



Institut Régional de Formation aux Métiers de la Rééducation et Réadaptation

Pays de la Loire

54, rue de la Baugerie - 44230 SAINT-SEBASTIEN SUR LOIRE

EFFETS ET INDICATIONS DE LA CRYOTHÉRAPIE
DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA FATIGUE
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCLÉROSE EN PLAQUES

-

Revue Systématique de la Littérature

Johann STEINDORSSON

Mémoire UE28

Semestre 8

Année scolaire : 2018-2019

RÉGION DES PAYS DE LA LOIRE



AVERTISSEMENT

Les mémoires des étudiants de l'Institut Régional de Formation aux Métiers de la Rééducation et de la Réadaptation sont réalisés au cours de la dernière année de formation MK.

Ils réclament une lecture critique. Les opinions exprimées n'engagent que les auteurs. Ces travaux ne peuvent faire l'objet d'une publication, en tout ou partie, sans l'accord des auteurs et de l'IFM3R.

Remerciements

Je souhaite remercier mon Directeur de Mémoire pour son suivi et son accompagnement durant cette année de travail.

Merci également à Myriam, pour ses précieuses explications.

Merci aux membres de ma famille pour le temps qu'ils m'ont consacré et le soutien sans faille qu'ils ont su m'apporter.

Enfin, merci à Mathilde d'avoir su m'épauler, me remotiver et me supporter pendant l'élaboration de ce travail.

Conflits d'intérêts

L'auteur ne signale aucun conflit d'intérêt pour ce travail. Il s'agit d'un mémoire étudiant, réalisé au sein de l'Institut Régional de Formation aux Métiers de rééducation et de Réadaptation des Pays de la Loire.

Résumé

Introduction : La fatigue est un symptôme des plus fréquents dans le vécu d'une Sclérose En Plaques (SEP). Plusieurs traitements sont susceptibles de l'améliorer, sans pourtant qu'aucun ne se démarque des autres par une efficacité supérieure. La cryothérapie est une technique, récemment redécouverte et en plein essor, qui pourrait avoir une place dans la gestion de la fatigue de ces patients.

Objectifs : Le but de cette revue de littérature est de renseigner sur les apports actuels de la recherche dans le traitement cryothérapique de la fatigue chez les patients atteints de SEP.

Méthode : Différentes bases de données ont été interrogées en janvier et février 2019 pour conduire une revue systématique de la littérature : PubMed, PEDro, ScienceDirect, Google Scholar et la bibliothèque de la Cochrane. Les équations de recherche renseignaient les termes de SEP, de cryothérapie et de fatigue, en langue anglaise et française. La qualité méthodologique des études est évaluée avec l'échelle PEDro et la Down and Black checklist modifiée.

Résultats : 752 articles ont été retrouvés. Sept articles, répondant aux critères d'éligibilité, ont finalement servi de base documentaire et d'analyse à la rédaction de cette revue de littérature.

Conclusion : La cryothérapie permettrait une amélioration plurimodale de la fatigue chez les patients atteints de SEP. Les résultats sont très hétérogènes et difficilement comparables entre les études. Des recherches complémentaires sont nécessaires, avec une définition plus précise de la fatigue, qui permettrait une meilleure uniformité des résultats des études analysées.

Mots clés

Sclérose en Plaques

Cryothérapie

Fatigue

Réadaptation

Abstract

Introduction : Fatigue is one of the main symptoms found in a multiple sclerosis patient life. Various treatments can possibly improve this symptom, but none of them has a better efficacy than another. Cryotherapy is a rising technique that may find a place in the care of multiple sclerosis patient's fatigue.

Objective : To deliver information about the efficacy of different forms of cryotherapy in Multiple Sclerosis patients fatigue's treatment.

Methods : 5 electronic databases were queried in English and French about the effects of cryotherapy on fatigue of multiple sclerosis patients. Ten clinical trials, written in French and English, published between 2003 and 2018, were included. One has not been found in full-text version and so has been excluded. Two papers have been excluded after full-text reading. Seven articles have been upheld on bases to assess this systematic review.

Results : 752 articles were found. Seven articles, meeting including criteria, have been selected and analysed

Conclusion : Cryotherapy may provide a global improvement of fatigue of multiple sclerosis patients. Results are mixed and hardly comparable across the studied articles. Further researches are necessary, and if using a more precise definition of fatigue, they could met more uniform results, allowing of more sensible conclusions.

Keywords

Multiple Sclerosis

Cryotherapy

Fatigue

Rehabilitation

Abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
BDI : Beck's Depression Inventory
CCE : Cryothérapie Corps Entier
EBV : Epstein – Barr Virus
EDSS : Expanded Disability Status Scale
FDS : Fatigue Descriptive Scale
FIS : Fatigue Impact Scale
FISG : Fatigue Impact Scale General
FSS : Fatigue Severity Scale
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
MAS : Modified Ashworth Scale
MBI : Modified Barthel Index
MFI : Multidimensional Fatigue Inventory
MFIS : Modified Fatigue Impact Scale
MSIS-29 PHYS : Multiple Sclerosis Impact Scale Physical
MSIS-29 PSYCH : Multiple Sclerosis Impact Scale Psychological
NHPT ou 9HPT : 9-Hole Peg Test
PASAT : Paced Auditory Serial Addition Test-3-second version
PP : Primaire Progressive
RFD : Rochester Fatigue Diary
RMA : Rivermead Motor Assessment
RR : Récurrente Rémittente
SEP : Sclérose En Plaques
SNC : Système Neurologique Central
SNP : Système Neurologique Périphérique
SP : Secondairement Progressive
TMT : Trail Making Test
TUG : Timed Up and Go test
T25FW : Time to Walk 25 Feet
VAS : Visual Analogic Scale
10mTW : 10-meter Timed Walk
30mTW : 30-meter Timed Walk
6MWT : 6-Minutes Walk Test

Table des matières

.....	1
1 Introduction	1
2 Cadre Conceptuel.....	2
2.1 Sclérose en plaques	2
2.1.1 Epidémiologie.....	2
2.1.2 Physiopathologie	3
2.1.3 Facteurs de risques.....	3
2.1.4 Clinique	6
2.1.5 Pronostic	10
2.1.6 Diagnostic.....	10
2.1.7 Traitements	11
2.2 La Cryothérapie	17
2.2.1 Les différents types de cryothérapie	17
2.2.2 Les effets physiologiques de la cryothérapie.....	20
2.2.3 Les apports thérapeutiques de la cryothérapie.....	21
2.2.4 Les contre-indications.....	24
3 Problématique et question de recherche	25
4 Matériel et méthode	25
4.1 Stratégie de recherche	25
4.2 Critères de sélection.....	26
4.2.1 Critères d'inclusion.....	26
4.2.2 Critères d'exclusion.....	26
4.3 Stratégie de tri et de sélection	26
4.4 Evaluation des études	27
5 Résultats et analyses des données	27
5.1 Résultats.....	27
5.1.1 Recherche bibliographique	28
5.1.2 Echantillon.....	28
5.1.3 Interventions des études.....	28
5.1.4 Méthodologie des études	30
5.1.5 Effet général sur la fatigue.....	34
5.1.6 Effet sur la fatigue physique.....	34
5.1.7 Effet sur la fatigue psycho-cognitive.....	35

5.1.8	Effet sur les capacités fonctionnelles.....	35
5.1.9	Effets sur la qualité de vie	36
5.1.10	Autres effets	36
5.2	Analyses	44
5.2.1	Apports de la veste de cryothérapie.....	44
5.2.2	Durée et lieu de prise en charge.....	45
6	Discussion.....	46
6.1	Méthodologie de recherche	46
6.2	Discussion des articles sélectionnés	47
6.2.1	Discussion de leur méthodologie.....	48
6.2.2	Discussion de leur conclusion / présentation des résultats	48
6.2.3	Comparabilité des études.....	49
6.3	Confrontation à la littérature.....	50
6.4	Intérêts et apports professionnels.....	50
7	Conclusion.....	51
8	Références bibliographiques	53
9	Annexes 1 à 6	I
	Annexe 1 : Résultats des moteurs de recherche	I
	Annexe 2 : Liste des équations posées.....	II
	Annexe 3 : Diagramme de flux PRISMA (2009).....	III
	Annexe 4 : Evaluation méthodologique des études	IV
	Annexe 5 : Echelle d'évaluation PeDro (1999) – Version française (2010).....	V
	Annexe 6 : Liste d'évaluation méthodologique de Down et Black modifiée.....	VII

1 Introduction

L'hypertonie spastique est un symptôme fréquent au sein des services hospitaliers de neurologie. De nombreux moyens sont utilisés pour lutter ce symptôme parmi lesquels le bain de cryothérapie. A l'occasion d'un stage de formation clinique, il nous a été donné l'opportunité d'observer la réalisation de bains cryogènes auprès de patients souffrant majoritairement d'hémiplégie. N'ayant pas les notions physiologiques par lesquelles le froid agit sur le système neuromusculaire et plus particulièrement les troubles spastiques, un premier questionnaire clinique a émergé.

Au sondage de la littérature scientifique, ont été retrouvées de nombreuses sources mettant en avant l'utilisation de la cryothérapie dans le traitement des troubles moteurs chez les patients atteints de Sclérose En Plaques (SEP). Nécessitant plus d'informations, nos interrogations se sont alors naturellement portées sur cette pathologie.

La SEP est une pathologie neurologique majeure, touchant 1 personne sur 1000 en France et plus de 2 millions de personnes partout dans le monde. Cette pathologie est complexe par la diversité de ses atteintes et par ses mécanismes physiopathologiques. Il s'agit d'un processus de démyélinisation axonale, d'apparence auto-immun, touchant la substance blanche cérébrale en différentes localisations du système nerveux central. Les symptômes cliniques sont donc très divers, souvent associés, et d'intensité variable. Trois formes principales de SEP sont décrites : Récurrente Rémittente (RR), Secondaire Progressive et Primaire Progressive (PP). L'évolution de la SEP chez un patient donné dépend de la forme de SEP dont il est atteint. Elle est classiquement décrite par la succession de poussées inflammatoires, plus ou moins espacées dans le temps. Le sex-ratio de cette pathologie est de plus de deux femmes pour un homme atteint. La SEP est une pathologie de l'adulte, l'âge d'apparition moyen est de 30-45ans.

La fatigue est un de premiers symptômes décrits par les patients atteints de cette pathologie. Invalidante, elle constitue un problème central dans la vie des patients et est souvent liée à l'exacerbation d'autres troubles. Ses traitements actuels, notamment pharmacologiques, ne semblent pas pleinement satisfaisants. Il n'existe pas à ce jour de traitement de référence de la fatigue dans la SEP. De plus, la polymédication impacterait la fatigue et les capacités cognitives. (1) Or plus de 50% des patients atteints de SEP ont plus de cinq traitements médicamenteux. (2) Les interventions non-pharmacologiques ont donc leur place dans le traitement de la fatigue chez ces patients. Parmi ces traitements, nous citerons l'apport de l'exercice physique, permettant d'élever le seuil de fatigue.

Mais qu'en est-il de la cryothérapie ? Elle serait utile temporairement dans l'inhibition spastique. A-t-elle sa place dans le traitement de la fatigue, comme chez les sportifs ou les patients atteints de pathologies auto-immunes ?

Le but de ce travail de revue systématique de la littérature est de renseigner l'intérêt de la cryothérapie au cours de la rééducation des patients atteints de SEP, dans l'amélioration du symptôme asthénique. Cette revue est une piste de réflexion sur le sujet et pourra servir à nourrir de futurs questionnements de recherche.

2 Cadre Conceptuel

2.1 Sclérose en plaques

2.1.1 Epidémiologie

2.1.1.1 En France

La Sclérose En Plaques (SEP) est une maladie inflammatoire chronique du Système Nerveux Central (SNC) très étudiée du fait de son impact majeur en terme de santé publique dans les pays développés. En France, sa prévalence est de 1/1000 habitant et touche plus de 80 000 personnes dont 70% de femmes. (3) Elle a doublé ces dix dernières années.

Cette pathologie est la deuxième cause de handicap du jeune adulte après les accidents de la route. Elle est découverte pour 75% des cas dans la tranche d'âge comprise entre 20 et 40 ans, soit au cœur de la vie active. Il est important de noter qu'un handicap social s'ajoute et est la conséquence directe des déficits moteur, sensoriel, sensitif et cognitif, symptômes prépondérants de la pathologie (4). Sa chronicité et le caractère innovant de son traitement font d'elle une maladie à fort coût économique pour l'assurance maladie.

2.1.1.2 Dans le Monde

Au niveau mondial, la prévalence de la SEP est de 2,3 millions de personnes. Sa répartition géographique est très hétérogène. On observe une augmentation de sa prévalence par pays à mesure que l'on s'éloigne de l'équateur. (5) Par ailleurs, les pays industrialisés sont les plus touchés. En France, la prévalence de la SEP est considérée comme moyenne vis-à-vis des autres pays du monde.

2.1.2 Physiopathologie

La SEP est une pathologie inflammatoire chronique auto-immune démyélinisante.

Le rôle du lymphocyte T CD4 dans la physiopathologie de cette maladie a été très étudié. Cette cellule est retrouvée en grandes quantités sous forme oligoclonale dans les prélèvements histo-pathologiques (plaques de démyélinisation du SNC). Par ailleurs, le rôle des lymphocytes T dans la transmission animale expérimentale de la SEP a été démontré.

L'hypothèse est faite que les antigènes de la myéline oligodendrocytaire sont présentés par les macrophages et la microglie aux lymphocytes T régulateurs de l'inflammation. Le LT CD4, en s'activant, entre dans une voie de différenciation dite "helper", dont les sous-types impliqués sont appelés Th1 pro-inflammatoire, Th2 anti-inflammatoire et TH17. (5)

Il est actuellement admis que des lymphocytes Th17 auto-réactifs induisent, via une sécrétion d'interleukines (IL) 17 et 22, un état inflammatoire des tissus. Celui-ci permet leur migration au travers de la barrière hémato-encéphalique, ainsi que celle d'autres cellules immunitaires : lymphocytes B, monocytes et macrophages.

Le lymphocyte B, générateur d'anticorps, semble également en cause du fait de la présence d'un profil oligoclonal d'immunoglobulines dans le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) des patients atteints de SEP, bien que les mécanismes ne soient pas encore clairement explicités. (6)

L'accumulation de cellules de l'immunité dans le SNC entraîne l'activation de la microglie qui génère alors des signaux létaux pour les oligodendrocytes. Les oligodendrocytes étant les composants de la myéline, ce phénomène a pour conséquence la formation des plaques de démyélinisation caractéristiques. Une dégénérescence axonale appelée transection est parfois retrouvée en phase aiguë au sein de ces lésions. Une possibilité de remyélinisation caractéristique est possible. Selon une récente étude, elle est seulement possible sur les fibres intactes, à partir de cellules oligodendrocytaires pré-existantes. Ce phénomène expliquerait la régression des symptômes sur une forme RR, ainsi que les séquelles dues à une remyélinisation insuffisante, même si ces mécanismes demeurent partiellement incompris. (7)

2.1.3 Facteurs de risques

Bien que décrite depuis le XIX^{ème} siècle, la SEP reste une pathologie dont la pathogénie est mal comprise. Il est admis que le système immunitaire en est toutefois l'effecteur final et central. Cependant, les études épidémiologiques autour de cette pathologie ont permis de mettre en évidence de multiples facteurs de risque. Ils contribuent à l'apparition de la SEP

ou à son évolution. En effet, si le génome des individus atteints a un rôle dans le développement et la susceptibilité à cette pathologie, l'environnement et des facteurs infectieux semblent également influencer sa progression.

2.1.3.1 Les facteurs génétiques

Depuis plus de 30 ans, on sait que l'expression de gènes d'histocompatibilité de la région HLA-DR2 (HLA-DRB1 & HLA-DRB5) sont corrélés au développement de la SEP. (8) L'haplotype DRB1*1501- DBBQ*0602 est le plus significativement associé à la maladie. Plusieurs autres gènes, impliqués dans la réaction immunitaire, sont corrélés à la survenue de la pathologie chez un patient donné. Parmi eux, les gènes codant pour les récepteurs aux interleukines 2 et 7, le gène codant pour une tyrosine kinase (TYK2) et le gène du récepteur au TNF alpha. (9). La genèse encore nébuleuse de cette pathologie semble donc impliquer de nombreux gènes, et ce à des degrés divers. (5)

Le caractère génétique de cette maladie a également été justifié par des études chez les jumeaux montrant que le risque de développer la maladie pour un enfant dont le jumeau est atteint est de 25,3% s'ils sont monozygotes, 5,4% s'ils sont dizygotes et 2,9% dans le cas de frères et sœurs classiques. (10)

Par ailleurs, la SEP est de prédominance féminine puisqu'en France, 2,6 femmes étaient touchées pour un homme en 2012. (4)

2.1.3.2 Les facteurs environnementaux

L'environnement a un rôle majeur dans le développement de cette pathologie. Plusieurs facteurs sont mis en cause.

2.1.3.2.1 L'Epstein –Barr Virus

Une corrélation entre un fort taux d'anticorps anti-Epstein-Barr Virus (EBV) et le développement de la SEP a été mise en évidence. (11) Le contact avec ce virus à partir de l'adolescence serait un facteur favorisant le développement de la SEP, sans qu'un lien de causalité n'ait à ce jour été démontré, d'autant plus que des cas de SEP chez des patients EBV-négatifs ont été déclarés.

L'implication de l'EBV dans l'évolution et le développement de la pathologie s'expliquerait par une similitude entre la structure de ce virus et la protéine basique de la myéline (mimétisme moléculaire). Le système immunitaire alors développé contre le virus se

verrait attaquer cette protéine de la paroi neuronale. Selon certaines sources, le portage d'EBV augmenterait le risque de rechute. (5)

2.1.3.2.2 Rôle de la vitamine D et ensoleillement

On constate, à travers la répartition épidémiologique de la pathologie, en France et dans le monde, une influence du climat et de l'ensoleillement sur le développement de la SEP. La prévalence de la SEP est corrélée de manière inversement proportionnelle au taux d'ensoleillement et de radiations solaires sur un territoire. Les rayonnements ultraviolets B seraient responsables de 80 à 100% de la synthèse de vitamine D par le corps humain. Les ultraviolets B et la vitamine D semblent impliqués dans cette pathologie et plus particulièrement par leur influence sur le système immunitaire. (12) Un taux de vitamine D faible chez un patient récemment diagnostiqué pour une SEP RR est un facteur de risque d'évolution vers une forme Secondairement Progressive (SP) de la maladie. (13)

Ainsi, une faible exposition solaire ou une carence en vitamine D semble corrélées à une augmentation de la susceptibilité pour la pathologie. Malgré le fait que l'action régulatrice de la vitamine D sur le système immunitaire soit bien renseignée, la physiopathologie de ce phénomène reste floue.

2.1.3.2.3 Le tabac

Une méta-analyse a démontré la corrélation entre le tabac et la survenue de pathologies auto-immunes, telles que la SEP. Il semble que le tabac soit un facteur de développement initial de la pathologie, mais également de sévérité.

