

## Guide de fractionnement et de gestion pour l'EM et le Covid Long

### Sommaire

- L'encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique (EM/SFC) est une maladie neurologique chronique associée à une infection (G93.32) qui présente des symptômes dans de multiples systèmes d'organes. Le malaise post-effort (MPE) est le symptôme pathognomonique de l'EM/SFC. Le MPE a également été fréquemment signalé chez les personnes atteintes de COVID Long, une maladie qui se développe après une infection par le SARS-CoV-2.
- Le MPE est une aggravation des symptômes à la suite d'un effort physique ou cognitif, se présentant souvent avec un retard caractéristique. Les activités qui précipitent le MPE étaient tolérées avant la maladie. L'examen d'exercice cardio-pulmonaire de deux jours (*2 day CPET*) montre des anomalies associées à l'effort chez les personnes qui souffrent de MPE.
- Le fractionnement (dit " *pacing* ") est une stratégie de gestion d'activité pour équilibrer le repos et les activités, afin de prévenir et d'atténuer les MPE.
- En fournissant du soutien et de l'éducation sur le  *pacing* , les praticiens de santé joueraient un rôle essentiel dans l'amélioration des pronostics de santé chez les patients atteints de EM/SFC et de COVID Long.
- La surveillance et la documentation des données subjectives et objectives peuvent aider les cliniciens à identifier les comorbidités traitables courantes chez les personnes atteintes de EM/SFC et de COVID Long.
- Une documentation médicale cohérente peut aider les patients handicapés à accéder à des mesures d'adaptation et de protection.

### Qu'est-ce que le EM/SFC ?

L'encéphalomyélite myalgique/syndrome de fatigue chronique (EM/SFC) est une maladie neurologique chronique associée à une infection (G93.32). [1,2] Pour un diagnostic de EM/SFC, les patients doivent présenter une déficience fonctionnelle importante pendant six mois ou plus, et : 1) un malaise post-effort ; 2) de la fatigue 3) un sommeil non-réparateur et 4) soit: un trouble cognitif, apparaissant comme déficience de mémoire ou trouble de concentration, soit une intolérance orthostatique. [1]

*Financé en partie par Massachusetts Health*

Bien que ces symptômes eux-mêmes soient suffisants pour le diagnostic clinique, la majorité des patients éprouvent une gamme de symptômes se présentant dans de multiples systèmes d'organes. D'autres symptômes courants comprennent des nouvelles douleurs ou des douleurs d'une nouvelle gravité (y compris des maux de tête), des frissons ou des sueurs nocturnes, une neuropathie périphérique, une sensibilité sensorielle, des allergies ou des sensibilités aux aliments précédemment tolérés, des intolérances aux odeurs ou aux médicaments, des maux de gorge et/ou des ganglions lymphatiques hypertrophiés ou sensibles et des symptômes gastro-intestinaux. [3,4]

Le EM/SFC survient chez les personnes de tout âge, sexe, race et origine ethnique, bien qu'il soit plus fréquemment présent chez les femmes. [5,6,7] La prévalence du EM/SFC chez les personnes transgenres et les personnes de genre divers n'a pas été étudiée de manière approfondie.

**Les personnes vivant avec l'EM/SFC ont une qualité de vie inférieure à celle des patients atteints d'autres maladies chroniques graves, y compris la sclérose en plaques, l'insuffisance cardiaque congestive et l'insuffisance rénale terminale [8,9] avec 25 % des personnes atteintes d'EM confinées à la maison ou au lit. [1]**

La sévérité de la maladie peut fluctuer chez le même patient, à court et à long terme. Les patients en mesure de se présenter pour une visite médicale peuvent être obligés de se reposer des jours à l'avance et peuvent avoir besoin d'un repos au lit dans les jours suivant le rendez-vous médical.

Le symptôme pathognomonique de l'EM/SFC est le malaise post-effort (MPE) [1,10], qui est l'aggravation des symptômes et/ou l'apparition de nouveaux symptômes après un effort physique ou cognitif. Les activités, qui précèdent l'état de surmenage, diffèrent chez chaque personne atteinte de EM/SFC et fluctuent chez la même personne au fil du temps. Les activités qui précipitent le MPE étaient bien tolérées avant la maladie.

