, Brola W, Wylegala AA, Wylegala E. Uhthoff's phenomenon 125 years later - what do we know today? *J Med Life* 2016;9(1):101-5.
14. Ng AV, Miller RG, Gelinas D, Kent-Braun JA. Functional relationships of central and peripheral muscle alterations in multiple sclerosis. *Muscle Nerve* 2004;29(6):843-52.
<http://dx.doi.org/10.1002/mus.20038>
15. Jørgensen M, Dalgas U, Wens I, Hvid LG. Muscle strength and power in persons with multiple sclerosis - A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2017;376:225-41.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2017.03.022>
16. Almuklass AM, Davis L, Hamilton LD, Vieira TM, Botter A, Enoka RM. Motor unit discharge characteristics and walking performance of individuals with multiple sclerosis. *J Neurophysiol* 2018;119(4):1273-82.
<http://dx.doi.org/10.1152/jn.00598.2017>
17. Hansen D, Wens I, Vandenabeele F, Verboven K, Eijnde BO. Altered signaling for mitochondrial and myofibrillar biogenesis in skeletal muscles of patients with multiple sclerosis. *Translational research* 2015;166(1):70-9.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.trsl.2015.01.006>
18. Dalgas U, Stenager E, Lund C, Rasmussen C, Petersen T, Sørensen H, et al. Neural drive increases following resistance training in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2013;260(7):1822-32.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-013-6884-4>
19. Thompson AJ, Baranzini SE, Geurts J, Hemmer B, Ciccarelli O. Multiple sclerosis. *Lancet* 2018;391(10130):1622-36.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30481-1](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30481-1)
20. 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.
21. Lerdal A, Celius EG, Krupp L, Dahl AA. A prospective study of patterns of fatigue in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2007;14(12):1338-43.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01974.x>
22. Rottoli M, La Gioia S, Frigeni B, Barcella V. Pathophysiology, assessment and management of multiple sclerosis fatigue: an update. *Expert Rev Neurother* 2017;17(4):373-9.
<http://dx.doi.org/10.1080/14737175.2017.1247695>
23. Dawes H, Collett J, Meaney A, Duda J, Sackley C, Wade D, et al. Delayed recovery of leg fatigue symptoms following a maximal exercise session in people with multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2014;28(2):139-48.
<http://dx.doi.org/10.1177/1545968313503218>
24. Collett J, Meaney A, Howells K, Dawes H. Acute recovery from exercise in people with multiple sclerosis: an exploratory study on the effect of exercise intensities. *Disabil Rehabil* 2017;39(6):551-8.
<http://dx.doi.org/10.3109/09638288.2016.1152604>
25. Grover G, Ploughman M, Philpott DT, Kelly LP, Devasahayam AJ, Wadden K, et al. Environmental temperature and exercise modality independently impact central and muscle fatigue among people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis journal - experimental, translational and clinical* 2017;3(4):2055217317747625.
<http://dx.doi.org/10.1177/2055217317747625>
26. Nagaraj K, Taly AB, Gupta A, Prasad C, Christopher R. Depression and sleep disturbances in patients with multiple sclerosis and correlation with associated fatigue. *Journal of neurosciences in rural practice* 2013;4(4):387-91.
<http://dx.doi.org/10.4103/0976-3147.120201>
27. Stanton BR, Barnes F, Silber E. Sleep and fatigue in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis* 2006;12(4):481-6.
<http://dx.doi.org/10.1191/135248506ms13200a>

28. Aburub A, Khalil H, Al-Sharman A, Alomari M, Khabour O. The association between physical activity and sleep characteristics in people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders* 2017;12:29-33.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2016.12.010>
29. Grzegorski T, Losy J. Cognitive impairment in multiple sclerosis - a review of current knowledge and recent research. *Rev Neurosci* 2017;28(8):845-60.
<http://dx.doi.org/10.1515/revneuro-2017-0011>
30. Wens I, Dalgas U, Stenager E, Eijnde BO. Risk factors related to cardiovascular diseases and the metabolic syndrome in multiple sclerosis - a systematic review. *Multiple sclerosis* 2013;19(12):1556-64.