Cela s'explique principalement par l'effet pro-inflammatoire des substances présentes dans le tabac. Dans tous les cas, il semble bénéfique d'accompagner le patient à entreprendre un sevrage tabagique à l'annonce d'un diagnostic de SEP, tant pour limiter la progression que l'intensité des épisodes de poussées inflammatoires. (14)

2.1.3.2.4 L'obésité

L'obésité dans l'enfance et l'adolescence semble également être un facteur de risque de développer la SEP à l'âge adulte. Ce facteur est étroitement corrélé avec le dosage de vitamine D chez les patients déclarant une SEP. (15)

2.1.3.2.5 L'hygiène

L'hypothèse de l'implication de l'hygiène dans le développement de la SEP est basée sur la relation entre les infections multiples dans l'enfance et la modulation de la réponse

immunitaire. (5) Cette dernière consiste en une augmentation des lymphocytes Th2 et régulateurs, ainsi qu'en une baisse d'activation des Th1 pro-inflammatoires et serait alors bénéfique pour la capacité du système immunitaire à ne pas développer une SEP. Cette « théorie hygiéniste » est démontrée pour d'autres pathologies auto-immunes et allergiques. (16) Cela pourrait expliquer en partie la répartition géographique de la pathologie, avec un risque accru d'infection dans l'enfance dans les régions tropicales. Cette théorie de l'hygiène est étroitement en lien avec l'implication des parasitoses, dans l'évolution de la SEP.

2.1.3.2.6 Le facteur auto-immun et les parasitoses

Avec le temps et les progrès des traitements et diagnostics médicaux, on constate dans nos sociétés, une chute de l'incidence de certaines pathologies infectieuses (parasitoses, tuberculose, hépatites, etc...) et a contrario, une hausse des pathologies auto-immunes, telles que la SEP et le diabète de type 1. (5) Il a été démontré qu'un organisme humain atteint de parasitose intestinale produisait plus de lymphocytes T régulateurs. Ceux-là même contrôlent leurs homologues auto-immuns, notamment envers le SNC. (17) Les parasites seraient donc un facteur protecteur de la pathologie étudiée.

2.1.4 Clinique

2.1.4.1 La SEP dans le temps

Il existe de nombreuses formes de SEP, dépendant de la temporalité de progression de la pathologie. On distingue aujourd'hui 4 principaux rythmes évolutifs dans la SEP. D'autres sous-types de forme évolutive de SEP, non détaillées ici, sont également décrits.

2.1.4.1.1 Phase initiale

80% des patients atteints de SEP présentent tout d'abord un épisode aigu appelé syndrome cliniquement isolé (SCI). Il est défini en l'absence de récurrence. Une rechute, dont la probabilité est de l'ordre de 50% à 2 ans et 82% à 20 ans est pathognomonique de SEP récurrente rémittente (RR).

2.1.4.1.2 Forme Récurrente-Rémittente (RR)

C'est la forme la plus fréquente de SEP. Elle représente environ 85% des formes initiales de SEP au moment du diagnostic. Dans cette forme de la maladie, le patient est atteint de poussées, d'une durée moyenne de 2 à 6 semaines, durant lesquelles ses fonctions

neurologiques sont dégradées jusqu'au handicap. Elles sont espacées au minimum d'un mois d'intervalle. Puis, entre deux poussées, se situe un intervalle de rémission, de durée très variable. Le patient y récupère ses fonctions de façon intégrale ou presque. La fréquence des poussées est d'une fois tous les 1,5 à 2 ans en moyenne. (3,18)

2.1.4.1.3 Forme Secondairement Progressive (SP)

Avec le temps, en moyenne après 15 à 20 ans d'évolution d'une SEP initialement RR, la récupération au décours des poussées est de moins en moins complète de sorte que 40 à 50% des patients sont finalement considérés comme atteints de SEP Secondairement Progressive (SP). Dans cette forme de la pathologie, les symptômes persistent en permanence et leur aggravation est continue sur plus d'un an, avec ou sans épisodes de poussées. (3,18)

2.1.4.1.4 Forme Primaire Progressive (PP)

Les 15% de patients non-atteints par la forme RR sont porteurs d'une SEP dite primaire progressive (PP). Ces patients voient d'emblée leurs symptômes s'aggraver sans intervalles de récupération. Le sexe ratio est plutôt équitable et le début de cette forme de SEP est plus tardif, survenant vers 40 ans en moyenne. (3)

2.1.4.2 Les symptômes cliniques

Etant donné la dissémination spatiale des plaques de sclérose sur le SNC, les signes cliniques sont très variés et souvent associés. On peut recenser la névrite optique, la myélite, la surdité, l'ataxie, les troubles cognitifs, les troubles sphinctériens, la fatigue ou bien une sensibilité accrue à la chaleur. Les principaux symptômes cliniques d'intérêt pour cette étude sont approfondis dans cette partie.

2.1.4.2.1 Les troubles moteurs

Ces troubles sont présents initialement dans 40% des cas et sont le reflet d'une atteinte pyramidale. Ils sont retrouvés dans les formes d'emblée progressive (SEP-PP), dont la symptomatologie est dans 80% des cas, une paraparésie spastique d'évolution progressive. (19) Une monoparésie ou plus rarement une hémiparésie, avec un syndrome pyramidal, peuvent être présents. (3) La spasticité est retrouvée chez environ 80% des patients.

Les patients atteints de SEP peuvent développer des troubles et déficits de la marche. Le périmètre de marche est réduit et la vitesse de marche décroît. Des troubles qualitatifs de la marche comme le fauchage peuvent également apparaître.

Des troubles de l'équilibre, responsables de chutes chez plus de la moitié (54%) des patients, (20) et souvent révélateurs de la pathologie, peuvent être retrouvés lors du diagnostic, de même qu'un syndrome cérébelleux, un vertige vestibulaire ou une ataxie proprioceptive. A noter que les patients atteints de SEP présentent une insuffisance musculaire globale.

2.1.4.2.2 Les troubles sensitifs

Ils sont la première manifestation de la pathologie dans 20% des cas. Les signes sont des paresthésies à type de picotements ou fourmillements, de sensations d'hypoesthésie ou parfois d'anesthésie. Des douleurs neuropathiques, perçues comme des décharges électriques, des sensations de striction ou d'étai peuvent être signalées. Le signe de Lhermitte (décharge électrique le long du rachis et des membres à la flexion cervicale) est évocateur et témoigne d'une démyélinisation des cordons postérieurs de la moelle cervicale.

Des troubles de la sensibilité thermique peuvent également être mis en évidence. (3)

2.1.4.2.3 La névrite optique rétrobulbaire

Ce signe révèle la maladie dans ¼ des cas, notamment chez le jeune adulte. Il s'illustre par une baisse de l'acuité visuelle pendant quelques heures ou jours, associée à une douleur à la mobilisation oculaire dans 80% des cas. La récupération de la fonction visuelle est complète dans 80% des cas en 6 mois. La symptomatologie à type de baisse d'acuité visuelle pourra alors récidiver quelques minutes chez un patient donné dans un contexte d'effort ou de chaleur environnante : c'est le phénomène d'Uhthoff (cf. 2.1.3.2.4.5). (3)

2.1.4.2.4 La fatigue

Sa définition est plurifactorielle et le symptôme est hétérogène dans la clinique évoquée. Sa prévalence est de 75 à 90% chez les patients atteints de SEP (21), mais serait moins présente dans les formes RR de la maladie. C'est un symptôme subjectif, non spécifique, qui apparaît dans 40% des cas de façon précoce dès la première poussée et est souvent mise au premier plan par les patients. Elle est classiquement évaluée par la Fatigue Severity Scale (FSS), et a une prévalence plus élevée que dans la population générale. (22) La physiopathologie est mal connue mais semble en lien avec l'atteinte du SNC. Plusieurs hypothèses sont mises en avant, dont la variation de la vitesse de conduction nerveuse, le recrutement insuffisant des motoneurons alpha des voies corticospinales ou une perturbation des voies nerveuses de rétrocontrôle moteur et sensitif. Sur le plan immunologique, la fatigue serait en lien avec la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. L'aggravation de l'état de fatigue influence, et est

influencé par plusieurs facteurs, parmi lesquels l'anxiété, la dépression, l'insomnie, les douleurs chroniques, l'effort physique, la chaleur et certains traitements (interférons, antalgiques, antispastiques, psychotropes, etc...). (18,23) Parallèlement, la fatigue est corrélée avec plusieurs éléments, tels que la saison printanière, le score EDSS (Expanded Disability Status Scale), la dépression et la qualité de vie (24), ou bien une dérégulation des fonctions autonomes, comme les troubles vasomoteurs. Ainsi, la fatigue s'avèrerait être un facteur de prédiction de l'évolution des formes RR de SEP.

Des échelles de suivi sont validées pour ce symptôme, telle que la FSS, la Fatigue Impact Scale (FIS), la Fatigue Descriptive Scale (FDS) ou la Visual Analogic Scale (VAS). Cette dernière n'est pas spécifique à la fatigue, mais en permet une évaluation plus simple et plus rapide.

2.1.4.2.5 Autres atteintes

2.1.4.2.5.1 Les troubles cognitifs

Plus de la moitié des patients atteints de SEP souffriraient de troubles de l'attention et de la mémoire. Ces patients ont des difficultés dans le rappel des événements anciens, la vitesse d'exécution intellectuelle, l'attention, le raisonnement abstrait et la mémoire de travail. L'ensemble de ces manifestations est aggravé par la fatigue. (18)

Des troubles émotionnels et de l'humeur sont également présents, avec 27 à 54% de dépression (25) et 73% d'anxiété observée chez les patients atteints de SEP. (26)

2.1.4.2.5.2 La sensibilité à la chaleur

Elle se réfère au phénomène d'Uhthoff, décrit à la fin du XIXe siècle par le professeur éponyme. Ce phénomène, pour mémoire, est consécutif à la survenue d'une névrite optique rétro-bulbaire révélant la pathologie dans 25% des cas de découverte de SEP. Il est initialement défini par une baisse de l'acuité visuelle transitoire lors d'un épisode infectieux, une activité physique ou d'une situation ayant eu pour conséquence une élévation de la chaleur corporelle, comme les bains chauds, ou une température extérieure élevée. Ce phénomène était utilisé jusque dans les années 80 pour l'aide au diagnostic médical de SEP. (23,27) Les troubles visuels transitoires retrouvés suggèrent une détérioration de la gaine de myéline sur le nerf optique. (28) En effet, une élévation physiologique de la température corporelle de 0,5°C, cause un bloc de conduction sur une fibre démyélinisée, et un ralentissement de celle-ci sur une atteinte partielle. Cela explique l'exacerbation, causée par la chaleur, de certains symptômes dans la SEP.

Selon les études, il est recensé en moyenne 70% de patients thermosensibles. (27,29)

2.1.5 Pronostic

Il est très hétérogène et imprévisible. Les formes peuvent évoluer de bénignes (25% des cas) à grabataires, avec une dépendance totale (10%). L'espérance de vie moyenne n'est que peu réduite par rapport à la population générale, soit d'environ 5 ans, avec perte d'autonomie globale progressive et variable. En moyenne, la gêne à la marche survient après 8 ans d'évolution, avec une nécessité d'aide technique, comme une canne, après 15 ans et un fauteuil roulant après 30 ans d'évolution.

Les facteurs de mauvais pronostic de la SEP sont un début après 40 ans, une forme primaire progressive, une atteinte motrice initiale, une charge lésionnelle importante à la première poussée, une fréquence élevée des premières poussées (2 ou plus la première année), le passage à une forme progressive et une forte accumulation de la charge lésionnelle dans les 5 premières années d'évolution de la pathologie.

On distingue également des facteurs de bon pronostic : un début à un jeune âge, la forme rémittente, l'absence de handicap après 5 ans, un intervalle de plus de 2,5 ans entre les deux premières poussées, une faible charge lésionnelle lors de la première Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) et l'absence d'augmentation de cette charge lésionnelle après 5 ans d'évolution. (3,18)

2.1.6 Diagnostic

2.1.6.1 Diagnostic de la SEP

Le diagnostic de SEP nécessite pour être posé des arguments pour la dissémination spatio-temporelle de la maladie. Ces données peuvent être issues des manifestations cliniques observées chez le patient, ainsi qu'à l'aide d'examens paracliniques à type d'IRM et de ponction lombaire si nécessaire. Les critères diagnostiques de la SEP sont définis par les critères de McDonald révisés en 2010.

La dissémination spatiale peut être mise en évidence en cas de symptomatologie évocatrice d'au moins deux lésions du SNC éloignées l'une de l'autre (une névrite optique rétro-bulbaire et des paresthésies du membre inférieur droit par exemple). Elle peut également être démontrée par l'IRM en cas de lésions de démyélinisation de la substance blanche

caractéristiques visibles en différents sites du SNC (péri-ventriculaire, sous-tentorial, juxtacortical ou médullaire).

La dissémination temporelle peut également être constatée par ces deux méthodes. Ainsi, la succession de deux poussées est un élément de diagnostic de la SEP. En cas de première poussée, la visualisation sur l'IRM de lésions d'âges différents démontrera cet aspect de dissémination temporelle de la pathologie. Il peut être nécessaire de réitérer l'imagerie à quelques mois pour rechercher l'apparition de nouvelles lésions.

L'analyse du LCR par ponction lombaire pourra permettre une mise en évidence de l'inflammation du SNC, lorsque les résultats d'imagerie sont ambigus, en cas de doute sur un diagnostic différentiel ou en complément pour préciser le diagnostic. Aucun gold standard n'est déclaré pour le diagnostic de la SEP. (3)

2.1.6.2 Diagnostics différentiels

Plusieurs autres pathologies peuvent faire penser à une forme rémittente de SEP, et sont donc à écarter (sarcoïdose, maladie de Behçet, lupus érythémateux disséminé, maladie de Gougerot-Sjögren, artérites cérébrales, infections à tropisme neurologique, maladies cérébrovasculaires à attaques successives). Une recherche tumorale, de malformation vasculaire ou de compression médullaire par neuro-imagerie est à entreprendre en cas de doute. (3,23)

2.1.7 Traitements

Depuis 20 ans, d'importants progrès ont été réalisés dans le traitement de cette pathologie. Cependant, la méconnaissance de certains systèmes physiopathologiques limite ces avancées. Le traitement pharmacologique est bien renseigné dans la littérature et permet le plus souvent une amélioration clinique des différentes formes de la pathologie. Cependant, on constate qu'aucun d'entre eux ne permet de guérir la SEP. D'autres traitements symptomatiques font également l'objet de nombreuses recherches, qu'ils soient médicamenteux ou non.

2.1.7.1 Les traitements pharmacologiques de la poussée

Selon la dernière recommandation de bonnes pratiques, de 2001, publié par la Haute Autorité de Santé (HAS) et selon le Groupe de Réflexion sur la Sclérose en Plaques (GRESEP), le traitement des symptômes en phase aiguë se fait par corticoïdes à forte dose. Le médicament de première ligne est la méthylprednisolone, administrée par voie intraveineuse. Elle permet une accélération de la récupération sans permettre une amélioration du déficit. (6)

2.1.7.2 Les traitements pharmacologiques de fond

Ils ciblent tous la réponse immunologique de l'organisme, soit en la modulant (intensité, localisation), soit en la supprimant. A ce jour, plus d'une dizaine de médicaments sont approuvés en traitement de fond de la SEP en France. La réponse des patients aux traitements est assez hétérogène et nécessite une constante évaluation. (30)

2.1.7.2.1 Les traitements immunomodulateurs

2.1.7.2.1.1 Interféron- β

Le traitement par Interféron- β a été la première révolution thérapeutique de la SEP. Il est appliqué par voie injectable depuis les années 90. Cette molécule anti-inflammatoire module la différenciation des lymphocytes T immatures, entravant leur prolifération trop importante. (5) Une étude démontre que ce traitement diminue de 30% les risques de poussée de SEP dans les formes RR. Il permet de ralentir la progression du handicap à 2 ou 4 ans dans les essais cliniques. (31) Un syndrome pseudo-grippal, dans les premières semaines de traitement, est le principal effet secondaire rapporté par les patients. (3)

2.1.7.2.1.2 L'acétate de glatiramère

Le traitement par l'acétate de glatiramère, également sous forme injectable (administration quotidienne), influe sur la synapse immunologique (présentation anticorps-antigène). (5) Il semble avoir les mêmes effets que l'interféron- β , sans avoir démontré d'efficacité sur la progression de la pathologie (30,32), bien que cela soit controversé. (33) Il semble cependant n'avoir aucun effet secondaire notable. (3)

2.1.7.2.1.3 Le diméthyl fumarate

Disponible depuis 2014, le diméthyle de fumarate est un médicament par voie orale. Ce dernier a montré une protection dans le temps du développement des signes d'imagerie de la SEP. (34) Son mécanisme d'action n'est pas totalement élucidé. Il peut donner des effets indésirables digestifs et des bouffées congestives (3,35)

2.1.7.2.1.4 Le tériflunomide

Le tériflunomide est également un nouveau traitement immuno-modulateur de la SEP, ayant reçu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 2014 en France. Son action thérapeutique est conséquente à la diminution de l'activation et de la prolifération des lymphocytes qu'il entraîne. Son mécanisme d'action précis est mal connu. Il a le même but

thérapeutique que le diméthyle de fumarate, mais est responsable d'une importante hépatotoxicité et de troubles digestifs. (3) Il est prescrit en alternative thérapeutique par voie orale à l'interféron- β et à l'acétate de glatiramère. (23)

2.1.7.2.2 Les traitements immunosuppresseurs

Ce sont des traitements de seconde ligne, prescrits face à une efficacité insuffisante des traitements immuno-modulateurs ou dans les formes sévères de la maladie. Une surveillance hématologique, cardiaque et rénale accrue est nécessaire lors de la délivrance de ce type de traitement. (19)

2.1.7.2.2.1 *Le mitoxantrone*

Ce médicament est un immunosuppresseur de première génération. Il a un effet cytotoxique en induisant la mort des cellules de l'immunité, la limitation de la prolifération cellulaire et de la production d'anticorps. (23) Il est administré par perfusion mensuelle, en cas de forme agressive de SEP. Ce médicament a une forte toxicité cardiaque, ce qui limite son utilisation dans le temps. Il existe un risque de leucémie myéloïde aiguë chez près de 1% des patients. (3)

D'autres immunosuppresseurs de première génération sont présents sur le marché, dont principalement l'azathioprine, le méthotrexate, le cyclophosphamide et le mycophénolate mofétil, et peuvent être utilisés dans le traitement de la SEP. En raison de la limitation de leur utilisation dans le temps, principalement due à leur risque carcinologique, (23) ils ne sont pas recommandés en première intention dans cette pathologie. (3)

2.1.7.2.2.2 *Le natalizumab*

Ce médicament est un anticorps monoclonal et fait partie de la seconde génération d'immunosuppresseurs. Son rôle est d'empêcher les lymphocytes de passer la barrière hémato-encéphalique. Il est dirigé vers les leucocytes sanguins circulants, dont les lymphocytes B et T, et empêche leur amarrage aux cellules endothéliales des parois des vaisseaux intracérébraux. (5) Il permet une diminution, plus importante que celle permise par les immunomodulateurs, de la fréquence des poussées. Il a une meilleure efficacité dans la diminution de la progression du handicap également. (36,37) Le principal effet secondaire est le développement de la

leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP), avec un risque variant de de 3/1000 après 2 ans de traitement, (3) à une incidence en 2016 de 4,1/1000. (23)

2.1.7.2.2.3 *Le fingolimod*

Sur le marché depuis 2012, il était alors le premier traitement par voie orale de la SEP. Il permet de moduler le trafic lymphocytaire, en favorisant leur entrée dans le ganglion lymphatique (« homing »), ou en inhibant leur sortie, et permet donc d'isoler les lymphocytes du SNC. Il est indiqué dans les formes actives de SEP-RR, permettant de réduire la fréquence des poussées de 50% à 2 ans et réduisant la progression du handicap. Il est exclusivement réservé au traitement des formes actives, en raison d'un risque de troubles de la conduction cardiaque (arythmie) en début de traitement, de troubles visuels via un œdème maculaire et du risque augmenté de certaines infections. (3)

2.1.7.3 Les traitements de la forme primaire progressive

Aucun traitement ne s'est montré efficace à ce jour pour lutter contre cette forme de la pathologie. (3) Une étude, menée sur 732 patients atteints de SEP, a démontré une efficacité modeste de l'ocrelizumab dans le traitement des formes PP de SEP. Ce médicament n'a pas d'AMM, mais un avis favorable dans les formes PP et RR de SEP.