### **Qu'est-ce que le COVID Long ?**

Le COVID Long [11] (U09.9) est une maladie qui peut se développer chez les enfants et les adultes après un cas probable ou confirmé de COVID-19, qui dure des mois, des années ou pourrait durer toute la vie. Le Covid Long peut survenir après une infection par le SARS-CoV-2, quelle que soit sa gravité, y compris dans des cas asymptomatiques, et chez des individus qui ont été vaccinés. [12] Aux États-Unis, environ un adulte sur cinq qui a été

*Financé en partie par Massachusetts Health*

infecté par le COVID-19, a présenté des symptômes de COVID long. [13] Les symptômes de COVID long peuvent également fluctuer en intensité et/ou fluctuer avec le temps.

La majorité des personnes atteintes de COVID Long affirment avoir un MPE, [14,15] et près de la moitié remplissent les conditions de diagnostic pour l'EM/SFC. [16,17] Une enquête menée auprès de plus de 3.700 personnes vivant avec COVID Long dans 56 pays a montré que 89% ont déclaré avoir un MPE dans les sept mois suivant une infection suspectée ou confirmée par le SARS-CoV-2. [14]

### **Comprendre le malaise post-effort (MPE)**

Le malaise post-exercice (MPE), parfois appelé exacerbation des symptômes post-effort (ESPE), est l'aggravation des symptômes et/ou l'apparition de nouveaux symptômes après un effort physique ou cognitif. L'aggravation des symptômes peut se développer pendant l'effort, mais est généralement différée de plusieurs heures à plusieurs jours. Le rétablissement peut prendre des jours, des semaines, voire des mois. [18,19] Les patients appellent souvent l'apparition soudaine de la fatigue débilitante, de la douleur et d'autres symptômes du MPE un «*crash*».

Le MPE se produit en tant que réponse à un effort précédemment bien toléré. Prendre une douche, cuisiner, avoir des conversations ou lire sont toutes des activités qui pourraient potentiellement déclencher le MPE chez des personnes auparavant en bonne santé. De plus, une activité tolérée un jour peut ne pas l'être lors d'un jour plus épuisant, chez la même personne.

Les patients atteints de MPE peuvent remarquer une difficulté accrue à parler, à lire et à communiquer ; une augmentation de la douleur et de la neuropathie ; des symptômes pseudo-grippaux tels que la fièvre ou le gonflement des ganglions lymphatiques ; et une sensibilité sensorielle réactive. Les patients peuvent déclarer qu'ils se sentent « accablés » et qu'ils ont du mal à s'asseoir ou même à se retourner au lit.

Le MPE est un ensemble unique de symptômes, incompatibles avec les expériences de fatigue après un surmenage classique chez les personnes en bonne santé. [19, 20] Le déconditionnement physique est associé à une réduction de la capacité cardiaque mesurée par une diminution du débit cardiaque au pic d'exercice chez les personnes en bonne santé, [21, 22] tandis que les personnes atteintes d'EM/SFC montrent une augmentation du débit cardiaque au pic d'exercice. [23] Dans les tests d'exercice cardio-pulmonaire de deux jours (*2 day CPET*), les personnes atteintes de MPE montrent une réponse altérée à l'exercice par rapport aux patients sains et aux patients

déconditionnés. [24] Cette réponse altérée comprend une diminution de capacité de travail (*diminished workload*) et l'incapacité d'augmenter la consommation d'oxygène, le rythme cardiaque, et la tension artérielle systolique pendant l'effort physique. [24-28]

La thérapie par exercice gradués (*GET*) (ou réadaptation à l'effort) est une augmentation progressive de l'activité physique supervisée par un clinicien. **Bien que le GET puisse être utile dans le contexte d'autres maladies, elle peut entraîner une diminution de fonctionnement chez les patients atteints de MPE.** De multiples enquêtes auprès des patients indiquent que l'état de santé des personnes atteintes de MPE peut se détériorer au fil du temps si elles sont prescrites un GET. [29] Dans une étude (n=954), 74% de ces patients ont affirmé une détérioration ; dans une autre étude, [30] 81% des répondants ont déclaré une aggravation des symptômes ou aucun bénéfice. [31] La plupart des personnes atteintes d'EM/SFC sont désireuses de retrouver leurs métiers, leurs vies sociales et leur vie de famille. Ces personnes ont peu besoin d'encouragement pour être plus actives ; elles ont plutôt besoin de soutien pour pouvoir se reposer et pouvoir suivre leurs activités en fonction de leurs symptômes.