<http://dx.doi.org/10.1177/1352458513504252>
31. Negaresh R, Motl RW, Mokhtarzade M, Dalgas U, Patel D, Shamsi MM, *et al.* Effects of exercise training on cytokines and adipokines in multiple Sclerosis: A systematic review. *Multiple sclerosis and related disorders* 2018;24:91-100.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2018.06.008>
32. Shobeiri P, Seyedmirzaei H, Karimi N, Rashidi F, Teixeira AL, Brand S, *et al.* IL-6 and TNF- α responses to acute and regular exercise in adult individuals with multiple sclerosis (MS): a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 2022;27(1):185.
<http://dx.doi.org/10.1186/s40001-022-00814-9>
33. Castellano V, White LJ. Serum brain-derived neurotrophic factor response to aerobic exercise in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2008;269(1-2):85-91.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2007.12.030>
34. Fling BW, Martini DN, Zeeboer E, Hildebrand A, Cameron M. Neuroplasticity of the sensorimotor neural network associated with walking aid training in people with multiple sclerosis. *Multiple sclerosis and related disorders* 2019;31:1-4.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2019.03.004>
35. Sandroff BM, Johnson CL, Motl RW. Exercise training effects on memory and hippocampal viscoelasticity in multiple sclerosis: a novel application of magnetic resonance elastography. *Neuroradiology* 2017;59(1):61-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00234-016-1767-x>
36. Motl RW, Pilutti LA, Hubbard EA, Wetter NC, Sosnoff JJ, Sutton BP. Cardiorespiratory fitness and its association with thalamic, hippocampal, and basal ganglia volumes in multiple sclerosis. *NeuroImage. Clinical* 2015;7:661-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nicl.2015.02.017>
37. Naghibzadeh M, Ranjbar R, Tabandeh MR, Habibi A. Effects of two training programs on transcriptional levels of neurotrophins and glial cells population in hippocampus of experimental multiple sclerosis. *Int J Sports Med* 2018;39(8):604-12.
<http://dx.doi.org/10.1055/a-0608-4635>
38. Dalgas U. Exercise therapy in multiple sclerosis and its effects on function and the brain. *Neurodegenerative disease management* 2017;7(6s):35-40.
<http://dx.doi.org/10.2217/nmt-2017-0040>
39. Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EE, Kwakkel G. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;2015(9):CD009956.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009956.pub2>
40. Rudroff T, Proessl F. Effects of muscle function and limb loading asymmetries on gait and balance in people with multiple sclerosis. *Frontiers in physiology* 2018;9:531.
<http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2018.00531>
41. Zaenker P, Favret F, Lonsdorfer E, Muff G, de Seze J, Isner-Horobeti ME. High-intensity interval training combined with resistance training improves physiological capacities, strength and quality of life in multiple sclerosis patients: a pilot study. *European journal of physical and rehabilitation medicine* 2018;54(1):58-67.
<http://dx.doi.org/10.23736/s1973-9087.17.04637-8>
42. Learmonth YC, Motl RW. Exercise Training for Multiple Sclerosis: A Narrative Review of History, Benefits, Safety, Guidelines, and Promotion. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(24).
<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph182413245>
43. Hao Z, Zhang X, Chen P. Effects of Different Exercise Therapies on Balance Function and Functional Walking Ability in Multiple Sclerosis Disease Patients-A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(12).
<http://dx.doi.org/10.3390/ijerph19127175>
44. Momsen AH, Ørtenblad L, Maribo T. Effective rehabilitation interventions and participation among people with multiple sclerosis: An overview of reviews. *Annals of physical and rehabilitation medicine* 2022;65(1):101529.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2021.101529>
45. Campbell E, Coulter EH, Paul L. High intensity interval training for people with multiple sclerosis: A systematic review. *Multiple sclerosis and related disorders* 2018;24:55-63.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2018.06.005>
46. Galperin I, Mirelman A, Schmitz-Hübsch T, Hsieh KL, Regev K, Karni A, *et al.* Treadmill training with virtual reality to enhance gait and cognitive function among people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *J Neurol* 2023;270(3):1388-401.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00415-022-11469-1>
47. Donzé C, Massot C. Rehabilitation in multiple sclerosis in 2021. *Presse medicale* 2021;50(2):104066.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2021.104066>
48. Donze C, Massot C, Hautecoeur P, Cattoir-Vue H, Guyot MA. The practice of sport in multiple sclerosis: update. *Curr Sports Med Rep* 2017;16(4):274-9.