2.1.7.4 Les traitements symptomatiques autres

Ils ont pour rôle d'améliorer la qualité de vie des patients. Nous détaillons ici, lorsqu'il est présent, l'apport de la masso-kinésithérapie dans le traitement de ces symptômes.

2.1.7.4.1 Le traitement des troubles moteurs

2.1.7.4.1.1 *La spasticité*

Lorsqu'elle est handicapante, elle peut être traitée par des antispastiques /myorelaxants comme le baclofène. Un des effets secondaires de ce médicament est l'hypotonie. Dans les formes plus sévères de SEP, des injections locales de toxine botulinique ou l'implantation d'une pompe intrarachidienne de baclofène sont possibles.

La prise en charge kinésithérapique est préconisée pour lutter contre l'hypertonie et les déformations à long terme. Elle peut comprendre un programme global incluant un traitement par cryothérapie (29), par électrostimulation cutanée (20), par des étirements musculaires lents et des manœuvres globales, sans qu'il ne soit retrouvé dans la littérature d'évaluation spécifique de chacune de ces techniques. (23)

Le traitement de la spasticité est important lorsqu'elle parasite le geste fonctionnel. En effet, la demande attentionnelle résultant du contrôle du mouvement volontaire est très coûteuse en énergie et cause une fatigue précoce dans la réalisation du geste. (38) Un traitement chirurgical par neurotomie peut être envisagé en cas d'échec thérapeutique. (23)

2.1.7.4.1.2 La fonction musculaire

Après un traitement pharmacologique de la spasticité, la rééducation s'oriente sur un allongement des muscles rétractés, au moyen d'étirements prolongés et de postures, un renforcement des muscles antagonistes et peut permettre un gain fonctionnel. Dans l'objectif d'entretenir et de renforcer la fonction musculaire globale, un protocole d'isocinétisme (réalisation d'un mouvement à vitesse constante, plus ou moins assistée par une machine) peut être envisagé dans les stades précoces de la maladie pour prévenir le déclin de la marche. Avec l'aggravation des symptômes, le renforcement musculaire se fera principalement en décharge, ciblant les muscles permettant de conserver le maintien de tâches fonctionnelles, grâce à des techniques dérivées des diagonales de Kabat par exemple. (19)

2.1.7.4.1.3 Le syndrome cérébelleux

Aucun traitement pharmacologique n'a prouvé son efficacité dans le traitement de ce symptôme. La rééducation a pour objectif la régression des signes d'ataxie cérébelleuse, par des exercices d'équilibre et de coordination. (39)

2.1.7.4.1.4 La marche, l'équilibre et les capacités fonctionnelles

Une séance de rééducation de la marche peut être précédée d'une séance de cryothérapie, pouvant apporter un bénéfice sur la symptomatologie. (27) Elle prend en compte la correction des défauts de marche, un renforcement musculaire spécifique et fonctionnel, l'apprentissage de l'utilisation des aides techniques et un entretien de la fonction par une amélioration de l'endurance.

La rééducation de l'équilibre est réalisée par la mise en place d'apprentissage des séquences de redressement, dans différentes positions, spécifiques à chaque patient en fonction de son bilan.

L'amélioration des capacités fonctionnelles ont pour but de permettre une conservation de l'autonomie chez ces patients. Elle comprend un entretien à la marche, la conservation de l'équilibre et de la posture en position assise, ainsi qu'une sécurisation dans la réalisation des transferts. Avec l'évolution de la pathologie, l'apprentissage des aides techniques comme le fauteuil roulant est essentiel au maintien de l'autonomie dans la vie quotidienne. (19)

2.1.7.4.2 Les douleurs

Les douleurs sont prises en charge par des antalgiques classiques, des tricycliques ou certains antiépileptiques (traitement de première intention des douleurs neuropathiques).

Le traitement masso-kinésithérapique est composé de mobilisations, d'étirements, de massages et de l'électrothérapie TENS. Pour les douleurs liées à la spasticité, la cryothérapie, par bains ou packs réfrigérants, peut être utilisée en fonction de la réponse physiologique du patient. (19) Malgré cela, les interventions non-pharmacologiques demeurent d'un faible niveau de preuve dans le traitement antalgique de la personne atteinte de SEP. (40)

2.1.7.4.3 La fatigue

C'est un symptôme difficile à traiter efficacement, du fait de la difficulté de son évaluation et de son suivi clinique dans le temps. Plusieurs pistes sont explorées.

2.1.7.4.3.1 Les traitements pharmacologiques

Aucune forme pharmaceutique n'a reçu d'AMM pour le traitement symptomatique de la fatigue dans cette pathologie.

Une méta-analyse chinoise a étudié l'intérêt de 6 différentes substances antiasthéniques dans le traitement de la fatigue chez les patients atteints de SEP. Une seule molécule, l'amantadine, aurait révélé son efficacité mais celle-ci demeure contestée dans la dernière revue de la littérature Cochrane sur le sujet. (41) Certaines autres substances comme l'aspirine et l'acetyl-L-carnitine semblent avoir, seules, un effet limité, révélant des effets similaires à ceux de l'amantadine. Le modafinil ne démontre pas d'efficacité. L'efficacité de la fampridine est controversée. Elle permettrait une amélioration de la capacité de marche des patients atteints de SEP ayant un handicap à la marche. (42)

Le traitement de l'état dépressif est à prendre en compte dans le traitement de la fatigue, du fait d'une probable corrélation.(24)

La polymédication aurait des effets néfastes sur le développement de symptômes tels que la fatigue, la cognition perçue ou la mémoire prospective. (1) On notera qu'aucun traitement pharmacologique n'a encore fait ses preuves, étant associé parfois avec des effets secondaires variés. (23)

2.1.7.4.3.2 Les traitements non-pharmacologiques

Les résultats décevants des principes actifs pharmacologiques dans le traitement de ce symptôme orientent la thérapeutique vers des procédés non-pharmacologiques. (23) La

rééducation par l'exercice, en particulier l'entraînement d'endurance et l'entraînement mixte, pourraient réduire la fatigue auto-évaluée, sans présenter de danger. (20,43) Ce bénéfice, bien que faible, gagne à compléter le traitement médicamenteux, par son amélioration significative sur la symptomatologie. Il semble être le traitement apportant le plus de bénéfices chez une grande partie des patients, sans risque d'exacerbation de la maladie. (23)

L'éducation thérapeutique des patients a démontré un niveau de preuve intéressant dans la diminution de la fatigue ressentie par les patients. La thérapie cognitivo-comportementale et les interventions qui enseignent aux patients les moyens de gérer leur fatigue quotidienne sont mises en avant. Leur intérêt est prouvé pour le traitement de la dépression, de la fatigue et de l'anxiété en générale.

Peu d'études ont été publiées, et des études sont encore nécessaires pour prouver l'efficacité des formes non-pharmacologiques dans la prise en charge de la fatigue. (23) A ce jour, aucune revue de la littérature mettant en lien la cryothérapie dans le traitement de la fatigue chez les patients atteints de SEP n'a été publiée sur les moteurs de recherche questionnés (cf. Annexe 1).

2.2 La Cryothérapie

2.2.1 Les différents types de cryothérapie

De nombreuses techniques de cryothérapie sont actuellement disponibles sur le marché. Cette approche est rencontrée dans plusieurs domaines de la recherche sportive. Seuls certains types de cryothérapie sont utilisés en neurologie.

2.2.1.1 Les cryothérapies globales

Elles ont démontré leur rôle dans la prise en charge athlétique, mais également dans le traitement d'affections chroniques, associant des phénomènes douloureux et inflammatoires. En raison de ses effets sur un grand nombre de mécanismes de régulation de l'organisme, comme le rythme cardiaque, la respiration, la sudation, la température corporelle, la composition du sang, les troubles de l'humeur et les états neurodégénératifs), la cryothérapie présente un intérêt spécifique qui reste à explorer.

2.2.1.1.1 La cryothérapie « sèche » en chambre de cryothérapie

La chambre cryogénique est une technique de Cryothérapie Corps Entier (CCE), qui comprend généralement deux à trois pièces successives. Dans la première, la température est

approximativement de -60°C . Dans la seconde, dite chambre principale, la température est plus basse, généralement maintenue entre -110°C et -150°C , par un système de refroidissement à l'azote liquide. Cela permet de traiter quatre à cinq patients en même temps. Ils sont alors placés pendant 2 à 3 minutes dans la chambre la plus froide. (44) L'objectif est de stimuler le corps humain de façon à déclencher les réflexes de lutte contre le froid extrême. (45) Concernant l'effet de la technique, la température cutanée peut atteindre les 10°C en moyenne. Une baisse, différée dans le temps, de la température corporelle supérieure à $0,6^{\circ}\text{C}$ est retrouvée. (46) L'utilisation de ce type de cryothérapie nécessite une protection thermique des extrémités. L'isolement dans la chambre peut être contre indiqué chez les patients claustrophobes. (47)

2.2.1.1.2 La cryothérapie « humide »

L'immersion en eau froide est la principale technique de cryothérapie « humide ». Elle s'effectue de manière partielle ou totale, dans un bain d'eau froide, d'une température inférieure à 15°C . Le ressenti du froid y est souvent plus intense que lors des techniques « sèches ». L'immersion permet une réfrigération plus efficace des tissus en profondeur. (48,49) Avec cette méthode, les effets sont plus durables, mais la technique est plus difficilement acceptée par les patients. (50) Cette technique est décrite dans un premier temps dans la prise en charge des sportifs, puis dans le traitement des affections rhumatologiques et neurologiques. (19) Il semble que son application en neurologie ne soit pas toujours adaptée au niveau d'autonomie, parfois faible, des patients. Des techniques similaires sont décrites en bassin de piscine ou en bains de mer. (50)

2.2.1.2 La cryothérapie locale

2.2.1.2.1 La cabine de cryothérapie ou « cryosauna »

La cabine de cryothérapie est un type de CCE et présente donc un fonctionnement assez similaire à la chambre cryogénique (cf. 2.2.1.1.1), c'est-à-dire que la quasi-totalité du corps est en contact avec un environnement sec et froid. Le froid s'obtient par pulvérisation d'azote sous forme de gaz, directement au contact du patient traité. Elle peut être évitée grâce à la technique de la cabine de cryothérapie, qui laisse la tête du patient hors de l'enceinte de la machine. L'utilisation ce type de cryothérapie nécessite également une protection thermique des extrémités. (47)

2.2.1.2.2 Les cold packs

Les cold packs sont des poches résistantes et réutilisables, qui contiennent soit de la glace, soit un gel thermosensible. Elles sont mises au contact du tissu cutané, dans l'objectif de le refroidir, avec protection par un linge, sec ou humide. Avec un linge humide, la température cutanée peut descendre à 10°C et la température musculaire à 5°. Cependant, ce seuil n'est pas atteint avec un linge sec, généralement moins efficace de quelques degrés.

Leur utilisation est simple et peu coûteuse, ce qui en fait une technique privilégiée dans un traitement en autonomie, par exemple.

2.2.1.2.3 La veste de cryothérapie

Les vestes de cryothérapie sont des gilets dans lesquels sont placés des packs de froid, identiques à ceux précédemment cités.

Ici, la température cutanée peut descendre de 5 à 6°C, pendant environ une heure. (51) Cette technique peut être appliquée durant la journée, lors d'activités, ce qui la rend peu contraignante. Elle est très utilisée dans les pathologies chroniques et dégénératives comme la SEP, car elle permettrait une amélioration de la qualité de vie. (52)

2.2.1.2.4 La douche froide

La technique de la douche froide est souvent décrite car accessible au plus grand nombre. Elle permet des effets thermiques similaires aux bains en immersion corps entier. Elle est donc une alternative à ces bains, plus simple à la mise en place, et mieux acceptée de manière générale. (50)

2.2.1.2.5 Les gants réfrigérés

Moins documentée, la technique du gant réfrigéré est décrite concernant la régulation de la température corporelle chez les personnes exposées à un environnement d'une extrême chaleur, à l'image des pompiers, puis elle a été reprise dans le milieu sportif. Il est également possible de l'utiliser chez les personnes ayant une sensibilité à la chaleur accrue, comme certains patients atteints de SEP. Ce système est efficace par refroidissement des régions cutanées glabres, dont la paume de la main. Ce sont des zones riches en anastomoses vasculaires, qui, par un système d'extraction de la chaleur, permettent une baisse de la température globale du sang circulant.

2.2.2 Les effets physiologiques de la cryothérapie

2.2.2.1 Les effets vasomoteurs

Ce phénomène de défense est médié par le système nerveux autonome. En réponse au froid extérieur, une diminution réflexe du débit sanguin périphérique est observée en premier lieu. Il s'agit d'un mécanisme de défense qui permet au corps de conserver sa chaleur aux alentours de 37°C.

Plusieurs systèmes permettent une vasoconstriction en réponse au froid. Elle est activée et renforcée par les boucles réflexes neuronales médullaires ainsi que par les voies nerveuses descendantes. Le ralentissement du métabolisme cellulaire secondaire au refroidissement d'une zone cutanée provoque également une baisse de la production de médiateurs chimiques et de déchets métaboliques vasodilatateurs. (48) La vasoconstriction au froid dure quelques minutes, en fonction du type de froid et de son intensité, avant d'être relayée, au niveau des tissus superficiels, par un second phénomène vasomoteur : une vasodilatation. (49)

La vasodilatation induite par le froid, ou Cold Induced VasoDilatation (CIVD), a été décrite pour la première fois par Lewis & al. en 1930. Elle est secondaire, comme décrit précédemment à la vasoconstriction thermo-induite. Elle survient en moyenne 5 à 10 minutes post exposition au froid, en réponse à un froid humide inférieur à 18°C. Cette réponse de protection des tissus est également visible lors d'une exposition à un froid sec ventilé, inférieur à -18°C, et cela en fonction de la vitesse de ventilation. Cette vasodilatation induite par le froid est retrouvée préférentiellement au niveau des anastomoses des régions glabres et n'atteint pas les tissus profonds, peu importe le temps et la température d'exposition. (53) Elle a un effet sur les tissus superficiels et les petites articulations, retrouvés en distalité des membres.

2.2.2.2 La baisse de l'extensibilité des tissus fibreux

Le froid induit une raideur des tissus mous qui s'explique par la réactivité du collagène à la température. Une réduction des amplitudes articulaires des petites articulations est quantifiable, sauf si la cryothérapie est appliquée dans un objectif analgésiant en fin d'amplitude (48,54)

2.2.2.3 Les effets sur le système nerveux périphérique

Le refroidissement local cause un ralentissement de la conduction nerveuse. (55) La conduction des fibres myélinisées décroît plus rapidement que dans les fibres de la sensibilité thermique par exemple. (54) Certains récepteurs sensitifs abaissent leur seuil d'excitation,

comme l'illustrent les nocicepteurs et récepteurs cutanés au tact, qui deviennent inactifs au contact du froid. Cela explique l'analgésie et l'engourdissement ressenti lors d'une séance de cryothérapie.

L'activité du fuseau neuromusculaire diminue au froid intramusculaire. Lorsque la température intra-musculaire décroît, leur activation diminue jusqu'à l'inactivité entre 15°C et 20°C. (48)

2.2.2.4 Le ralentissement du métabolisme

Une cellule inflammatoire ou ischémique demande un fort apport en oxygène et en énergie pour survivre. Les besoins métaboliques d'une cellule diminuent avec la température, ce qui permet une relative protection cellulaire. (48)

2.2.3 Les apports thérapeutiques de la cryothérapie

La cryothérapie est en premier lieu utilisée chez les sportifs. Elle est appliquée dans le soin des troubles musculo-squelettiques, avec un intérêt dans la récupération musculaire après effort, la prévention des blessures et le traitement des dommages musculaires. (45,54) Elle est également présente dans des protocoles de récupération postopératoire. Cette technique est également utilisée dans le cadre d'affection auto-immunes inflammatoires, telles que la polyarthrite rhumatoïde ou la spondylarthrite ankylosante, pour ses effets anti-inflammatoire et antalgique. (56,57)

2.2.3.1 L'action sur le tissu musculaire

La cryothérapie permet une réduction des spasmes, via une baisse à la fois de la vitesse de conduction nerveuse et de l'activité des fuseaux neuro-musculaires. (55) Cela a un intérêt en rééducation car le froid permet une amélioration du relâchement musculaire lors d'étirements. (19) Ce phénomène est corrélé à une hausse des amplitudes articulaires lors du mouvement.

La force et l'endurance musculaire sont également améliorées par l'application locale de froid. (49)

La technique de cryothérapie en immersion permet, grâce à la pression hydrostatique de l'eau sur les tissus, une amélioration de la fonction circulatoire. Cela favorise le transport des substrats énergétiques vers le muscle, et l'élimination des métabolites. (45). Un des domaines d'application de la technique privilégié est la récupération musculaire.

2.2.3.2 L'effet antalgique

Plusieurs éléments sont à prendre en compte pour comprendre l'effet analgésiant de la cryothérapie. Le phénomène principal est l'élévation du seuil de la douleur par cette technique. (55) Comme indiqué auparavant, le froid induit une baisse de la conduction nerveuse, notamment des fibres nociceptives A δ et C. (49,55) On explique également cet effet par le ralentissement du métabolisme cellulaire. Cela induit une diminution de la sécrétion de médiateurs de l'inflammation, et donc une moindre stimulation des fibres nerveuses nociceptives. Ensuite, le froid permet aussi une stimulation des boucles antalgiques du gate control. (48,49) Il permet, en dernier lieu, la sécrétion d'endorphines par l'activation de systèmes de contrôle descendants de la douleur. Ces endorphines ont un effet inhibiteur de la sensation douloureuse.

Cet effet de la technique lui permet une application chez les patients douloureux chroniques, ainsi que dans le soin des traumatismes aigus, comme les contusions, les entorses ou les lésions myo-aponévrotiques (LMA).

En pratique, le rôle antalgique de la cryothérapie sur les douleurs chroniques semble meilleur avec une technique en corps entier.

2.2.3.3 L'effet anti-inflammatoire

La cryothérapie permet une baisse des marqueurs inflammatoires chez les patients sains, (45) ainsi que chez les patients atteints de pathologies auto-immunes. (56,57)

On identifie également que la vasoconstriction induite par le froid permet une réduction du débit sanguin circulant dans la zone refroidie. (53)

L'effet de la cryothérapie sur la micro-vascularisation capillaire a un impact sur la perméabilité de celle-ci : elle la diminue. Or, la perméabilité de la micro-vascularisation est un des éléments majeurs dans la leucodiapédèse, soit le passage des leucocytes dans les tissus environnants. Sa diminution entraîne donc le ralentissement de la délivrance locale de médiateurs inflammatoires, ce qui concourt à réduire l'inflammation locale. C'est selon ce principe que la cryothérapie est décrite et indiquée dans les pathologies rhumatismales, les traitements post-opératoires et la SEP, entre autres.