Bien que la physiopathologie du malaise post-effort ne soit pas entièrement comprise, il existe de plus en plus de preuves liant la symptomatologie au dysfonctionnement métabolique, y compris : un dysfonctionnement bioénergétique ; une réponse endothéliale anormale ; des changements dans la fonction cérébrale et une cognition altérée ; une intolérance orthostatique ; des changements dans la méthylation ; et l'acétylation avec des implications pour l'expression des gènes et la fonction des protéines et des changements dans le microbiome intestinal. [20, 32-37]

*Recommander à quelqu'un avec un MPE d'augmenter progressivement les niveaux d'exercice ou d'activité engendre des dommages physiques et émotionnels, parfois irréversibles, et peut accélérer la progression de la maladie. [29] Il est essentiel que les praticiens comprennent que les patients souffrant de MPE n'ont pas besoin d'être poussés à augmenter leurs niveaux d'activité. Ils devraient être encouragés à s'arrêter, à se reposer et à fractionner leurs activités (pacing), afin d'augmenter leurs chances de ralentir la progression de la maladie et de gagner en qualité de vie.*

### **Qu'est-ce qui peut déclencher un malaise post-effort ?**

L'identification des déclencheurs du malaise post-effort est un aspect important de la prise en charge de la maladie. Cependant, certains déclencheurs sont plus faciles à éviter que d'autres, et aucun déclencheur ne peut être maîtrisé tout le temps. Par conséquent,

*Financé en partie par Massachusetts Health*

l'objectif du fractionnement (*pacing*) est de minimiser le malaise post-effort plutôt que de l'éliminer. La tenue d'un journal quotidien des activités et des symptômes peut aider les patients à apprendre à identifier les événements et les activités qui déclenchent la MPE. Les déclencheurs potentiels comprennent, mais ne sont pas limités à des facteurs :

- Physiques (activités de la vie quotidienne, le travail, l'exercice)
- Cognitifs (lecture/écriture, conversations longues)
- Sensoriels (bruits forts et répétitifs, lumières fortes ou clignotantes)
- Émotionnels (interactions difficiles, événements tragiques)
- Hormonaux (par exemple, changements pendant le cycle menstruel)
- Environnementaux (proximité des allergènes, changements météorologiques, changements saisonniers, changements de température)

### **Pacing - pour prévenir et atténuer le Malaise Post-Effort**

Actuellement, il n'y a pas de remède pour l'EM/SFC ou le COVID Long. Des données montrent que les personnes atteintes de MPE qui sont capables de fractionner leurs activités (*pacing*) ont moins de symptômes, une meilleure qualité de vie et sont plus susceptibles de pouvoir améliorer leur capacité physique ainsi que la sévérité de leur fatigue. [38, 39]

Le *pacing* consiste à évaluer avec précision ses ressources physiques, mentales et émotionnelles tout en prenant en compte des facteurs qui ne peuvent pas être maîtrisés et en ajustant de manière itérative le repos et l'activité selon ses besoins. Ce qui constitue un niveau d'activité viable différera d'une personne à l'autre, et le point de comparaison d'un individu fluctuera au fil du temps. Les patients qui pratiquent le *pacing* avec succès sont actifs lorsqu'ils le peuvent et se reposent lorsqu'ils sont fatigués. Ils peuvent prévoir un repos supplémentaire avant et après les activités fatigantes afin de prévenir et d'atténuer les MPE. [10]

Un *pacing* correct implique la connaissance de niveaux d'activité quotidienne qui ne déclencheraient pas de rechute des symptômes par le biais de MPE. Les patients atteints d'EM/SFC ou de COVID Long ont besoin d'encouragement et de soutien pour s'arrêter, se reposer et pratiquer le *pacing*, afin de pouvoir s'adapter à la vie quotidienne et éviter de déclencher le MPE.