<http://dx.doi.org/10.1249/jsr.0000000000000374>
49. Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol* 2017;17(1):185.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12883-017-0960-9>
50. Manca A, Dvir Z, Dragone D, Mureddu G, Bua G, Deriu F. Time course of strength adaptations following high-intensity resistance training in individuals with multiple sclerosis. *Eur J Appl Physiol* 2017;117(4):731-43.
<http://dx.doi.org/10.1007/s00421-017-3534-z>
51. Rietberg MB, Veerbeek JM, Gosselink R, Kwakkel G, van Wegen EE. Respiratory muscle training for multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;12(12):CD009424.
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD009424.pub2>
52. Reynolds ER, Ashbaugh AD, Hockenberry BJ, McGrew CA. Multiple sclerosis and exercise: a literature review. *Curr Sports Med Rep* 2018;17(1):31-5.
<http://dx.doi.org/10.1249/jsr.0000000000000446>
53. Hayes HA, Gappmaier E, LaStayo PC. 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* 2011;35(1):2-10.
<http://dx.doi.org/10.1097/NPT.0b013e31820b5a9d>
54. Isner-Horobeti ME, Dufour SP, Vautravers P, Geny B, Coudeyre E, Richard R. Eccentric exercise training: modalities, applications and perspectives. *Sports medicine (Auckland, N.Z.)* 2013;43(6):483-512.
<http://dx.doi.org/10.1007/s40279-013-0052-y>

55. Samaei A, Bakhtiary AH, Hajihasani A, Fatemi E, Motaharinezhad F. Uphill and downhill walking in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *International journal of MS care* 2016;18(1):34-41.
<http://dx.doi.org/10.7224/1537-2073.2014-072>
56. Gunn H, Markevics S, Haas B, Marsden J, Freeman J. Systematic review: the effectiveness of interventions to reduce falls and improve balance in adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96(10):1898-912.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2015.05.018>
57. Charron S, McKay KA, Tremlett H. Physical activity and disability outcomes in multiple sclerosis: A systematic review (2011-2016). *Multiple sclerosis and related disorders* 2018;20:169-77.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.msard.2018.01.021>
58. Burschka JM, Keune PM, Oy UH, Oschmann P, Kuhn P. Mindfulness-based interventions in multiple sclerosis: beneficial effects of Tai Chi on balance, coordination, fatigue and depression. *BMC Neurol* 2014;14:165.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12883-014-0165-4>
59. Hammer A, Nilsagård Y, Forsberg A, Pepa H, Skargren E, Oberg B. Evaluation of therapeutic riding (Sweden)/hippotherapy (United States). A single-subject experimental design study replicated in eleven patients with multiple sclerosis. *Physiother Theory Pract* 2005;21(1):51-77.
<http://dx.doi.org/10.1080/09593980590911525>
60. Mackay-Lyons M, Conway C, Roberts W. Effects of therapeutic riding on patients with multiple sclerosis: a preliminary trial. *Physiother Can* 1988;40.
61. Silkwood-Sherer D, Warmbier H. Effects of hippotherapy on postural stability, in persons with multiple sclerosis: a pilot study. *Journal of neurologic physical therapy* 2007;31(2):77-84.
<http://dx.doi.org/10.1097/NPT.0b013e31806769f7>
62. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. La sclérose en plaques. Conférence de consensus Jeudi 7 et vendredi 8 juin 2001 - Amphithéâtre Charcot – Hôpital de la Pitié-Salpêtrière - Paris. Paris: ANAES; 2001.
<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/sclerose3.pdf>
63. Smith RM, Adeney-Steel M, Fulcher G, Longley WA. Symptom change with exercise is a temporary phenomenon for people with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87(5):723-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2006.01.015>
64. Pilutti LA, Platta ME, Motl RW, Latimer-Cheung AE. The safety of exercise training in multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol Sci* 2014;343(1-2):3-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2014.05.016>
65. Latimer-Cheung AE, Martin Ginis KA, Hicks AL, Motl RW, Pilutti LA, Duggan M, *et al.* Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94(9):1829-36 e7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.apmr.2013.05.015>