2.2.3.4 La lutte contre la spasticité

La température a une influence sur la spasticité. L'application de froid pendant 20 minutes entraîne une diminution du score d'Ashworth, après une courte exacerbation initiale, ainsi qu'une disparition des clonus. Plusieurs explications sont avancées, parmi lesquelles une

diminution de la sensibilité des récepteurs cutanés, une diminution de la décharge du faisceau neuromusculaire (58), ou bien la diminution de la conduction nerveuse. Cette diminution de la spasticité améliore la fonction motrice, par des gains en terme de mobilité articulaire et de force musculaire des muscles antagonistes. Il faut cependant savoir que cet effet du froid n'est pas durable dans le temps. (29,50)

2.2.3.5 La protection tissulaire

En abaissant la température des tissus, une réduction de la demande métabolique est également induite. Elle s'observe par une analyse de la demande tissulaire en oxygène. (54) Ce phénomène permet une protection des tissus, par économie des apports énergétiques cellulaires.

2.2.3.6 Les effets de la cryothérapie sur la fatigue

Il a été décrit que l'exercice physique dans un environnement chaud induit une hausse de la température corporelle. Une des résultantes de cette dernière est l'exacerbation du niveau de fatigue. A contrario, la cryothérapie avant l'effort apporterait un bénéfice en terme de durée d'exercice et de thermorégulation. Plusieurs études ont démontré un effet positif de la cryothérapie sur la fatigue, notamment chez les patients atteints de pathologies auto-immunes. (57,59) La fatigue semble être corrélée avec l'intensité des douleurs ressenties et les capacités physiques. (57) Il est également décrit des effets sur les douleurs du système musculo-squelettique, sur la quantité d'activité physique et un effet positif de la cryothérapie sur le bien-être de patients arthrosiques.

La cryothérapie semble avoir un effet positif également en cas de dépression et de troubles anxigènes, ainsi que sur l'amélioration de l'humeur. (60)

2.2.3.7 La cryothérapie dans le traitement de la SEP

Cette technique n'a pas prouvé son efficacité dans le traitement de la SEP, à cause de la difficulté à produire des protocoles incluant un contrôle, une condition d'aveugle, une méthode d'évaluation fiable, et avec un nombre suffisant de patients.

Cependant, plusieurs essais cliniques rapportent des effets de la cryothérapie dans le traitement de la SEP, comme le suggère le phénomène d'Uhthoff dans le cas des troubles visuels. Les effets thérapeutiques principaux seraient le soulagement de douleurs, aiguës comme chroniques, une meilleure perception de la fatigue et de la force physique, souvent évaluée par la marche. (29,52) Un effet sur la spasticité est également retrouvé, facilitant l'expression motrice. (19) Le maintien des effets de la technique serait d'environ deux heures.

(50,61) Ces techniques, ne semblent pas avoir d'effet chez les patients n'étant pas thermosensibles, ou chez ceux se sentant davantage améliorés par un environnement chaud. (20,61) De ce fait, la positivité du test de réaction à la cryothérapie valide l'intérêt de cette technique chez les patients atteints de SEP. (27)

Plusieurs hypothèses, expliquant les bienfaits de cette technique chez les patients atteints de SEP, sont mises en avant. (62) Premièrement, un abaissement de la température corporelle, notamment péri-neuronale, permettrait une augmentation de la conduction nerveuse des fibres atteintes. (61) Secondairement, l'effet du froid sur les facteurs inflammatoires de l'organisme semble une explication plausible à l'amélioration des symptômes. (63) En effet, la conduction des axones démyélinisés est très sensible à l'oxyde nitrique (NO), cytokine pro-inflammatoire qui induit un bloc de conduction. Ce phénomène peut expliquer l'exacerbation des symptômes. Dans certaines conditions, la cryothérapie permet un abaissement de 40% du niveau de sécrétion de NO par les leucocytes. (64)

Les techniques décrites dans la SEP sont majoritairement la veste de cryothérapie (51,52,61,64), la cryothérapie corps entier et les douches froides (50). L'ingestion de glace pillée, de gants réfrigérés, et de réfrigération de la base du cou sont également décrits de façon plus ponctuelle. (20,50)

2.2.4 Les contre-indications

La cryothérapie est contre-indiquée dans plusieurs cas parmi lesquels figurent l'insuffisance vasculaire, toute artérite, le syndrome de Raynaud, les pathologies et plaies dermatologiques, les cryoglobulinémies, les infections broncho-pulmonaires ou Oto-Rhino-Laryngologiques (ORL), un trouble de la sensibilité, ou une hypersensibilité au froid. (48,49)

La cryothérapie doit être utilisée avec précaution chez les patients présentant de l'hypertension artérielle ou des troubles mentaux. La proprioception, les performances neuromusculaires et la force musculaire étant altérées par le froid, il est important d'en tenir compte après une séance de cryothérapie. (65)

Les principales complications de la cryothérapie sont la brûlure par le froid, une réaction allergique ou l'exacerbation de douleurs, liée à une intolérance à la technique. Des cas de lésions nerveuses par le froid ont également été décrits. Une complication majeure est une hypothermie, retrouvée lorsque la température corporelle est inférieure à 35°C. (66)

3 Problématique et question de recherche

La prise en charge de la fatigue chez les patients atteints de SEP n'a pas de traitement de référence. En effet, certains traitements, qu'ils soient médicamenteux ou non, ont su démontrer un effet positif sur ce symptôme, mais sans jamais que leur efficacité soit optimale. Le développement des techniques non-pharmaceutiques ont un intérêt certain pour parvenir à améliorer l'état de fatigue des patients dans cette pathologie neuro-dégénérative complexe. La cryothérapie s'est révélée efficace dans de nombreux champs d'application, tels que les pathologies auto-immunes, qui semblent le plus se rapprocher du cas clinique de la SEP.

La question de recherche est la suivante : Quels sont les apports de la cryothérapie dans le traitement symptomatique de la fatigue chez les patients atteints de SEP ?

Objectifs : Le but principal de cette revue est de faire le point sur les apports actuels de la recherche dans le traitement cryothérapeutique de la fatigue chez les patients atteints de SEP.

L'objectif second est d'apprécier s'il existe un consensus sur les modalités d'application de la technique dans cette indication. Un dernier objectif est d'identifier la place de la cryothérapie et sa pertinence dans la thérapeutique prescrite aux patients atteints de SEP.

4 Matériel et méthode

4.1 Stratégie de recherche

Ce travail s'appuie sur la méthodologie de la revue systématique de la littérature. Quatre moteurs de recherche ont été interrogés avec les équations formulées en anglais (cf. Annexe 1) : Cochrane, PeDro, PubMed et Science Direct (Elsevier Masson). L'équation de recherche principale a été la suivante : (cryotherapy OR coldtherapy) AND (multiple sclerosis) AND (asthenia OR fatigue). Cette équation était trop précise pour la plupart des moteurs de recherche. Un ensemble d'équations de recherche moins restrictives a permis d'interroger ces différents moteurs de recherche. Des compléments d'équations ont parfois été appliqués pour réduire le bruit de la recherche documentaire. L'ensemble des équations interrogées sont référencées en Annexe 2. Les équations rédigées en langue française ont été posées, dans un second temps, sur Google Scholar et Science Direct (Elsevier Masson), dans le but d'élargir les recherches. Les résultats de ces recherches documentaires numériques sont renseignés dans l'Annexe 1. Un total

de 752 articles a été référencé, correspondant aux différentes équations. Ces articles ont été importés sur le logiciel Zotero, afin de procéder au tri et à la sélection des articles d'intérêt. Parallèlement, les bibliographies des articles susceptibles d'apporter une information pertinente ont été parcourues dans le but d'identifier d'autres articles d'intérêt pour ce travail.

4.2 Critères de sélection

4.2.1 Critères d'inclusion

Seules les études cliniques contrôlées ou randomisées ont été incluses dans ce travail. Leur langue de rédaction devait être soit l'anglais, soit le français. Chaque étude devait traiter principalement des patients atteints de SEP. L'utilisation de la cryothérapie, peu importe la technique, devait être au centre du questionnement de recherche. La population étudiée devait être d'âge adulte, classiquement comprise entre 18 et 65 ans.

4.2.2 Critères d'exclusion

Dans un souci de concordance vis-à-vis de la méthodologie actuelle de recherche et de l'évolution permanente des données de la médecine, seules les études parues ces 15 dernières années ont été retenues. Les documents dont la méthodologie est autre que celle de l'étude clinique contrôlée randomisée ont été exclus. Les articles rédigés dans une langue autre que les langues française et anglaise ont été exclus. Les études n'admettant pas une évaluation de la fatigue dans leurs critères d'observation de la technique ont été écartées. Les études ne permettant pas une évaluation scientifique et isolée de la technique cryothérapique ont également été exclues. La population d'étude devait être adulte et devait avoir la capacité de déambulation. Par conséquent, les études incluant des enfants ou des patients ayant perdu la capacité de déambulation ont été exclues. Enfin, la qualité de chaque étude a été évaluée grâce à la grille PeDro (cf. Annexe 5). Un score PeDro inférieur à 5/11 a été défini comme représentatif d'une trop pauvre méthodologie d'étude et était donc à un autre motif d'exclusion de l'étude.

4.3 Stratégie de tri et de sélection

Les documents ont été référencés sur le logiciel Zotero. Les doublons d'articles ont été écartés dans un premier temps. Dans un second temps, les articles dont la langue de rédaction ne correspondait pas ont été exclus. Par la suite, les documents dont la date de publication était antérieure à 2003 ont été mis de côté. L'ensemble des documents n'étant pas du type « étude

clinique » ont également été exclus. La suite du tri a été réalisée en deux temps. Premièrement par lecture du titre, puis par lecture du résumé. Dans chacun de ces deux temps, le tri a suivi une méthodologie relative aux critères *Patient / Intervention / Comparaison / Outcome* (PICO) pour l'inclusion des articles. En effet, les études devaient porter sur des patients atteints de SEP, avec un traitement cryothérapeutique, et dont les évaluations prenaient en compte une quantification ou une qualification de la fatigue. Enfin, une lecture intégrale des articles conservés a permis un dernier niveau de tri. Les références bibliographiques des articles sélectionnés ont été parcourues à la recherche d'études potentiellement pertinentes.

4.4 Evaluation des études

L'ensemble de ces sept articles, a été publié entre 2003 et 2018.

Pour chacun des sept articles inclus dans la revue de littérature, un score PeDro a été calculé (cf. Annexe 5). Le score PeDro moyen des études en physiothérapie étant de 5,1, un score entre 4 et 6 est considéré comme moyen. Un score supérieur à 6 correspond au niveau méthodologique obtenu pour un tiers des études en physiothérapie et est considéré comme bon à excellent. (67)

Un score a été calculé à partir de la liste modifiée de critère de Down et Black. (68) Une version révisée, présente dans un article récent (69), a été utilisée afin d'évaluer les 7 articles d'intérêt pour cette étude. (cf. Annexe 6) Comme cité dans une étude utilisant cette évaluation, un score excellent est compris entre 26 et 28, un bon score entre 20 et 25, un score moyen entre 15 et 19 et un score inférieur à 14 serait associé à une mauvaise méthodologie. (70)

5 Résultats et analyses des données

5.1 Résultats

En raison de l'hétérogénéité des études, tant dans l'intervention que dans l'évaluation qu'elles présentent, il n'a pas semblé pertinent d'appliquer un test d'homogénéité ou de regrouper les résultats. Les résultats sont ici présentés selon une catégorisation arbitraire, qui les confronte au mieux à la problématique.

5.1.1 Recherche bibliographique

752 articles, correspondant aux différentes équations de recherche, ont été retrouvés (cf. Annexe 3). Parmi eux, 62 étaient des doublons. 22 articles n'étaient pas rédigés en anglais ou en français. 74 documents avaient été rédigés avant 2003. 200 fichiers n'étant pas du type 'étude clinique' ont également été exclus. En prenant en compte les 394 documents restants, seulement 9 articles semblaient correspondre aux critères de sélection. Parmi eux, un n'a pas été accessible en texte intégral et a été écarté. (71) Une étude, n'utilisant pas la cryothérapie a été exclue. (29) Une seconde a également été écartée car n'évaluant pas la fatigue. (72) Suite à cela, 6 articles ont été sélectionnés. Cependant, dans l'objectif d'acquérir plus de contenu, les bibliographies des articles présélectionnés ont été sondées, et, de fait, un article d'intérêt a été ajouté à la liste. (73)

Ce travail restitue les résultats d'une étude de cas contrôlée et de 6 études contrôlées randomisées (RCT) d'intérêt répondant à la problématique de recherche. (73–79)

5.1.2 Echantillon

Un total de 309 patients atteints de SEP a été inclus dans les résultats de cette revue systématique de la littérature (cf. Tableau 1). Leur âge moyen est de 46,6 ans et 68% d'entre eux sont des femmes. La forme de SEP dont ils sont atteints varie à proportion de 63,3% de forme récurrente rémittente, 28,5% de forme secondairement progressive et 7,6 % de forme primaire progressive. La forme de SEP des 0,5% restant n'était pas renseignée. Le score EDSS est compris entre 0 et 6.

5.1.3 Interventions des études

Chaque étude a un protocole d'intervention qui lui est propre. (cf. Tableau 1)

5.1.3.1 Techniques de cryothérapie

Cinq études utilisent des vêtements réfrigérés, dont la température varie entre 8 et 22°C. (73,74,77–79) Une étude évalue les effets de la cryothérapie corps entier en chambre cryogénique à -110°C. (76) Enfin, la dernière étude utilise un système de cryothérapie localisée au niveau de la main, plaçant celle-ci dans un environnement à 20°C en moyenne. (75)

5.1.3.2 Environnement, contexte d'évaluation

Les pièces d'intervention et d'évaluation étaient à des températures comprises entre 20 et 29°C, avec une moyenne à 23°C.

Il est précisé au sein d'une des études que la réalisation des évaluations se déroulait l'après-midi.(78) Trois protocoles indiquent procéder à l'évaluation toujours au même moment dans la journée pour un patient donné. (75,77,79).

Cinq études se déroulent en centre spécialisé ou hospitalier. (73–77) Deux articles réalisent leur intervention au domicile. (78,79)

5.1.3.3 Etendue de l'effet de la cryothérapie

Afin d'évaluer l'effet cryothérapique de la technique, cinq de ces études ont procédé à une mesure de la température lors de l'intervention. Les vestes cryogéniques ont permis de faire baisser la température cutanée de 0,5 à 2,5°C. (73,74) La température prise par voie orale reste inchangée dans une étude (77), et chute de 0,5°C dans une seconde (79). Une étude indique une chute de la température de 0,5 à 1°C, sans préciser la localisation de la mesure. (78)

Une étude cherche à conserver une température environnant les mains à une vingtaine de degrés, en procédant à une extraction de la chaleur accumulée lors d'un effort physique. (75)

La dernière étude se fait en chambre cryogénique. Un suivi dans le temps de la température corporelle est mis en place pour garantir la sécurité de l'intervention, sans que les données ne soient partagées. Aucune estimation chiffrée de l'effet de la technique sur la température n'est indiquée. (76)

5.1.3.4 Déroulé de l'intervention

Deux études évaluent les effets de la cryothérapie lors d'un exercice physique (marche et « fitness training program »). (74,75)

Les cinq autres protocoles consistent à une utilisation de la technique en passif. Deux études, se déroulant en centre hospitalier, utilisent la technique sur 40 à 45 minutes en position assise. (73,77) Deux autres testent la veste réfrigérée en autonomie au domicile, avec comme consigne, de 40 minutes à une heure de cryothérapie quotidienne, dans un environnement calme. (78,79) Une dernière est réalisée en chambre de cryothérapie, lors de 3 minutes de cryothérapie intense, en traitement passif. (76)

5.1.3.5 Durée d'intervention

Une étude évalue l'utilisation quotidienne de la technique sur 8 semaines, avec une évaluation à 4 et à 8 semaines. (78) Une autre évalue la technique d'intérêt pendant 4 semaines, avec une utilisation et une évaluation quotidienne. (79). Une troisième évalue la technique de cryothérapie sur deux semaines d'intervention, composées de 10 séances de traitement. (76) Deux études évaluent l'évolution des symptômes entre deux interventions espacées d'une semaine, avec une fréquence d'utilisation quotidienne de la cryothérapie entre les évaluations, pour la seconde étude mentionnée.(74,77) Enfin, deux études permettent une évaluation d'une seule séance de prise en charge en cryothérapie. (73,75). A dernière étude a évalué la technique plusieurs fois chez certains patients, de manière indépendante.

5.1.3.6 Constitutions des groupes d'études

Six études sont des études contrôlées et randomisées. (73–75,77–79) Les patients de trois études ont été randomisés selon une méthode en cross-over et ont reçu l'intervention traitement ainsi que l'intervention contrôle, à la suite. (73,75,77) Deux études ont utilisé une intervention placebo. (73,77) Une étude conduit ses interventions en double aveugle (77), et deux autres en simple aveugle (73,79). Une étude a constitué deux groupes en fonction de l'intensité de la fatigue. Les deux groupes reçoivent le même traitement. (76)

5.1.4 Méthodologie des études

5.1.4.1 Evaluation méthodologique

La note maximale du score PeDro est de 11 points. (cf. Annexe 4) Sur les sept documents, la moyenne de ce score est de 8, la médiane est de 8, et l'écart-type est de 1,8, avec des scores allant de 5 à 11.

La note maximale obtenue avec la Down and Black checklist modifiée est de 27 points. (cf. Annexe 4) Sur les sept études, la moyenne de ce score est de 21,4, la médiane est de 21, et l'écart-type est de 4,3, les scores allant de 15 à 27.

5.1.4.2 Identification des biais méthodologiques (cf. Tableau 2)

Toutes les études sont des études interventionnelles, de catégorie thérapeutique. Elles comprennent toutes une randomisation plus ou moins sérieuse des groupes d'intervention, hormis une étude cas-contrôle. (76) Aucun biais de recrutement, sauf pour l'étude cas-contrôle, n'est à déplorer. (76). Deux études présentent un biais de réalisation. (78,79)

La plupart des paramètres dans ces études sont évalués subjectivement, ce qui majore le biais d'évaluation.

Concernant les biais de confusion, l'impact de l'évolution de la maladie diffère entre les études, en fonction de leur durée, comprise entre 1 jour et 8 semaines. L'effet placebo est pris en compte dans deux études. (73,77) Dans chaque étude, un groupe contrôle peut être identifié, avec un niveau méthodologique qui diffère, et chacune a établi, à priori, des critères d'inclusion et d'exclusion à son protocole. A noter que l'effet thérapeutique de la prise en charge est présent dans toutes les études. Il est minoré dans les études dont l'intervention se déroule en autonomie au domicile. (78,79)

Aucune des sept études n'a recherché ou identifié d'effets néfastes à la technique utilisée.

Nous faisons ici un point méthodologique, qui se veut exhaustif et objectif, pour l'ensemble des études choisies.

5.1.4.2.1 Gonzales & al.

Deux principaux facteurs limitants sont mis en avant dans cette étude. Premièrement le faible effectif de l'échantillon du fait que c'est une étude préclinique. Ensuite, le manque de réalisation des interventions en double-aveugle. C'est un biais de classement ayant un impact au niveau du suivi, de la réalisation, de l'évaluation et de l'obtention des données. L'échantillon de cette étude n'est pas représentatif de la population globale des patients atteints de SEP, étant donné que seules les formes progressives de la pathologie sont questionnées. Aucun patient n'a été perdu de vue durant le protocole d'étude. Cette étude est mono-centrique.

Un biais de performance est décrit dans la discussion de l'étude, expliqué par la différence relationnelle intra-individuelle des thérapeutes vis-à-vis des patients. Un biais motivationnel peut être retrouvé en corrélation avec le lien de confiance entre le patient et l'examineur.

Enfin, l'effet placebo n'a pas été calculé, ce qui est à prendre en compte dans l'analyse des résultats.