Veuillez noter que 25% des patients avec l'EM/SFC sont atteints d'une forme grave de la maladie, ce qui signifie qu'ils sont confinés à la maison ou au lit. [1] Les patients très

atteints peuvent éprouver des difficultés à se déplacer ou à communiquer [40]. Il est très peu probable que la gestion de l'activité par le *pacing* soit utile chez les patients à mobilité très limitée.

L'application du *pacing* est plus facile à dire qu'à faire, et le coût émotionnel de l'évaluation et de l'acceptation des limites de l'activité doit être reconnu par les praticiens. De plus, le *pacing* requiert l'accès à des ressources qui permettent aux patients de prendre des arrêts de travail pour se reposer et s'adapter aux activités de la vie quotidienne. Certaines personnes sont incapables de pratiquer le *pacing* de façon convenable en raison du manque d'accès aux congés de maladie payés, d'un revenu insuffisant, du manque de soutien pour les aidants, d'un logement inadéquat, ainsi que d'autres problèmes socio-économiques omniprésents affectant les personnes atteintes d'EM/SFC ou de COVID Long. Les praticiens doivent comprendre ce qui peut être réalisable dans le contexte de chaque patient. Vous trouverez ci-dessous quelques façons dont les cliniciens peuvent travailler avec les patients qui présentent des MPE afin de les aider à identifier des déclencheurs, à gérer leurs symptômes et à apprendre à s'arrêter, à se reposer et à pratiquer le *pacing*.

### **Quotas énergétiques**

Des termes comme “le budget énergétique” (*energy budget*) ou “l'enveloppe énergétique” (*energy envelope*) peuvent aider les patients à conceptualiser les limites énergétiques dans les maladies chroniques. La théorie de la cuillère (*spoon theory*) est une analogie fréquemment utilisée chez les personnes atteintes d'une maladie fatigante pour décrire leur énergie disponible, sa nature finie, et que même les activités quotidiennes comme manger, se doucher et lire requiert de l'énergie.

Dans la théorie de la cuillère, une cuillère représente une unité d'énergie. Chaque jour, une personne dispose d'un nombre limité de cuillères. Si une personne atteinte d'EM/SFC utilise plus que le nombre alloué de cuillères quotidiennes, elle peut déclencher un malaise post-effort.

### **Au-delà du *pacing* : stratégies spécifiques de gestion des activités**

#### **Couper l'activité en deux :**

Réduire l'activité quotidienne de moitié peut aider une personne atteinte d'EM/SFC ou de COVID Long à trouver un niveau d'activité de base où le MPE serait moins susceptible de se produire, sachant que la base de référence d'activité peut augmenter ou se réduire au fil du temps.

### **Se préparer à l'effort prévu :**

Encourager les patients à se préparer pour une activité épuisante anticipée - comme assister à un mariage, donner une conférence ou avoir des invités à la maison - peut les aider à s'organiser pour une aggravation de la maladie avant qu'elle ne survienne. Préparer des repas en avance, demander de l'aide supplémentaire à des amis ou à la famille et planifier des activités apaisantes et nécessitant une faible énergie peuvent atténuer le MPE après une activité impérative.

Les personnes atteintes d'EM/SFC ou de COVID Long peuvent pourtant s'organiser au vu d'un malaise post-effort inattendu en s'assurant que leurs médicaments sont disponibles et sous la main, que des collations appropriées et des électrolytes sont à portée de main et en établissant des attentes claires avec des tiers.

Certaines personnes atteintes d'EM/SFC ou de COVID Long ont constaté que le fait d'être très inactif avant des efforts planifiés, comme assister à un mariage ou donner une conférence, peut aider à atténuer les effets du malaise post-effort. Cette stratégie s'appelle le repos radical. Certains patients notent un bénéfice en se reposant dans une pièce silencieuse, sombre ou très peu éclairée, loin des stimuli sensoriels. [41]

### **Documenter le EM/SFC et le COVID Long**

#### **Documenter les mesures des résultats rapportés par le patient (*PROM*) :**

Les PROM qui ne fatiguent pas le répondant peuvent aider à diagnostiquer et à documenter la fatigue et le MPE. [42] Une documentation appropriée peut aider les patients à accéder aux protections et aux aménagements en cas d'invalidité ou handicap. Les PROMs qui ont différencié de manière fiable les patients EM/SFC des patients contrôle incluent l'échelle de gravité de la fatigue (FSS) et le Questionnaire DePaul de Symptômes pour MPE (DSQ-PEM) et sa version pédiatrique (DSQ-PSQ). [43]

#### **Surveiller les valeurs objectives :**

Il peut être utile de corréler les informations d'un journal des symptômes ou d'un journal d'activité du patient avec des valeurs objectives telles que la fréquence cardiaque, la

saturation en oxygène, la pression artérielle et la variabilité de la fréquence cardiaque (VDH). Les patients peuvent accéder à ces données à l'aide d'appareils portables, d'oxymètres et de tensiomètres.