5.1.4.2.2 Gossmann & al.

Dans cette étude, plusieurs biais de sélection sont présents. Il existe des perdus de vus, de l'ordre de 10% de l'échantillon initial, dans les résultats finaux pour les critères d'évaluation principaux. Nous tenons à préciser que ces patients ont été exclus du protocole durant l'étude, après un premier niveau d'évaluation et que leurs caractéristiques ne sont pas prises en comptes

dans l'analyse des résultats de l'étude. La randomisation des traitements ne suit aucune méthodologie particulière, mais est équilibrée. Un biais effet-centre est présent pour l'ensemble des patients. L'échantillon de patients n'est pas représentatif de l'ensemble de la population concernée par la pathologie puisque seuls les patients dont la maladie évolue sur un mode RR sont inclus dans l'étude. Aucune information n'est donnée concernant la temporalité de sélection des patients.

Enfin, dans cette étude, les patients étaient placés en condition d'aveugle de l'intervention. Les thérapeutes n'étaient pas en condition d'aveugle, mais ils ne participaient pas à l'évaluation. De fait, des biais de suivi et de réalisation peuvent être relevés.

5.1.4.2.3 Grahn & al.

Dans cette étude, on note deux patients perdus de vue pour cause de poussée de SEP, soit 17% de l'échantillon initial. Il faut noter le faible nombre de patients inclus dans cette étude. La répartition des traitements lors de l'intervention croisée est définie de manière aléatoire par un lancer de pièce, type "pile ou face". Un biais effet-centre est, ici encore, présent. Aucune information n'est précisée quant à la période de sélection des patients.

L'absence de condition double-aveugle lors de l'intervention induit un biais de suivi, d'évaluation et de réalisation.

Un biais est présent au niveau de l'ajustement dans le temps des interventions. En effet, les patients avaient la possibilité de reproduire l'intervention, entre une et cinq fois.

5.1.4.2.4 Miller & al.

Cette étude est une étude de cas. Elle comporte de fait des biais de sélection : elle ne comprend pas de randomisation dans l'attribution des patients aux différents groupes. L'ensemble des patients reçoit le même traitement. Un contrôle est établi dans la répartition des groupes, en répartissant les patients en fonction de leur symptomatologie. 19% des patients sont perdus de vue, sans raison explicite, et sont considérés comme exclus. Aucune information n'est donnée concernant la période de recrutement des patients dans l'étude.

Les patients choisis ne sont pas représentatifs de la population générale de patients atteints de SEP. En effet, ce sont des patients dont l'âge de la pathologie est supérieur à 10 années, et dont le mode d'évolution de la pathologie est exclusivement progressif.

Un biais effet-centre est présent, influençant les évaluations.

Un biais de suivi, d'évaluation et de réalisation est présent du fait que l'intervention ne se déroule pas en condition double-aveugle.

L'absence de groupe contrôle est un biais de confusion. L'intervention dure 2 semaines, ce qui n'implique que dans une moindre mesure un possible effet de l'évolution de la maladie.

5.1.4.2.5 Nilsagard & al.

Cette étude est un essai clinique randomisé en double aveugle de bonne qualité méthodologique.

Les principaux biais de cette étude sont l'effet-centre et les perdus de vus, de l'ordre de 10%. Les raisons de ces perdus de vue sont explicitées. L'échantillon est représentatif de la population de patients atteints de SEP.

5.1.4.2.6 Özkan & al.

Lors de cette étude, 6% des patients inclus ont été perdus de vue. La raison des perdus de vue est renseignée. Aucune précision n'est apportée sur le type de randomisation utilisé. Son efficacité est contrôlée par une comparaison des groupes intervention et contrôle. Cette étude est multicentrique. L'échantillon recruté est représentatif de la population d'intérêt.

Un biais de classement important est le biais de suivi, qui est mené différemment, par l'équipe d'étude, entre les groupes de patients. Cela aurait pu être évité en menant l'étude en condition de double-aveugle, pour les patients et les examinateurs. Cela induit également un biais d'évaluation. Il est important de noter également un biais de réalisation, expliqué par une prise en charge en autonomie. Ce biais est minoré par un suivi téléphonique quotidien, permettant de contrôler au mieux les patients à leur domicile dans l'adhérence au soin.

Parmi les biais de confusion, il est important de noter la durée importante de l'étude, sur 8 semaines, qui entraîne un biais lié à l'évolution potentielle de la pathologie. Enfin, l'effet placebo de la technique n'est pas évalué.

5.1.4.2.7 Schwid & al.

Le principal biais de sélection est lié aux perdus de vus puisqu'ils représentent environ 10% de l'échantillon initial et qu'aucune précision n'est apportée à leur sujet. L'étude est multicentrique. En revanche, aucune information n'est donnée concernant la période de recrutement des patients dans l'étude. L'échantillon de patients est représentatif de la population générale de patients atteints de SEP.

Un biais de réalisation est présent du fait de l'autonomie dans le soin des patients à l'étude. Un biais de suivi et d'évaluation est également présent du fait de l'absence de la condition en aveugle pour les patients et les examinateurs.

L'étude durant 1 mois, l'effet sur l'évolution de la maladie est non négligeable. A noter que l'effet placebo n'est pas évalué dans cette étude.

5.1.5 Effet général sur la fatigue

Cinq études démontrent un effet positif des techniques de cryothérapie sur la fatigue (cf. Tableau 3). (74,76–79) L'amélioration de cette dernière est évaluée de manière subjective grâce aux outils d'évaluation par questionnaires tels que la Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), la Fatigue Severity Scale (FSS), la Likert Scale, la Rochester Fatigue Diary (RFD) ou encore la Fatigue Impact Scale General (FISG). On constate une tendance à la baisse des douleurs de certains patients, via le questionnaire de qualité de vie SEP-59. (74) Cette tendance est confirmée chez d'autres patients, en questionnant subjectivement l'évolution des symptômes douloureux en fin d'intervention de cryothérapie. (77) L'amélioration du score de la FSS semble indépendante du niveau de fatigue initial des patients. (76) (cf.5.1.9) Le niveau d'énergie, évalué subjectivement par les patients, est amélioré d'après évaluation par la RFD (79), mais pas lors de la cotation par le questionnaire SEP-59. (74) Une étude comprend l'impact de la dépression sur l'évaluation de la fatigue, dans l'analyse de ses résultats. La pondération des résultats, significativement positifs en premier lieu quand évalués par la Beck's Depression Inventory (BDI), montre une non significativité de ceux-ci, notamment lors de l'évaluation subjective de la fatigue, via la Visual Analogic Scale (VAS), par les patients. (73) La seule étude n'ayant aucun résultat significatif, évoque une tendance à « se sentir mieux », exprimée par la plupart des sujets. (75)

5.1.6 Effet sur la fatigue physique

Quatre études montrent une amélioration significative de la fatigue physique après le traitement, grâce à des questionnaires tels que la Multiple Sclerosis Impact Scale Physical (MSIS-29 PHYS), la Modified Fatigue Impact Scale (MFIS), ou la FISG (cf. Tableau 3). (76,78,79) Parallèlement, une amélioration subjective de la force est démontrée grâce à la Likert Scale. (79) Il est également démontré une amélioration du temps de récupération physique ressentie par les patients. (77) Par ailleurs, une amélioration de la durée maximale d'effort, lors d'une activité physique, permise par la cryothérapie, est également démontrée. (75) Cette dernière étude rapporte, chez certains patients, l'apparition des symptômes par vagues lors de l'effort avec cryothérapie, ainsi que l'apparition de symptômes inexistantes en condition contrôle.

Une tendance à l'amélioration de la santé physique et des limitations consécutives à la fatigue physique ressentie est retrouvée avec la SEP-59. (74)

5.1.7 Effet sur la fatigue psycho-cognitive

Une amélioration subjective de la fonction psycho-cognitive est démontrée dans les six études qui l'évaluaient (cf. Tableau 3). (73,74,76–79) La cryothérapie a révélé une amélioration subjective de la facilité à raisonner. (77). Tout comme pour la fatigue physique, le score de la FISG montre une amélioration de la fatigue cognitive. (78) Ces résultats sont appuyés par une amélioration à la Multiple Sclerosis Impact Scale Psychological (MSIS-29 PSYCH) (76), ainsi que par l'amélioration subjective retrouvée à la MFIS et à la Likert Scale. (79) Lors d'un programme quotidien d'activité physique, l'amélioration subjective du bien-être émotionnel et de la fonction cognitive est significativement meilleure avec l'utilisation complémentaire de la cryothérapie. Une tendance à l'amélioration de la perception de l'état de santé, mesurée via le questionnaire de qualité de vie SEP-59 est retrouvée. La cryothérapie ne démontre pas d'effet sur la motivation, ni sur la fatigue mentale, questionnées par la MFI. Aucune évolution des limitations des tâches cognitives relevant de la santé mentale des sujets n'est retrouvée. La cryothérapie a révélé une amélioration de la flexibilité mentale et de la rapidité de réflexion, mesurée par le Trail Making Test (TMTA), non confirmée par le second test (TMT B) effectué lors de la même étude. (74)

Elle démontre une amélioration objective de la vigilance, corrélée avec le score subjectif de la VAS, qui retrouve un effet significativement positif de la cryothérapie sur la fonction cognitive. Cependant, la pondération de ces résultats avec le niveau de dépression, obtenu avec le BDI, démontre une non-significativité des résultats avancés. (73) Enfin, une tendance à l'amélioration objective des déficiences cognitives est retrouvée par le « Paced Auditory Serial Addition Test-3-second version » (PASAT). (79)

5.1.8 Effet sur les capacités fonctionnelles

Quatre études évaluant au moins une activité fonctionnelle ont montré une amélioration de cette fonction selon différentes composantes (cf. Tableau 3). (74,76–79) Une amélioration globale est retrouvée, par le « Rivermead Motor Assessment » au niveau de la fonction générale (RMA1) et au niveau de la fonction des membres inférieurs (RMA2). (76) On retrouve également une amélioration quantitative de la marche au « 10-meter Timed Walk » (10mTW), au « 30-meter Timed Walk » (30mTW), au « Timed Up and Go » (TUG) et une augmentation

du périmètre de marche au « 6-Minutes Walk Test » (6MWT). (77,74) Une étude ne constate pas d'effet de la cryothérapie sur la vitesse quantitative de marche, évaluée au « Time to Walk 25 Feet » (T25FW). (79) Une amélioration des troubles subjectifs de la marche, de l'évaluation subjective de la réalisation des transferts, ainsi que des troubles objectifs et subjectifs de l'équilibre est retrouvée. (77) Une amélioration de l'indépendance fonctionnelle, attestée par le « Modified Barthel Index » (MBI) est retrouvée. (78) Le traitement proposé n'a pas d'effet sur l'évaluation subjective, par la MFI, des patients sur l'évolution du nombre d'activités réalisées. (74) Son impact sur l'amélioration des fonctions motrices du membre supérieur est discordant. Deux études ont des résultats concordants en ne montrant pas d'évolution à l'évaluation de la fonction des membres supérieurs par le « 9-Hole Peg Test » (9HPT ou NHPT). (77,79) A contrario, un effet positif est retrouvé au test RMA3 après un traitement par cryothérapie corps entier. (76) Cette dernière étude montre également une amélioration du score EDSS après traitement, sans influence sur l'intensité de fatigue. (cf.5.1.9). Enfin, la cryothérapie ne permet pas une augmentation quantitative de l'activité « montée de marches » et ne semble pas démontrer un intérêt dans la tâche d'« habillage », évaluée subjectivement par les patients. (77)

5.1.9 Effets sur la qualité de vie

Une amélioration de la fonction sociale est mise en avant dans deux études, comme le montrent les résultats d'évaluation par la FISG et par la MFIS (cf. Tableau 3). (78,79) L'évaluation par le questionnaire SEP-59 ne retrouve pas d'évolution dans l'aspect social de la vie des patients, mais une tendance à l'amélioration de la qualité de vie est présente. (74) Une évaluation subjective, de la part des patients, révèle une prolongation des améliorations symptomatiques jusqu'à 12-24 heures après l'intervention. (77) La fatigue sur 24 heures, cotée par les patients par l'échelle RFD, est globalement améliorée, et ses variations au long de la journée suivent les mêmes tendances que chez les patients de la condition contrôle. (79)

5.1.10 Autres effets

5.1.10.1 Evolution dans le temps

Les différentes composantes de la fatigue dont l'amélioration clinique a été démontrée, suivraient une dynamique favorable au fil du temps. De fait, les signes cliniques mis en avant à 4 semaines de traitement, continuent à s'améliorer à 8 semaines. (cf. Tableau 3) (78)

5.1.10.2 Effets influençant la fatigue

Rappelons que l'état de fatigue d'un patient à un moment donné est corrélé à sa spasticité ainsi qu'à sa fluence verbale. (38)

Une amélioration subjective de la spasticité est démontrée par évaluation à l'aide de la VAS (cf. Tableau 3). Une tendance à l'amélioration objective est mise en avant, grâce à un examen clinique incluant la Modified Ashworth Scale (MAS). (77)

La fluence verbale est améliorée comme le montre l'évaluation avec l'Isaac Set Test (IST). (74) La cryothérapie n'a pas permis d'amélioration de la dysarthrie, évaluée subjectivement. (77)

5.1.10.3 Effet sur l'intensité de fatigue

Le degré d'amélioration de l'impact physique et psychologique de la maladie par la cryothérapie, mesuré par les score MSIS, s'est trouvé avoir tendance à être corrélé positivement au niveau de fatigue initial des patients. Cet effet est également constaté au regard des fonctions motrices globales et des membres supérieurs. A contrario, il n'a pas été retrouvé de corrélation positive selon le niveau de fatigue initial des patients dans leur évaluation par les scores EDSS, RMA2 et FSS. (cf. Tableau 3) (76)

Tableau 1 : Description des interventions et caractéristiques des échantillons

Auteur	Nom de l'étude	Intervention	Type de cryothérapie	Effet thermique de la technique	Environnement	Nombre de participants	Age moyen	Parité (% de femmes)	EDSS	Type de SEP
Gonzales 2017	Effects of a Training Program Involving Body Cooling on Physical and Cognitive Capacities and Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients	Programme d'entraînement physique de 7 jours, avec et sans veste réfrigérée	Veste de cryothérapie (8°C)	-0,5°C cutané ; -0,4°C rectal	Entre Mars et Juin, en France, salle d'entraînement à 20-22°C	18	49,6 (±8)	66,7	5 (±1)	40% PP et 60% SP
Gossmann 2014	No Effect of Cooling on Cognitive Fatigue, Vigilance and Autonomic Functioning in Multiple Sclerosis	Cross-over, port aléatoire de veste réfrigérée ou non réfrigérée (placebo) durant 40 minutes, avec 20 minutes de récupération entre les deux conditions	Veste de cryothérapie (Traitement : 13°C ; Placebo : 27°C)	-0,1°C intra-auriculaire ; -2,5°C cutané	En Allemagne, salle d'hôpital 21 - 22°C	31 SEP + 10 Ctrl	42,5 (± 11,5)	84	3,6 (± 2,1)	RR
Grahn 2008	Cooling via one hand improves physical performance in heat-sensitive individuals with Multiple Sclerosis	Cross-over, deux tests de marche à 65% de l'allure maximum jusqu'à exacerbation des symptômes, avec et sans extracteur de chaleur à la paume de main. De 2 à 7 jours entre deux interventions	Dispositif d'extraction de chaleur à la face palmaire (18-22°C ; -40mmHg de pression)	NR	USA, Salle d'hôpital à 23°C (±1), 10-25% d'humidité, testé au même moment de la journée	10	52,3 (± 6,2)	40	Entre 3,5 et 6	80% RR et SP
Miller 2016	Whole-body cryostimulation (cryotherapy) provides benefits for fatigue and functional status in multiple sclerosis patients	Deux groupes de patients, classés en fonction de l'intensité de leur fatigue. 10 séances de 3min de Cryothérapie Corps Entier, sur 2 semaines	Chambre de cryothérapie de -110°C à -160°C	NR	En Pologne, évaluation dans une pièce calme, maintenue à 25°C	48	55,5 (± 4)	58,3	5,1 (± 1)	SP

NR = Non Renseigné

Légende : Récurrente Rémittente (RR), Secondairement Progressive (SP), Primaire Progressive (PP)

Tableau 1 : Description des interventions et caractéristiques des échantillons

Auteur	Nom de l'étude	Intervention	Type de cryothérapie	Effet thermique de la technique	Environnement	Nombre de participants	Age moyen	Parité (% de femmes)	EDSS	Type de SFP
Nilsagard 2006	Evaluation of a single session with cooling garment for persons with multiple sclerosis	Cross-over, avec temps de repos de 7 jours entre les 2 interventions. Traitement consistant en 45 min de port de la veste réfrigérée, en position assise, ou Placebo similaire, avec une température plus élevée	Vêtement réfrigéré, refroidi à -20°C	Baisse non significative de la température orale	Entre Mai et Septembre, en Suède, à l'hôpital, 22-23°C, même moment de la journée	43	52 (±9)	70	Entre 3 et 6 ; médiane à 4	51% RR, 30% SP, 19% PP
Özkan 2017	Effect of the cooling suit method applied to individuals with multiple sclerosis on fatigue and activities of daily living	2x 4 semaines de traitement quotidien, 40 minutes, au domicile, suivi téléphonique quotidien, examen à 4 semaines, puis 8 semaines ; traitement standard pour groupe contrôle, avec appel téléphonique chaque semaine	Veste de cryothérapie	-1°C	En Turquie, de Juin à Aout, au domicile dans une pièce calme, 25-29°C, traitement l'après-midi	75	36,64 (+/-9)	77,3	NR	76% RR, 11% SP, 11% PP, 2% NR
Schwid et al. 2003	A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS	Deux phases d'intervention : 1) Evaluation de la technique en aigue : Cryothérapie à haute dose et faible dose, avec habits de cryothérapie (LCG) 2) Evaluation chronique : Auto-traitement 1 heure chaque matin, durant 4 semaines, au domicile, reproduisant les caractéristiques du traitement à haute dose de cryothérapie	Veste de cryothérapie, 13°C à haute dose	-0,5°C orale	USA, au domicile, testé au même moment dans la journée	84	48.1	61,9	Entre 0 et 5.5 ; Moyenne de 3,3	92,7% RR, 7,3% Progressive

NR = Non Renseigné

Légende : Récurrente Rémittente (RR), Secondairement Progressive (SP), Primaire Progressive (PP)

Tableau 2 : Caractérisation de la méthodologie des protocoles d'intervention thérapeutique

Auteur	Aveugle	Contrôle / Placebo	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Critères principaux d'évaluation	Secondes critères d'évaluation	Autres critères d'évaluation	Délais d'évaluation	Statistiques utilisées
Gonzales 2017	Non	Contrôlée / Randomisée	Age (18-55 ans), Diagnostic de SEP de type PP ou SP, EDSS (3-6), sensibilité thermique	Pousée de SEP dans les 2 derniers mois, troubles de la marche non associés à la SEP, ATCD neurologiques autres et troubles psychiatriques	Fluence verbale (Isaac Set Test), rapidité de réflexion (Trail Making Test)	Fatigue (Multidimensional Fatigue Inventory), qualité de vie (SEP-59)	Marche (6 Minutes Walk Test)	Evaluation 1 jour avant et 1 jour après intervention	Test non paramétrique de Wilcoxon (comparaison des groupes); Mann-Whitney U (comparaison des changements) avec IC; coefficient de corrélation de Pearson (corrélation entre tests cognitifs, de fatigue, de qualité de vie et de marche)
Gossmann 2014	Simple aveugle	Contrôlée (placebo et contrôle sain) / Randomisée	Diagnostic de SEP	Pousée de SEP et prise de corticostéroïdes dans les 6 derniers semaines, pathologie significative ou troubles psychiatriques (cardiovasculaire ou nécessitant des traitements par psychostimulants)	Vigilance (omission et temps de réponse)	Fatigue (Visual Analogic Scale, Fatigue Scale for Motor and Cognitive function)	Activité sympathique (fréquence cardiaque), état psychologique (Beck's Depression Inventory), température corporelle	Avant et après chaque intervention	Analyse de la variance du test de vigilance (ANCOVA) t-test pour analyse des effets groupe, temps et traitement
Grahn 2008	Non	Contrôlée / Randomisée	Diagnostic de SEP, Sensibilité thermique, activité physique régulière		Endurance physique	Fréquence cardiaque	Sensation lors de l'effort	Lors de chaque intervention	t-test d'appariement, (analyses statistiques Microsoft Office Excel)
Miller 2016	Non	Contrôlée / Non Randomisée	Diagnostic de SEP, Capacité de marche en autonomie, Fatigue Severity Scale (FSS) > 38, Ne pas avoir de traitement médicamenteux pour la fatigue	Fièvre, infection, pousée de SEP inférieure à 5 ans; prise de corticostéroïdes dans les 3 derniers mois, d'antihypertensifs, médicaments vasoactifs ou diurétiques dans le mois passé; affection médicale associée (thyroïde, hypothalamus, maladie cardiovasculaire; Insuffisance circulatoire ou respiratoire, embolie pulmonaire, ulcère, déficit cognitif, claustrophobie ou hyper-sensibilité au froid)	Niveau de fatigue (Fatigue Severity Scale)	Invalidité et handicap (EDSS)	Impact physique et psychologique de la SEP (Multiple Sclerosis Impact Scale); Fonction motrice (Rivermead Motor Assessment)	1 heure avant la première séance et 1 heure après la 10e séance	Test de Mann-Whitney U (comparaison des caractéristiques de base, changement entre les deux groupes après intervention), Test de Wilcoxon (changements dus à l'intervention), Test de corrélation de Spearman (relation entre les caractéristiques de base et les changements induits par l'intervention)

Tableau 2 : Caractérisation de la méthodologie des protocoles d'intervention thérapeutique

Auteur	Aveugle	Contrôle / Placebo	Critères d'inclusion	Critères d'exclusion	Critères principaux d'évaluation	Secondes critères d'évaluation	Autres critères d'évaluation	Délais d'évaluation	Statistiques utilisées
Nilsagard 2006	Double Aveugle	Contrôlée (placebo) / Randomisée	SEP (3 < EDSS < 6), sensibilité thermique, patient d'âge adulte	Poussée de SEP en cours, pathologie cardiaque ou pulmonaire, autres facteurs ne permettant pas une marche sur 100 mètres	Marche (10-m timed walk & 30-m timed walk) : temps et longueur du pas	Température orale, spasticité, équilibre, mobilité et dextérité	Expérience subjective	Immédiatement avant et après chaque intervention	Altman (différences entre les sujets), Shapiro-Wilk (normalité de la distribution dans les deux groupes), Mann-Whitney U-test (effets du temps et du traitement, changement dans l'expérience du port de la veste), test Wilcoxon (analyse du questionnaire), t-test apparié (analyse de la température, résultats traitement vs. placebo)
Özkan 2017	Non	Contrôlée / Randomisée	Etre conscient, communication verbale possible, EDSS ≤ 6, FSS ≥ 5, être capable de d'appliquer le protocole, être volontaire, température corporelle entre 36,1-37,2°C, habiter à Sivas	Poussée de SEP dans le mois ou pendant l'étude, traitement par stéroïdes, ne pas être en mesure d'appliquer le traitement pendant la période prévue	Fatigue cognitive, physique et sociale (Fatigue Impact Scale)	Impact global de la fatigue sur la vie quotidienne (Fatigue Severity Scale)	Niveau d'autonomie fonctionnelle (Modified Barthel Index)	Evaluation complète le premier jour, puis à 4 semaines et à 8 semaines	Test du Chi 2 (comparaison des différences démographiques, caractéristiques dépendantes de la pathologie), t-test (étude des hypothèses)
Schwid et al. 2003	Non	Contrôlée / Randomisée	SEP (0 < EDSS < 5,5), âge entre 18 et 70, sensibilité thermique, ne pas avoir fait de cryo les 90 derniers jours	Antécédent de traitements antihypertenseurs, vasoactifs, diurétiques ou corticoïdes dans le mois. Avoir un diagnostic médical incluant la thyroïde ou une maladie cardiovasculaire. Avoir une corpulence ou un poids ne permettant pas l'utilisation des vêtements de cryothérapie	Examen neurologique ; 1) MSFC : Membre supérieur (9HPT), Membre inférieur (T25FW), cognitif (PASAT - 3secondes) 2) Sloan Letters : acuité visuelle.	Evaluation de la fatigue : 1) (MFIS), impact moteur, cognitif et psychosocial 2) Fatigue quotidienne (RFD)	Echelle de Likert : niveau d'énergie, force musculaire, habilité cognitive	Auto-évaluation de la fatigue (MFIS) et de la fonction neurologique, évaluation de la fatigue par la RFD sur 8 jours, et la Likert Scale sur les autres jours	Analyse statistique externe au groupe d'étude. SAS, statistical software system (entrée des données et analyses), PROC Mixed in SAS (changements entre les 2 conditions de cryothérapie de la phase 1)

Tableau 3 : Synthèse des résultats des études

Nom de l'étude	Effets généraux sur la fatigue	Effets sur la fatigue physique	Effets sur la fatigue psycho-cognitive	Impacts fonctionnels	Effets sur la qualité de vie	Autres effets
Effects of a Training Program Involving Body Cooling on Physical and Cognitive Capacities and Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients (74)	Amélioration (MFI) ; Tendance à la baisse des douleurs, pas d'évolution du niveau d'énergie (SEP-59)	Tendance à l'amélioration de la santé physique et des limitations qui lui sont dues (SEP-59)	Amélioration (TMT A), Amélioration du bien-être émotionnel et amélioration de la fonction cognitive (SEP-59) ; Tendance à l'amélioration de la perception de l'état de santé, sans évolution des limitations liées à la santé mentale (SEP-59) ; Pas d'impact sur la motivation et sur la fatigue mentale (MFI) ; Pas d'amélioration du TMT B	Augmentation du périmètre de marche (6MWT) ; Pas d'effet sur la réduction des activités (MFI)	Pas d'impact sur l'aspect social, mais tendance à l'amélioration de la qualité de vie (SEP-59)	Amélioration de la fluence verbale (IST)
No Effect of Cooling on Cognitive Fatigue, Vigilance and Autonomic Functioning in Multiple Sclerosis (73)	Amélioration de la fatigue (VAS), sans pondération par le score de dépression (BDI) ; Pas d'amélioration, ni objective ni subjective, de la fatigue	NR	Amélioration de la fatigue cognitive, sans prise en compte de la dépression (BDI) Pas d'amélioration de la fatigue cognitive et de la vigilance lors de la pondération avec le score BDI ; Corrélation négative entre vigilance et fatigue	NR	NR	Pas d'effet sur la fréquence cardiaque et le système autonome
Cooling via one hand improves physical performance in heat-sensitive individuals with Multiple Sclerosis (75)	Amélioration de la durée d'activité physique ; Symptômes décrits par vagues (vs. progressifs en condition contrôlée), apparition de nouveaux symptômes	Tendance à se sentir mieux	NR	NR	NR	Pas d'effets sur l'évolution de la fréquence cardiaque, ni sur la fréquence cardiaque maximale
Whole-body cryosimulation (cryotherapy) provides benefits for fatigue and functional status in multiple sclerosis patients (76)	Amélioration (FSS)	Amélioration (MSIS-29 PHYS)	Amélioration (MSIS-29 PSYCH)	Amélioration globale (RMA1), aux membres inférieurs (RMA2) et aux membres supérieurs (RMA3), Amélioration (EDSS)	NR	Influence du niveau de fatigue sur l'impact physique et psychologique (MSIS), ainsi que sur la fonction motrice globale et des membres supérieurs (RMA1&3) ; Pas d'influence sur l'évaluation de la fatigue FSS, la fonction motrice des membres inférieurs (RMA2) et l'EDSS

NR = Non Renseigné

Légende :

Gras = Significatif

Tableau 3 : Synthèse des résultats des études

Nom de l'étude	Effets de la Cryothérapie	Effets généraux sur la fatigue	Effets sur la fatigue physique	Effets sur la fatigue psycho-cognitive	Impacts fonctionnels	Effets sur la qualité de vie	Autres effets
Evaluation of a single session with cooling garment for persons with multiple sclerosis (77)	Amélioration subjective des symptômes et de l'état de fatigue ; Tendance à l'amélioration subjective des douleurs	Amélioration subjective de la force physique et du temps de récupération physique	Amélioration subjective de la fatigue cognitive facilité à raisonner	Amélioration de la quadrilité de la marche (10mTW, 30mTW & TUG-test), des transferts, des troubles subjectifs de marche et des troubles subjectifs et objectifs de l'équilibre ; Pas d'amélioration à la montée de marches, pas d'amélioration au membre supérieur (9HPT) ; Pas d'amélioration subjective à l'habillage	Amélioration des symptômes jusqu'à 12-24h post-intervention	Amélioration subjective de la spasticité (VAS) ; Tendance à l'amélioration objective de la spasticité (MAS) ; Pas d'amélioration de la dysarthrie	
Effect of the cooling suit method applied to individuals with multiple sclerosis on fatigue and activities of daily living (78)	Amélioration subjective globale du niveau de fatigue (FSS & FISG)	Amélioration de la fatigue physique (FISG)	Amélioration de la fatigue cognitive (FISG)	Amélioration du niveau de dépendance (Modified Bathel Index)	Amélioration subjective de la fatigue sociale (FISG)	Amélioration à 4 semaines, progression plus importante à 8 semaines pour tous les critères	
A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS (79)	Amélioration subjective de l'état de fatigue et du niveau d'énergie (Likert, MFIS & RFD)	Amélioration (MFIS) ; Amélioration subjective de la force (Likert)	Amélioration subjective (MFIS & Likert) ; Tendance à l'amélioration objective (PASAT)	Pas d'amélioration au membre supérieur (9HPT), pas d'amélioration de la MISFC ; Pas d'amélioration de la vitesse de marche (T25FW)	Fonction psychosociale améliorée (MFIS), Amélioration des symptômes pendant 12h en moyenne	NR	

Légende :

NR = Non Renseigné

Gras = Significatif

5.2 Analyses

En raison de l'hétérogénéité des études, peu de résultats peuvent être croisés. Un croisement des données a été réalisé pour deux paramètres seulement : la technique de cryothérapie et l'évolution dans le temps des effets de la cryothérapie.

5.2.1 Apports de la veste de cryothérapie

La veste de cryothérapie est la seule technique qui soit utilisée dans plusieurs protocoles d'étude. Parmi les sept études sélectionnées, cinq utilisent un vêtement de réfrigération. (73,74,77–79) Il est donc possible de combiner leurs résultats pour analyser l'effet de la veste de cryothérapie sur la fatigue, et les symptômes qui l'influencent chez les patients atteints de SEP.

Ces études ont démontré plusieurs intérêts de la technique dans ce contexte. Parmi ces études, quatre d'entre elles ont évalué la technique lors d'une utilisation passive, patient au repos. Parmi elles, deux prenaient place au domicile sur plusieurs semaines et l'une évaluait sa synergie avec l'activité physique. Au total, un échantillon de 251 patients a été évalué concernant l'apport des vestes réfrigérantes sur la fatigue ressentie. On constate dans un premier temps que la qualité de réfrigération de la technique varie d'une étude à l'autre, allant de $-2,5^{\circ}\text{C}$ sur le plan cutané, à une baisse non significative de la température prise par voie orale. Quatre études démontrent une baisse moyenne de $-0,5^{\circ}\text{C}$ à -1°C , selon la localisation de la mesure. (73,74,78,79) Une étude montre un effet de la technique durable jusqu'à 12 à 24 heures. Une seule étude mentionne inclure certains patients non-thermosensibles. (73)

L'évaluation subjective de la fatigue apporte plusieurs données. Huit moyens d'évaluation différents ont été utilisés (MFI, SEP-59, VAS, FSS, FISG, Likert Scale, MFIS, RFD), ce qui atteste de l'approche complexe et multidimensionnelle de l'évaluation de ce symptôme. Globalement, une amélioration du niveau de fatigue générale est retrouvée parmi les différentes études. En revanche, l'évaluation du niveau d'énergie reste discordante et semble corrélée à la durée de prise en charge. (74,79) Une pondération de l'évaluation de la fatigue en fonction de l'état de dépression ne permet plus la mise en évidence d'une amélioration subjective significative de la fatigue. Comme attendu, la technique semble démontrer moins d'intérêt sur les patients non-thermosensibles. (73)

Une amélioration subjective de la force physique est retrouvée. (77–79)

En combinaison avec un programme d'activité physique, la cryothérapie, seule, n'explique pas une amélioration de la fatigue. (74)

Sur le plan social, seules les études menées sur plusieurs semaines au domicile retrouvent une nette amélioration. (78,79)

Une amélioration subjective de la fonction cognitive est retrouvée dans toutes ces études, avec une corrélation négative entre la fatigue et la vigilance. De même, une amélioration de la facilité à raisonner est mentionnée.

Une amélioration objective de la rapidité de réflexion est retrouvée dans deux études, utilisant deux tests différents (TMTA et PASAT-3second). (74,79) L'amélioration de la flexibilité mentale tend à être démontrée par le test du PASAT, mais n'est pas retrouvée au test du TMTB, qui semble plus sensible à l'activité physique sans cryothérapie. Une corrélation avec la durée de traitement peut être mise en avant.

La veste de cryothérapie permet une amélioration de la marche. Cette amélioration est objectivement traduite par un gain dans le périmètre de marche démontré au 6MWT. (74) Elle est plus controversée dans l'évaluation de la vitesse de marche, améliorée au 10m TW et au 30mTW (77), mais pas au T25FW. (79) On note également une amélioration du TUG-test, qui comprend une évaluation tant objective du temps de parcours, que subjective en analysant les paramètres de la marche, comme la longueur, la hauteur, la symétrie et l'écartement des pas par estimation des thérapeutes. (77) Cette même étude démontre une amélioration des transferts, qui sont mis en lien avec une amélioration du niveau de dépendance au domicile, évalué par le BDI. (78) Cette amélioration de l'indépendance est pondérée par un effet non significatif de la veste de cryothérapie sur l'habillement et la montée de marche, évalués en centre hospitalier. (77) Contrairement à la nette amélioration fonctionnelle des membres inférieurs, aucune amélioration significative n'est retrouvée au niveau de la motricité des membres supérieurs, évaluée par le 9HPT. (77,79) Une amélioration subjective de certains symptômes comme la spasticité, sont en accord avec une amélioration de la marche. (77) Une étude identifie une amélioration objective de la fluence verbale, due à la cryothérapie par la veste réfrigérante, dans un contexte de programme d'activités physiques. (74) Ce résultat est pondéré par un effet non significatif de l'évaluation subjective de la dysarthrie dans une seconde étude, lors d'un traitement en condition passive. (77)

5.2.2 Durée et lieu de prise en charge

Deux études permettent un suivi des patients sur plusieurs semaines, avec une utilisation de la technique de veste de cryothérapie au domicile. (78,79) En plus des résultats communs aux autres études, deux paramètres semblent se dégager.

En premier lieu, l'amélioration de la condition psycho-sociale des patients semble corrélée avec ces conditions de traitement, tandis que l'évaluation de ce paramètre lors d'une prise en charge hospitalière, reste inchangée.

Ensuite, on constate une tendance à l'amélioration des tests de flexibilité mentale (PASAT) chez les patients traités à domicile. Cette condition a été évaluée à un mois de traitement. Aucune amélioration des patients au test TMTB de flexibilité mentale n'est cependant retrouvée après une semaine de traitement hospitalier.

On constate également que la vitesse de marche a tendance à s'améliorer dans les deux groupes de patients au domicile. (79) Les paramètres de marche, approche plus globale de la marche comprenant la vitesse de marche, ne paraissent s'améliorer significativement que lors d'une prise en charge hospitalière.

6 Discussion

6.1 Méthodologie de recherche

La méthode stricte de la revue systématique permet, de manière générale, une bonne validité des résultats obtenus. Le protocole méthodologique de cette revue est détaillé dans la partie « 4. Matériel et Méthode ». La description des caractéristiques relatives aux études sélectionnées est présentée sous forme de tableau, visible dans la partie « 5. Résultats et analyses ». L'analyse méthodologique des études a été renseignée par l'obtention de scores d'évaluation de la méthodologie, et par une description des biais de chacune d'entre elles.

En contrepartie, certains ajustements méthodologiques ont dû être réalisés. La sélection des études et l'extraction des données n'ont été réalisées qu'une seule fois. La méthodologie de revue systématique se veut d'interroger l'ensemble de la littérature sur une problématique donnée. Deux biais sont alors identifiés. Premièrement, le nombre de moteur de recherche questionnés est limité au nombre de cinq. Le second biais, nous empêchant d'atteindre l'ensemble de la littérature sur le sujet, est la barrière de la langue. Seuls les articles en français et anglais ont été recherchés pour permettre leur lecture et leur analyse.

Ensuite, un biais est retrouvé dans la temporalité des recherches. En effet, un premier corpus de document a été sélectionné à partir de quatre moteurs de recherche, grâce à des équations rédigées en langue anglaise. Un ajustement de méthodologie a été réalisé, en questionnant deux moteurs de recherche à partir d'équations rédigées en langue française, environ quatre semaines après. Malgré cela, aucun nouveau document n'a été inclus à la revue

systématique. Ce biais méthodologique est donc à pondérer. Une sélection des documents en fonction de la nature de la publication a été effectuée. La liste des articles exclus est disponible en contactant l'auteur de cette revue, via l'institut de formation.

Il est important de noter que la lecture des articles d'intérêt a permis d'identifier, via leurs références bibliographiques, un autre article d'intérêt qui a été inclus dans le corpus final à analyser.

Cette revue de la littérature inclut les articles publiés ces 15 dernières années, délai maximal défini a priori par rapport à l'initiation des recherches. La barrière des quinze ans d'ancienneté a été définie arbitrairement en tenant compte des avancées de la prise en charge médicamenteuse de la SEP ayant transformé la qualité de vie des malades au cours des dernières années. Or il a été retrouvé, a posteriori, un article d'intérêt publié en 2002 (52), soit une parution un an plus tôt que l'étude incluse de Schwid et al. (79) Dans l'objectif de répondre correctement à la problématique, il aurait été intéressant d'inclure cet article. Il aurait pu offrir plus de puissance aux résultats en permettant de comparer l'impact de la thérapie sur une population plus conséquente.

Pour évaluer la méthodologie des études sélectionnées, deux grilles de score ont été utilisées, la grille d'évaluation PeDro et la Down and Black checklist modifiée. Nous avons calculé les scores méthodologiques obtenus pour chaque étude, plutôt que par un tiers initié, ce qui constitue un biais dans leur évaluation. De plus, la Down & Black checklist modifiée n'a pas été traduite en français. Le biais d'évaluation mentionné ici est le reflet d'une compréhension et d'un jugement, des différents critères, parfois imprécis et doit être pris en compte dans l'analyse des scores méthodologiques obtenus avec cette liste de critères modifiée.

La présentation des résultats a été modulée en fonction de l'évaluation de la fatigue. Le critère de fatigue a donc déjà subi un niveau d'analyse pour associer l'information, apportée par les études, avec la problématique de recherche.