La réduction d'activité afin de maintenir les signes vitaux dans les limites normales peut aider à prévenir ou à atténuer le MPE. Certains appareils peuvent être programmés pour alerter le porteur lorsque sa fréquence cardiaque atteint une certaine valeur. Il serait utile d'encourager les patients à programmer leurs appareils pour qu'ils alertent en dessous de la valeur identifiée comme déclenchant le MPE, afin qu'ils puissent arrêter ou ralentir leur activité.

Les données recueillies par les appareils portables peuvent également aider les praticiens à identifier les maladies comorbides et les troubles de dysfonctionnement autonome, tels que le POTS (syndrome de tachycardie orthostatique posturale) [44] et l'hypotension orthostatique (OH). [45]

## **Ressources supplémentaires**

### **Guides de stimulation pour les personnes atteintes d'une maladie limitant l'énergie :**

Guides sur le pacing pour patients atteintes de maladies limitant leur énergie:

MEAction's Pacing and Management Guides for ME/CFS (adulte, pédiatrique, pour le praticien): <https://www.meaction.net/resource/pacing-and-management-guide/>;

Bateman Horne Center's The ME/CFS Crash Survival Guide:

<https://batemanhornecenter.org/education/mecfs-guidebook/>

Malaise Post-Effort :

Long COVID Physio:

<https://longcovid.physio/post-exertional-malaise>

Covid Long :

Organisation Mondiale de la Santé - Questions et réponses :

[https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)

Gérer la dysautonomie :



Peter Rowe, Chronic Fatigue Clinic, Johns Hopkins;  
<https://www.dysautonomiainternational.org/pdf/RoweOISummary.pdf>

Spoon Theory (La theorie de la cuillere) :

Spoon Theory sur ME-pedia:

[https://me-pedia.org/wiki/Spoon\\_theory](https://me-pedia.org/wiki/Spoon_theory)

## **Œuvres citées**

1. Institute of Medicine. 2015. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. Washington, DC: The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/19012>.
2. World Health Organization 2023. International Classification of Diseases, "ICD-11". [icd.who.int](http://icd.who.int). Retrieved November 14, 2022.
3. Carruthers BM, Van De Sande MI. Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome: A Clinical Case Definition and Guidelines for Medical Practitioners An Overview of the Canadian Consensus Document; 2005. <http://www.haworthpress.com>. Accessed December 8, 2020.
4. Carruthers BM, van de Sande MI, De Meirleir KL, et al. Myalgic encephalomyelitis: International Consensus Criteria. *Journal of Internal Medicine*. 2011;270(4):327-338. doi:10.1111/j.1365-2796.2011.02428.x
5. Lim EJ, Ahn YC, Jang ES, Lee SW, Lee SH, Son CG. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). *J Transl Med*. 2020;18(1):100. Published 2020 Feb 24. doi:10.1186/s12967-020-02269-0
6. Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL, et al. Chronic fatigue syndrome: sociodemographic subtypes in a community-based sample. *Eval Health Prof*. 2000;23(3):243-263. doi:10.1177/01632780022034598
7. Steele L, Dobbins JG, Fukuda K, et al. The epidemiology of chronic fatigue in San Francisco. *Am J Med*. 1998;105(3A):83S-90S. doi:10.1016/s0002-9343(98)00158-2
8. Falk Hvidberg M, Brinth LS, Olesen AV, Petersen KD, Ehlers L. The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *PLoS One*. 2015;10(7):e0132421. Published 2015 Jul 6. doi:10.1371/journal.pone.0132421
9. Kingdon CC, Bowman EW, Curran H, Nacul L, Lacerda EM. Functional Status and Well-Being in People with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome Compared with People with Multiple Sclerosis and Healthy Controls. *Pharmacoecon Open*. 2018;2(4):381-392. doi:10.1007/s41669-018-0071-6
10. Myalgic encephalomyelitis/chronic