Le choix du critère « fatigue » dans la problématique de recherche a entraîné des difficultés d'analyse des résultats. En effet, en plus du fait que ce symptôme soit subjectif, il n'existe pas de consensus sur son évaluation ou sa graduation. Les échelles sont donc multiples et difficilement comparables les unes des autres.

6.2 Discussion des articles sélectionnés

Malgré une évaluation méthodologique des articles (cf. Annexe 4), il semble important d'apporter des précisions complémentaires quant à la validité des études et à la puissance de leurs résultats.

6.2.1 Discussion de leur méthodologie

La fatigue est un symptôme dont le caractère subjectif de l'évaluation est certain. De fait, il découle de cette subjectivité une baisse de validité interne par un défaut de reproductibilité inter et intra patient. Concernant l'auto-évaluation de la fatigue, il semble pertinent de pondérer les résultats par l'état psychologique du patient.

Parmi les études, seules deux ont su tester l'effet placebo de leur technique. Ce faible nombre est expliqué par la difficulté des examinateurs à créer un cadre de simple aveugle autour des patients.

Au sein du corpus de sept articles, trois d'entre eux sont des études préliminaires, ceci entraînant possiblement des biais de réalisation et de puissance statistique.

L'étude menée par Gonzales et al est l'une s'elle. Elle ne semble pas, à première vue, comparer des groupes homogènes. En effet, lors de l'évaluation initiale des principaux critères d'évaluation, à savoir le TMT B et la distance de marche, de fortes disparités entre les deux groupes sont retrouvées. Les patients du groupe contrôle sont près de deux fois plus lents à ce test des cognitions et leur distance de marche est égale à 72% de celle du groupe traité. La déviation standard de ces paramètres ne semble pas avoir été évaluée. Cette hétérogénéité aurait peut-être pu être évitée avec l'inclusion de plus de patients ou en effectuant une randomisation par stratification sur ces critères.

Dans l'étude menée par Gossmann et al., le choix a été fait, pour garantir en aveugle des patients, d'entreprendre un traitement cryogénique a minima dans le groupe contrôle. Cette condition pourrait expliquer les résultats qui ne tranchent pas en faveur d'un effet supposé bénéfique de la cryothérapie. Ils sont donc à pondérer par cette donnée.

Le protocole d'intervention de l'étude menée par Grahn et al. permet aux patients de s'hydrater durant l'exercice physique. Sans remettre en cause la légitimité de cette clause, il faut souligner que la température de la boisson n'est pas renseignée. Or, l'apport de boisson fraîche chez les sujets atteints de SEP est un moyen de diminuer la symptomatologie et augmenter la tolérance à l'effort. (80) Cela peut constituer un important biais à l'intervention.

6.2.2 Discussion de leur conclusion / présentation des résultats

Gonzales et al. concluent à une amélioration du périmètre de marche par la cryothérapie tandis qu'ils ne lui retrouvent pas d'effet sur l'évolution des scores au test TMTB. Or, comme

mentionné précédemment, les niveaux initiaux tant de marche que de score TMTB n'étant pas comparables, il paraît peu cohérent d'en tirer des conclusions.

La présentation des résultats dans l'étude de Gossmann et al. semble imparfaite. De fait, cette étude a l'intérêt majeur d'avoir su évaluer un groupe contrôle sain, un groupe placebo et un groupe « intervention ». Or, le traitement des données statistiques semble incomplet et parfois erroné. Il manque des comparaisons qui semblent importantes pour répondre à la problématique. La lecture des résultats est rendue complexe par les données de comparaison des trois groupes, parfois peu pertinentes, et un traitement statistique semblant inadapté. De plus, cette étude pondère ses résultats concernant la fatigue avec un score de dépression sans que les données concernant l'évaluation psychiatrique ne soient renseignées.

Enfin, il manque une évaluation statistique dans l'étude de Özkan et al. permettant d'affirmer une évolution favorable des résultats entre la quatrième et la huitième semaine de traitement.

6.2.3 Comparabilité des études

De nombreux paramètres diffèrent entre ces sept études, ce qui en contraint l'analyse. Premièrement, trois techniques différentes ont été utilisées pour répondre à la problématique. Leurs résultats, bien que parfois discordants, s'accordent sur un intérêt de l'utilisation de la cryothérapie pour permettre une amélioration des symptômes de fatigue chez les patients atteints de SEP. Les résultats de cette revue de la littérature se basent sur l'analyse de cinq études utilisant un vêtement de cryothérapie. Par conséquent, la puissance des résultats, rapportés par ces études, est plus importante. L'étude de la cryothérapie par WBC (whole body cryotherapy) et par gant réfrigérant permet de confirmer les résultats obtenus avec les vêtements de cryothérapie, mais ont moins d'impact concernant l'utilisation de ces techniques.

Secondairement, trois études ont pour objectif principal l'évaluation d'un aspect de la fatigue chez les patients atteints de SEP. Cependant, du fait que les échelles et scores d'évaluation sont multiples, il a été impossible d'analyser simplement ces résultats via une sommation et un Forest plot, outil de représentation souvent utilisé dans la méthode de revue de la littérature.

L'ensemble de ces études a été mené dans l'hémisphère nord, dans des régions où la SEP est très présente et où les besoins d'innovation sur le sujet sont importants, à l'image des Etats-Unis, de la Suède, ou du nord de l'Allemagne. Bien que ces études se soient tenues dans des régions avec une forte prévalence de la SEP, on constate des disparités dans leur

méthodologie qui peuvent avoir un impact sur les résultats. La température environnante lors de l'intervention est contrôlée dans six études, avec une nuance à apporter lors des interventions à domicile, dont le contrôle de la température paraît, de fait, relativement moins fiable qu'en centre spécialisé. (78,79) La température n'est significativement différente que dans une étude, en relation étroite avec un rapprochement géographique de l'équateur. (78)

On constate ensuite que seulement deux équipes de recherche ont pris en compte l'origine ethnique des patients, ce qui ne nous permet pas un niveau d'analyse supérieur à celui qu'elles apportent. (77,79) On sait que l'origine ethnique a certainement un impact sur le développement de la pathologie. Il en a probablement également un sur la perception de la fatigue chez les patients. Une seule étude a pris en compte les variables socio-démographiques des patients inclus. (78) Il est donc impossible de conclure sur une quelconque variabilité des effets de la technique selon les facteurs comme le niveau d'éducation ou la catégorie socio-professionnelle.

Enfin, les évaluations de la fatigue n'ont pas eu lieu au même instant de la journée dans chaque étude. Or la fatigue est un symptôme qui fluctue au cours des 24h, et il semblerait pertinent de l'évaluer au commencement de chaque journée, avant que n'interfèrent des facteurs favorisant la fatigue, à l'image de la température élevée de l'environnement.

6.3 Confrontation à la littérature

L'utilisation du gilet de cryothérapie semble être la technique la plus étudiée. Il semble que la majorité des études préfèrent exclure les patients non-thermosensibles. L'amélioration globale de la fatigue, retrouvée dans les études incluses, est confirmée par plusieurs autres articles (52,61), de même que la hausse du périmètre de marche (51) et de la force subjective (61). L'apport de la technique lors d'un traitement chronique a également été décrit dans une autre étude. (61) Nous retrouvons ici une meilleure réaction des membres inférieurs à la technique, qui a également été décrite dans une précédente étude. (81) L'étude de Schwid et al. ne retrouve pas l'amélioration des signes visuels pourtant mise en avant, en théorie, par le phénomène d'Uthoff. (28)

6.4 Intérêts et apports professionnels

Une amélioration de l'état de fatigue semble retrouvée de façon uniforme lors de l'évaluation de ce symptôme après chaque protocole de cryothérapie. Ce seul symptôme est difficilement dissociable de certains autres troubles, tels que la douleur. Or, les patients traités

révèlent une tendance à l'élévation du seuil douloureux. Les patients candidats à la cryothérapie le seront donc d'autant plus en cas de symptomatologie douloureuse associée.

L'indication de cette technique est inhérente au diagnostic de thermo-sensibilité de chaque patient. Il est donc important de l'évaluer avant d'envisager un traitement par cryothérapie chez un patient.

La veste de cryothérapie paraît simple d'utilisation, assez peu coûteuse et surtout peu contraignante dans la vie quotidienne. Elle peut être utilisée en centre de soin, mais une indication au domicile pour un traitement en autonomie semble également envisageable, offrant une meilleure implication du patient dans son traitement.

De futures études sont nécessaires pour définir quelle est la meilleure modalité d'administration de cette thérapie : en actif ou en passif. En améliorant la marche, la qualité de vie au domicile se voit également majorée. Il s'agit donc d'une technique qui se prêtera bien à la rééducation des patients dont l'autonomie est limitée par le périmètre de marche.

Les apports en terme de symptomatologie ne sont pas homogènes dans la littérature, mais sont multiples. L'évaluation de la fatigue semble complexe. Pour cette raison, et à la vue du peu de complications possibles, il semble légitime de proposer ce traitement au patient. Ce dernier restera seul juge de l'évaluation de sa fatigue et donc du bénéfice à continuer ce type de rééducation. Un programme d'éducation thérapeutique pour les patients thermosensibles semblerait également pertinent, pour leur apporter des notions d'hygiène de vie spécifique, tel que le choix d'activités intérieures lors des horaires de fortes chaleurs.

Des pistes d'études seraient à envisager. La principale serait d'évaluer l'apport de la cryothérapie au domicile sur une plus longue période.

7 Conclusion

La cryothérapie est une arme thérapeutique qui devrait prendre place parmi l'éventail de traitements envisageables et proposés aux patients présentant une SEP. Elle pourrait permettre une amélioration de leur fatigue, à condition, entre autres, qu'ils aient préalablement été évalués comme étant thermosensibles. Cette technique non-pharmaceutique permet une amélioration subjective de la fatigue chez une majorité de patients. D'autres intérêts cliniques ont été soulevés, comme l'amélioration de la marche, de la fonction psycho-cognitive, ou de la qualité de vie. La veste de cryothérapie semble se prêter de façon appropriée aux utilisations, tant à

domicile qu'en structure, de la cryothérapie chez les patients atteints de SEP. D'autres études sur le sujet sont nécessaires pour confirmer l'universalité des résultats sur le sujet.

8 Références bibliographiques

1. Thelen JM, Lynch SG, Bruce AS, Hancock LM, Bruce JM. Polypharmacy in multiple sclerosis: Relationship with fatigue, perceived cognition, and objective cognitive performance. *J Psychosom Res.* mai 2014;76(5):400-4.
2. Frahm N, Hecker M, Zettl UK. Multi-drug use among patients with multiple sclerosis: A cross-sectional study of associations to clinicodemographic factors. *Sci Rep.* déc 2019
3. Collège des Enseignants de Neurologie. Item 102 - UE4 - La Sclérose en plaques. 4e édition. Elsevier Masson; 2016, p. 177-185.
4. Fromont A. Epidémiologie de la sclérose en plaques en France. Médecine humaine et pathologie. Université de Bourgogne, 2012.
5. Brassat D. Physiopathologie de la sclérose en plaques. *Presse Médicale.* mars 2010;39(3):341-8.
6. Galetta KM, Bhattacharyya S. Multiple Sclerosis and Autoimmune Neurology of the Central Nervous System. *Med Clin North Am.* mars 2019;103(2):325-36.
7. Yeung MSY, Djelloul M, Steiner E, Bernard S, Salehpour M, Possnert G, et al. Dynamics of oligodendrocyte generation in multiple sclerosis. *Nature.* 1 févr 2019;566(7745):538-42.
8. Oksenberg JR, Baranzini SE, Sawcer S, Hauser SL. The genetics of multiple sclerosis: SNPs to pathways to pathogenesis. *Nat Rev Genet.* juill 2008;9(7):516-26.
9. De Jager PL, Jia X, Wang J, de Bakker PIW, Ottoboni L, Aggarwal NT, et al. Meta-analysis of genome scans and replication identify CD6, IRF8 and TNFRSF1A as new multiple sclerosis susceptibility loci. *Nat Genet.* 14 juin 2009;41:776.
10. Willer CJ, Dymant DA, Risch NJ, Sadovnick AD, Ebers GC, The Canadian Collaborative Study Group. Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci.* 28 oct 2003;100(22):12877-82.
11. Ascherio A, Munger KL. Epstein–Barr Virus Infection and Multiple Sclerosis: A Review. *J Neuroimmune Pharmacol.* sept 2010;5(3):271-7.

12. Lucas RM, Byrne SN, Correale J, Ilschner S, Hart PH. Ultraviolet radiation, vitamin D and multiple sclerosis. *Neurodegener Dis Manag.* oct 2015;5(5):413-24.
13. Muris A-H, Rolf L, Broen K, Hupperts R, Damoiseaux J, Smolders J. A low vitamin D status at diagnosis is associated with an early conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* nov 2016;164:254-7.
14. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a metanalysis. *Mult Scler J.* juin 2007;13(5):610-5.
15. Munger KL, Bentzen J, Laursen B, Stenager E, Koch-Henriksen N, Sørensen TI, et al. Childhood body mass index and multiple sclerosis risk: a long-term cohort study. *Mult Scler J.* sept 2013;19(10):1323-9.
16. Bach J-F. The Effect of Infections on Susceptibility to Autoimmune and Allergic Diseases. *N Engl J Med.* 19 sept 2002;347(12):911-20.
17. Correale J, Farez M. Helminth Infections associated with Multiple Sclerosis Induce Regulatory B cells. Investigating the role of IL-35. (P1.133). *Neurology.* 6 avr 2015;84(14 Supplement):P1.133.
18. Créange A. La sclérose en plaques pour le médecin généraliste. Lavoisier; 2012.
19. Morand A de, Peltier M, Genet F. *Pratique de la rééducation neurologique.* 2e édition. Elsevier Masson ; 2014.
20. Donzé C. Rééducation fonctionnelle et sclérose en plaques : une vue d'ensemble. *Rev Neurol (Paris).* 1 juin 2007;163(6):711-9.
21. A. Kwiatkowski, "Fatigue et Sclérose en Plaques", Fondation pour l'aide à la recherche sur la sclérose en plaques - ARSEP, 2017 [Internet]. [cité 29 mars 2019]. Disponible sur: https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Fatigue-et-SEP-web-oct-2017.pdf
22. 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.* oct 1989;46(10):1121-3.

23. Brochet B, Lebrun-Frény C, de Sèze J, Zéphir H, Allart E, Audoin B, et al. La Sclérose en Plaques - Clinique et Thérapeutique . Paris: Elsevier Masson; 2017.
24. Greeke EE, Chua AS, Healy BC, Rintell DJ, Chitnis T, Glanz BI. Depression and fatigue in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* sept 2017;380:236-41.
25. Jeannin S, Bruckert L, Leboucher G, Heinzlef O, Gay M-C. Sclérose en plaques (SEP) et dépression : la voix à suivre ? *Rev Neurol (Paris).* avr 2013;169:A108.
26. Jouvencel (de) M. Sclérose en plaques : le point de vue du neuropsychologue. *Neurologies* 2002 ; 5 : 86-9.
27. Sultana R, Codinach D, Bardot P, Crucy M, Reggiani A. Exemple d'auto-organisation de la rééducation : le test des réactions du patient à la cryothérapie. *Kinésithérapie Rev.* 1 avr 2017;17(184):3-9.
28. Opara JA, Broła W, Wylegala AA, Wylegala E. Uhthoff's phenomenon 125 years later - what do we know today? *J Med Life.* mars 2016;9(1):101-5.
29. Petrilli S, Durufle A, Nicolas B, Robineau S, Kerdoncuff V, Le Tallec H, et al. Influence des variations de la température sur la symptomatologie clinique dans la sclérose en plaques : étude épidémiologique. *Ann Réadapt Médecine Phys.* 1 juin 2004;47(5):204-8.
30. Comi G, Filippi M, Wolinsky JS, European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1 mars 2001;49(3):290-7.
31. Kieseier BC. The Mechanism of Action of Interferon- β in Relapsing Multiple Sclerosis: *CNS Drugs.* juin 2011;25(6):491-502.
32. O'Connor P, Filippi M, Arnason B, Comi G, Cook S, Goodin D, et al. 250 μ g or 500 μ g interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* oct 2009;8(10):889-97.
33. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, et al. Randomized study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis: The CombiRx Study. *Ann Neurol.* mars 2013;73(3):327-40.

34. Montes Diaz G, Hupperts R, Fraussen J, Somers V. Dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis: Recent advances in clinical and immunological studies. *Autoimmun Rev.* déc 2018;17(12):1240-50.
35. Annexe avis n° 2014.0008/AC/SEM - TECFIDERA, Haute Autorité de Santé, 2014.
36. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2 mars 2006;354(9):899-910.
37. Kapoor R, Ho P-R, Campbell N, Chang I, Deykin A, Forrestal F, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol.* mai 2018;17(5):405-15.
38. Choplin A. Sclérose en plaques : prescrire et contrôler l'autorééducation. *Kinésithérapie scientifique* 2010; 506 : 19-28.
39. Marquer A; Barbieri G; Perennou D. The assessment and treatment of postural disorders in cerebellar ataxia: a systematic review. *Ann Phys Rehabil Med* 2014 Mar;57:267-78. 2014;
40. Amatya B, Young J, Khan F. Non-pharmacological interventions for chronic pain in multiple sclerosis. *Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 19 déc 2018 [cité 19 avr 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012622.pub2>
41. Pucci E, Brañas Tato P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 24 janv 2007 [cité 19 avr 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002818.pub2>
42. Actes de prestations affection de longue durée n° 25 - sclérose en plaques, Haute Autorité de Santé, Les parcours de soins, juillet 2015.
43. Heine M, van de Port I, Rietberg MB, van Wegen EE, Kwakkel G. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Multiple Sclerosis and Rare Diseases of the CNS*

- Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 11 sept 2015 [cité 19 avr 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009956.pub2>
44. Bouzigon R, Grappe F, Ravier G, Dugue B. Whole- and partial-body cryostimulation/cryotherapy: Current technologies and practical applications. *J Therm Biol.* oct 2016;61:67-81.
 45. Adam J. Impact de la cryothérapie corps entier sur la récupération musculaire chez le sportif. *Kinésithérapie Rev.* août 2014;14(152-153):61-5.
 46. Savalli L, Olave P, Sendin MIH, Laboute E, Trouvé P, Puig PL. Cryothérapie corps entier à -110 °C. Mesure des températures cutanées et centrale chez le sportif. *Sci Sports.* févr 2006;21(1):36-8.
 47. Bertrand D, Mesure S. La cryothérapie corps entier: une nouvelle approche thérapeutique. *Kinésithérapie Rev.* 2014;14(152-153):45–55.
 48. Philippe Bussièrès. *Agents physiques en réadaptation. Théorie et pratique. Sciences et pratiques du sport.* Bruxelles Paris Québec: De Boeck Université; 2001.
 49. Quesnot A., Chanussot JC., Corbel I. La cryothérapie en rééducation: revue de la littérature. *Kinésithérapie Scientifique.* 2001, 416, pp. 39-48.
 50. Sultana R, Bardot P, Lebrun C. Cryothérapie et sclérose en plaques : Les modalités pratiques. *Neurologies.* 2015;18:108-12.
 51. Meyer-Heim A, Rothmaier M, Weder M, Kool J, Schenk P, Kesselring J. Advanced lightweight cooling-garment technology: functional improvements in thermosensitive patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* mars 2007;13(2):232-7.
 52. Flensner G, Lindencrona C. The cooling-suit: case studies of its influence on fatigue among eight individuals with multiple sclerosis. *J Adv Nurs.* mars 2002;37(6):541-50.
 53. Taber C, Contryman K, Fahrenbruch J, LaCount K, Cornwall MW. Measurement of Reactive Vasodilation During Cold Gel Pack Application to Nontraumatized Ankles. *Phys Ther.* 1 avr 1992;72(4):294-9.