*Financé en partie par Massachusetts Health*

- fatigue syndrome (ME/CFS). Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/me-cfs/index.html>. Published November 4, 2022. Accessed November 14, 2022.
11. World Health Organization 2022. Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition). Retrieved November 14, 2022.
  12. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022;28(7):1461-1467. doi:10.1038/s41591-022-01840-0
  13. Bull-Otterson L, Baca S, Saydah S, et al. Post-COVID Conditions Among Adult COVID-19 Survivors Aged 18–64 and ≥65 Years — United States, March 2020–November 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:713–717. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7121e1>external icon
  14. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101019
  15. Décary S, Gaboury I, Poirier S, et al. Humility and Acceptance: Working Within Our Limits With Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2021;51(5):197-200. doi:10.2519/jospt.2021.0106
  16. Komaroff AL, Bateman L. Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome?. *Front Med (Lausanne)*. 2021;7:606824. Published 2021 Jan 18. doi:10.3389/fmed.2020.606824
  17. Komaroff AL, Lipkin WI. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med*. 2021;27(9):895-906. doi:10.1016/j.molmed.2021.06.002
  18. Hartle M, Bateman L, & Vernon SD. Dissecting the nature of post-exertional malaise, Fatigue: *Biomedicine, Health & Behavior*, 2021;9:1, 33-44, DOI: 10.1080/21641846.2021.1905415
  19. Chu L, Valencia IJ, Garvert DW, Montoya JG. Deconstructing post-exertional malaise in myalgic encephalomyelitis/ chronic fatigue syndrome: A patient-centered, cross-sectional survey. *PLoS One*. 2018;13(6):e0197811. Published 2018 Jun 1. doi:10.1371/journal.pone.0197811
  20. van Campen CLMC, Visser FC. Female Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome or Idiopathic Chronic Fatigue: Comparison of Responses to a Two-Day Cardiopulmonary Exercise Testing Protocol. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(6):682. Published 2021 Jun 5. doi:10.3390/healthcare9060682
  21. Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, Johnson RL Jr, Wildenthal K, Chapman CB. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation*. 1968;38(5 Suppl):VII1-VII78.

22. Singh I, Joseph P, Heerdt PM, et al. Persistent Exertional Intolerance After COVID-19: Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing. *Chest*. 2022;161(1):54-63. doi:10.1016/j.chest.2021.08.010
23. Joseph P, Arevalo C, Oliveira RKF, et al. Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing of Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Chest*. 2021;160(2):642-651. doi:10.1016/j.chest.2021.01.082
24. Vermeulen RC, Vermeulen van Eck IW. Decreased oxygen extraction during cardiopulmonary exercise test in patients with chronic fatigue syndrome. *J Transl Med*. 2014;12:20. Published 2014 Jan 23. doi:10.1186/1479-5876-12-20
25. Cook DB, VanRiper S, Dougherty RJ, et al. Cardiopulmonary, metabolic, and perceptual responses during exercise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS): A Multi-site Clinical Assessment of ME/CFS (MCAM) sub-study. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265315. Published 2022 Mar 15. doi:10.1371/journal.pone.0265315
26. Nelson MJ, Buckley JD, Thomson RL, Bellenger CR, Davison K. Markers of Cardiac Autonomic Function During Consecutive Day Peak Exercise Tests in People With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Physiol*. 2021;12:771899. Published 2021 Dec 14. doi:10.3389/fphys.2021.771899
27. Davenport TE, Stevens SR, Stevens J, Snell CR, Van Ness JM. Properties of measurements obtained during cardiopulmonary exercise testing in individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Work*. 2020;66(2):247-256. doi:10.3233/WOR-203170
28. Keller BA, Pryor JL, Giloteaux L. Inability of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients to reproduce VO<sub>2</sub>peak indicates functional impairment. *J Transl Med*. 2014;12:104. Published 2014 Apr 23. doi:10.1186/1479-5876-12-104
29. Vink M, Vink-Niese A. Graded exercise therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective and unsafe. Re- analysis of a Cochrane review. *Health Psychol Open*. 2018;5(2):2055102918805187. Published 2018 Oct 8. doi:10.1177/2055102918805187
30. Geraghty K, Hann M, Kurtev S. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients' reports of symptom changes following cognitive behavioural therapy, graded exercise therapy and pacing treatments: Analysis of a primary survey compared with secondary surveys. *J Health Psychol*. 2019;24(10):1318-1333. doi:10.1177/1359105317726152
31. Oxford Brookes University, Oxford Clinical Allied Technology and Trials Services Unit (OxCATTS). Evaluation of a survey exploring the experiences of adults and children with ME/CFS who have participated in CBT and GET interventional programmes. <https://www.meaction.net/wp-content/uploads/2019/04/NICE-Patient-Survey-Outcomes-C>

BT-and-GET-Oxford-Brookes-Full-Report- 03.04.19.pdf. Published February 27, 2019. Accessed November 11, 2022.

32. White AT, Light AR, Hughen RW, et al. Severity of symptom flare after moderate exercise is linked to cytokine activity in chronic fatigue syndrome. *Psychophysiology*. 2010;47(4):615-624. doi:10.1111/j.1469-8986.2010.00978.x
33. Shukla SK, Cook D, Meyer J, et al. Changes in Gut and Plasma Microbiome following Exercise Challenge in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *PLoS One*. 2015;10(12):e0145453. Published 2015 Dec 18. doi:10.1371/journal.pone.0145453
34. Cook DB, Light AR, Light KC, et al. Neural consequences of post-exertion malaise in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Brain Behav Immun*. 2017;62:87-99. doi:10.1016/j.bbi.2017.02.009
35. McGregor NR, Armstrong CW, Lewis DP, Gooley PR. Post-Exertional Malaise Is Associated with Hypermetabolism, Hypoacetylation and Purine Metabolism Deregulation in ME/CFS Cases. *Diagnostics (Basel)*. 2019;9(3):70. Published 2019 Jul 4. doi:10.3390/diagnostics9030070
36. Bond J, Nielsen T, Hodges L. Effects of Post-Exertional Malaise on Markers of Arterial Stiffness in Individuals with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2366. Published 2021 Feb 28. doi:10.3390/ijerph18052366
37. Wirth KJ, Scheibenbogen C. Pathophysiology of skeletal muscle disturbances in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2021;19(1):162. Published 2021 Apr 21. doi:10.1186/s12967-021-02833-2
38. Basted AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health*. 2015;30(4):223-249. doi:10.1515/reveh-2015-0026
39. Jason L, Benton M, Torres-Harding S, Muldowney K. The impact of energy modulation on physical functioning and fatigue severity among patients with ME/CFS. *Patient Educ Couns*. 2009;77(2):237-241. doi:10.1016/j.pec.2009.02.015
40. Montoya JG, Dowell TG, Mooney AE, Dimmock ME, Chu L. Caring for the Patient with Severe or Very Severe Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(10):1331. Published 2021 Oct 6. doi:10.3390/healthcare9101331
41. Bateman L, Basted AC, Bonilla HF, et al. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc*. 2021;96(11):2861-2878. doi:10.1016/j.mayocp.2021.07.004
42. Murdock KW, Wang XS, Shi Q, Cleland CS, Fagundes CP, Vernon SD. The utility of patient-reported outcome measures among patients with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Qual Life Res*. 2017;26(4):913-921. doi:10.1007/s11136-016-1406-3

43. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Common Data Elements Project. Myalgic Encephalomyelitis Chronic Fatigue Syndrome. <https://www.commondataelements.ninds.nih.gov/Myalgic%20Encephalomyelitis/Chronic%20Fatigue%20Syndrome>. Published 2018, Updated January 2020. Accessed November 15, 2022.
44. Ormiston CK, Świątkiewicz I, Taub PR. Postural orthostatic tachycardia syndrome as a sequela of COVID-19 [published online ahead of print, 2022 Jul 16]. *Heart Rhythm*. 2022;19(11):1880-1889. doi:10.1016/j.hrthm.2022.07.014
45. Shah B, Kunal S, Bansal A, et al. Heart rate variability as a marker of cardiovascular dysautonomia in post-COVID-19 syndrome using artificial intelligence. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2022;22(2):70-76. doi:10.1016/j.ipej.2022.01.004