54. Olson JE, Stravino VD. A Review of Cryotherapy. *Phys Ther.* 1 août 1972;52(8):840-53.
55. Algaflly AA, George KP, Herrington L. The effect of cryotherapy on nerve conduction velocity, pain threshold and pain tolerance * Commentary. *Br J Sports Med.* 8 mars 2007;41(6):365-9.
56. Stanek A, Cieslar G, K S, Kasperczyk S, Wiczowski A, Birkner E, et al. Influence of Cryogenic Temperatures on Inflammatory Markers in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Vol. 19.* 2010.
57. Gizińska M, Rutkowski R, Romanowski W, Lewandowski J, Straburzyńska-Lupa A. Effects of Whole-Body Cryotherapy in Comparison with Other Physical Modalities Used with Kinesitherapy in Rheumatoid Arthritis. *BioMed Res Int.* 2015;2015:1-7.
58. Nirascou M. Cryothérapie : cinétique des températures cutanées et musculaires lors de différentes applications de froid ; *Ann. Kinésithér.*, 1987, t.14, no. 6, pp. 267-279 ; Masson,Paris.
59. Miller E. Comparison of effectiveness local and whole body cryotherapy in chronic pain. *Polish Journal of Philosophy.* 2006;1(4):6:27–6:31.
60. Szczepańska-Gieracha J, Borsuk P, Pawik M, Rymaszewska J. Mental state and quality of life after 10 session whole-body cryotherapy. *Psychol Health Med.* 2 janv 2014;19(1):40-6.
61. Capello E, Gardella M, Leandri M, Abbruzzese G, Minatel C, Tartaglione A, et al. Lowering body temperature with a cooling suit as symptomatic treatment for thermosensitive multiple sclerosis patients. *Ital J Neurol Sci.* nov 1995;16(8):533-9.
62. Donzé C. Update on rehabilitation in multiple sclerosis. *Presse Médicale.* avr 2015;44(4):e169-76.
63. Coyle PK, Krupp LB, Doscher C, Zhidian Deng, Milazzo A. Clinical and Immunological Effects of Cooling in Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair.* 1 janv 1996;10(1):9-15.
64. Beenakker EA, Oparina TI, Hartgring A, Teelken A, Arutjunyan AV, De Keyser J. Cooling garment treatment in MS: clinical improvement and decrease in leukocyte NO production. *Neurology.* 11 sept 2001;57(5):892-4.

65. Racinais S, Oksa J. Temperature and neuromuscular function: Temperature and neuromuscular function. *Scand J Med Sci Sports*. 4 oct 2010;20:1-18.
66. Long WB, Edlich RF, Winters KL, Britt LD. Cold injuries. *J Long Term Eff Med Implants*. 2005;15(1):67-78.
67. Statistiques de PEDro (Français) [Internet]. PEDro. [cité 7 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.pedro.org.au/french/downloads/pedro-statistics/>
68. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1 juin 1998;52(6):377-84.
69. Trac MH, McArthur E, Jandoc R, Dixon SN, Nash DM, Hackam DG, et al. Macrolide antibiotics and the risk of ventricular arrhythmia in older adults. *Can Med Assoc J*. 19 avr 2016;188(7):E120-9.
70. Hooper P, Jutai JW, Strong G, Russell-Minda E. Age-related macular degeneration and low-vision rehabilitation: a systematic review. *Can J Ophthalmol*. avr 2008;43(2):180-7.
71. Flemmer A. [Healing with cryotherapy: whole body cryotherapy at -110 degrees C!]. *Kinderkrankenschwester Organ Sekt Kinderkrankenpflege*. mars 2010;29(3):116-7.
72. Miller E. [Cryostimulation factor supporting rehabilitation patients with multiple sclerosis and fatigue syndrome]. *Wiadomosci Lek Wars Pol* 1960. 2010;63(2):41-5.
73. Gossmann A, Eling P, Kastrup A. No Effect of Cooling on Cognitive Fatigue, Vigilance and Autonomic Functioning in Multiple Sclerosis. *J Mult Scler*. 2013
74. Gonzales B; Chopard G; Charry B; Berger E; Tripart J; Magnin E; Gros Lambert A. Effects of a training program involving body cooling on physical and cognitive capacities and quality of life in multiple sclerosis patients: a pilot study. *Eur Neurol* 2017 May;78:1-7. 2017;
75. Grahn DA; Murray JV; Heller HC. Cooling via one hand improves physical performance in heat-sensitive individuals with multiple sclerosis: a preliminary study. *BMC Neurol*. 2008.

76. Miller E, Kostka J, Włodarczyk T, Dugué B. Whole-body cryostimulation (cryotherapy) provides benefits for fatigue and functional status in multiple sclerosis patients. A case-control study. *Acta Neurol Scand.* déc 2016;134(6):420-6.
77. Nilsagard Y; Denison E; Gunnarsson L. Evaluation of a single session with cooling garment for persons with multiple sclerosis: a randomized trial. *Disabil Rehabil Assist Technol* 2006;14(225-233). 2006;
78. Özkan Tuncay F, Mollaoğlu M. Effect of the cooling suit method applied to individuals with multiple sclerosis on fatigue and activities of daily living. *J Clin Nurs.* déc 2017;26(23-24):4527-36.
79. Schwid SR, Petrie MD, Murray R, Leitch J, Bowen J, Alquist A, et al. A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS. *Neurology.* 24 juin 2003;60(12):1955-60.
80. Chaseling GK, Filingeri D, Barnett M, Hoang P, Davis SL, Jay O. Cold Water Ingestion Improves Exercise Tolerance of Heat-Sensitive People with MS: *Med Sci Sports Exerc.* avr 2018;50(4):643-8.
81. Mailhan L, Papeix C. Traitements non médicamenteux de la spasticité dans la sclérose en plaques. *Rev Neurol (Paris).* 2012;168:S57–S61.

9 Annexes 1 à 6

Annexe 1 : Résultats des moteurs de recherche

Date	Moteur de recherche	Equation	Complément d'équation	Nombre de résultats
28 janvier 2019	Pedro	6		126
28 janvier 2019	Pedro	5	Hydrotherapy	17
28 janvier 2019	Pedro	5	Neurofacilitation, Neurodéveloppemental therapy	21
28 janvier 2019	Pedro	5	Electrotherapy, heat & cold	61
28 janvier 2019	PubMed	1		15
28 janvier 2019	PubMed	2		85
28 janvier 2019	Cochrane	1	All text	8
28 janvier 2019	Cochrane	2	All text	16
28 janvier 2019	Science Direct	1	Tout sauf "autre" (car trop d'index)	245
22 février 2019	Science Direct	3	Date de 2003 à 2019 + Research articles	14
22 février 2019	Science Direct	3	Date de 2003 à 2019	52
22 février 2019	Google Scholar	4	Date de 2003 à 2019	92
Total =				752

Tableau I : Résumé des résultats selon des différents moteurs de recherche et les différentes équations posées

Annexe 2 : Liste des équations posées

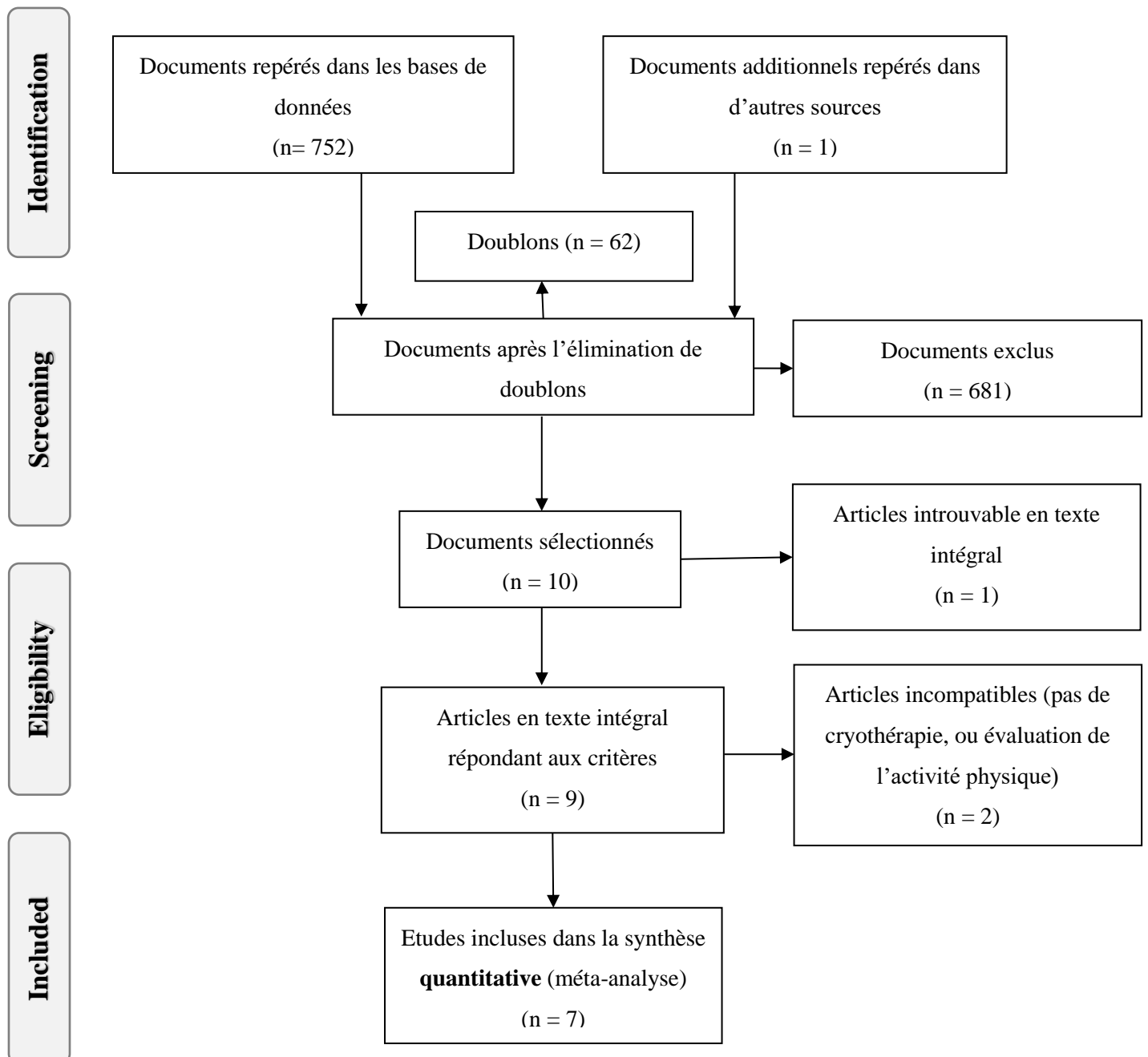
Numéro d'équations	Liste des équations
1	(cryotherapy OR coldtherapy) AND (multiple sclerosis) AND (Asthenia OR fatigue)
2	(cryotherapy OR coldtherapy) AND (multiple sclerosis)
3	(cryothérapie OR "thérapie par le froid") AND "sclérose en plaques" AND (asthénie OR fatigue)
4	cryothérapie AND "sclérose en plaques" AND fatigue
5	Multiple Sclerosis
6	Cryotherapy

Tableau II : Guide des équations posées

Annexe 3 : Diagramme de flux PRISMA (2009)



Traduction française réalisée par la Bibliothèque du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM) (2014).



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Annexe 4 : Evaluation méthodologique des études

Auteur	Nom de l'étude	Down and Black checklist (28 points)	Score PeDro (11 points)
Gonzales 2017	Effects of a Training Program Involving Body Cooling on Physical and Cognitive Capacities and Quality of Life in Multiple Sclerosis Patients A Pilot Study	21	8
Gossmann 2014	No Effect of Cooling on Cognitive Fatigue, Vigilance and Autonomic Functioning in Multiple Sclerosis	17	9
Grahn 2008	Cooling via one hand improves physical performance in heat-sensitive individuals with Multiple Sclerosis	21	7
Miller 2016	Whole-body cryostimulation (cryotherapy) provides benefits for fatigue and functional status in multiple sclerosis patients	15	5
Nilsagard 2006	Evaluation of a single session with cooling garment for persons with multiple sclerosis	27	11
Ozkan 2017	Effect of the cooling suit method applied to individuals with multiple sclerosis on fatigue and activities of daily living	25	8
Schwid et al. 2003	A randomized controlled study of the acute and chronic effects of cooling therapy for MS	24	8

Tableau III : Tableau des scores méthodologique des différentes études.

Aide à l'interprétation des scores:

Score PeDro :

- Score moyen des études en physiothérapie : 5,1
- Qualité méthodologique moyenne : score entre 4 et 6
- Qualité méthodologique bonne à excellente : score supérieur à 6

Score de Down and Black checklist :

- Qualité méthodologique mauvaise : score inférieur à 14
- Qualité méthodologique moyenne : score entre 19 et 20
- Qualité méthodologique bonne : score entre 25 et 26
- Qualité méthodologique excellente : score entre 28 et 29

Annexe 5 : Echelle d'évaluation PeDro (1999) – Version française (2010)

Échelle PEDro – Français

1. les critères d'éligibilité ont été précisés	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	où:
2. les sujets ont été répartis aléatoirement dans les groupes (pour un essai croisé, l'ordre des traitements reçus par les sujets a été attribué aléatoirement)	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	où:
3. la répartition a respecté une assignation secrète	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	où:
4. les groupes étaient similaires au début de l'étude au regard des indicateurs pronostiques les plus importants	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	où:
5. tous les sujets étaient "en aveugle"	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	où:
6. tous les thérapeutes ayant administré le traitement étaient "en aveugle"	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	où:
7. tous les examinateurs étaient "en aveugle" pour au moins un des critères de jugement essentiels	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	où:
8. les mesures, pour au moins un des critères de jugement essentiels, ont été obtenues pour plus de 85% des sujets initialement répartis dans les groupes	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	où:
9. tous les sujets pour lesquels les résultats étaient disponibles ont reçu le traitement ou ont suivi l'intervention contrôle conformément à leur répartition ou, quand cela n'a pas été le cas, les données d'au moins un des critères de jugement essentiels ont été analysées "en intention de traiter"	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	où:
10. les résultats des comparaisons statistiques intergroupes sont indiqués pour au moins un des critères de jugement essentiels	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	où:
11. pour au moins un des critères de jugement essentiels, l'étude indique à la fois l'estimation des effets et l'estimation de leur variabilité	non <input type="checkbox"/>	oui <input type="checkbox"/>	où:

L'échelle PEDro est basée sur la liste Delphi développée par Verhagen et ses collègues au département d'épidémiologie de l'Université de Maastricht (*Verhagen AP et al (1998). The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomised clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. Journal of Clinical Epidemiology, 51(12):1235-41*). Cette liste est basée sur un "consensus d'experts" et non, pour la majeure partie, sur des données empiriques. Deux items supplémentaires à la liste Delphi (critères 8 et 10 de l'échelle PEDro) ont été inclus dans l'échelle PEDro. Si plus de données empiriques apparaissent, il deviendra éventuellement possible de pondérer certains critères de manière à ce que le score de PEDro reflète l'importance de chacun des items.

L'objectif de l'échelle PEDro est d'aider l'utilisateur de la base de données PEDro à rapidement identifier quels sont les essais cliniques réellement ou potentiellement randomisés indexés dans PEDro (c'est-à-dire les essais contrôlés randomisés et les essais cliniques contrôlés, sans précision) qui sont susceptibles d'avoir une bonne validité interne (critères 2 à 9), et peuvent avoir suffisamment d'informations statistiques pour rendre leurs résultats interprétables (critères 10 à 11). Un critère supplémentaire (critère 1) qui est relatif à la validité "externe" (c'est "la généralisabilité" de l'essai ou son "applicabilité") a été retenu dans l'échelle PEDro pour prendre en compte toute la liste Delphi, mais ce critère n'est pas comptabilisé pour calculer le score PEDro cité sur le site Internet de PEDro.

L'échelle PEDro ne doit pas être utilisée pour mesurer la "validité" des conclusions d'une étude. En particulier, nous mettons en garde les utilisateurs de l'échelle PEDro sur le fait que les études qui montrent des effets significatifs du traitement et qui ont un score élevé sur l'échelle PEDro, ne signifie pas nécessairement que le traitement est cliniquement utile. Il faut considérer aussi si la taille de l'effet du traitement est suffisamment grande pour que cela vaille la peine cliniquement d'appliquer le traitement. De même, il faut évaluer si le rapport entre les effets positifs du traitement et ses effets négatifs est favorable. Enfin, la dimension coût/efficacité du traitement est à prendre compte pour effectuer un choix. L'échelle ne devrait pas être utilisée pour comparer la "qualité" des essais réalisés dans différents domaines de la physiothérapie, essentiellement parce qu'il n'est pas possible de satisfaire à tous les items de cette échelle dans certains domaines de la pratique kinésithérapique.

Précisions pour l'utilisation de l'échelle PEDro:

- Tous les critères Les points sont attribués uniquement si le critère est clairement respecté. Si, lors de la lecture de l'étude, on ne retrouve pas le critère explicitement rédigé, le point ne doit pas être attribué à ce critère.
- Critère 1 Ce critère est respecté si l'article décrit la source de recrutement des sujets et une liste de critères utilisée pour déterminer qui était éligible pour participer à l'étude.
- Critère 2 Une étude est considérée avoir utilisé une *répartition aléatoire* si l'article mentionne que la répartition entre les groupes a été faite au hasard. La méthode précise de répartition aléatoire n'a pas lieu d'être détaillée. Des procédures comme pile ou face ou le lancé de dés sont considérées comme des méthodes de répartition aléatoire. Les procédures quasi-aléatoires, telles que la répartition selon le numéro de dossier hospitalier ou la date de naissance, ou le fait de répartir alternativement les sujets dans les groupes, ne remplissent pas le critère.
- Critère 3 Une *assignation secrète* signifie que la personne qui a déterminé si un sujet répondait aux critères d'inclusion de l'étude ne devait pas, lorsque cette décision a été prise, savoir dans quel groupe le sujet serait admis. Un point est attribué pour ce critère, même s'il n'est pas précisé que l'assignation est secrète, lorsque l'article mentionne que la répartition a été réalisée par enveloppes opaques cachetées ou que la répartition a été réalisée par table de tirage au sort en contactant une personne à distance.
- Critère 4 Au minimum, lors d'études concernant des interventions thérapeutiques, l'article doit décrire au moins une mesure de la gravité de l'affection traitée et au moins une mesure (différente) sur l'un des critères de jugement essentiels en début d'étude. L'évaluateur de l'article doit s'assurer que les résultats des groupes n'ont pas de raison de différer de manière cliniquement significative du seul fait des différences observées au début de l'étude sur les variables pronostiques. Ce critère est respecté, même si les données au début de l'étude ne sont présentées que pour les sujets qui ont terminé l'étude.
- Critères 4, 7-11 *Les critères de jugement essentiels* sont ceux dont les résultats fournissent la principale mesure de l'efficacité (ou du manque d'efficacité) du traitement. Dans la plupart des études, plus d'une variable est utilisée pour mesurer les résultats.
- Critères 5-7 Être "*en aveugle*" signifie que la personne en question (sujet, thérapeute ou évaluateur) ne savait pas dans quel groupe le sujet avait été réparti. De plus, les sujets et les thérapeutes sont considérés être "*en aveugle*" uniquement s'il peut être attendu qu'ils ne sont pas à même de faire la distinction entre les traitements appliqués aux différents groupes. Dans les essais dans lesquels les critères de jugement essentiels sont autoévalués par le sujet (ex. échelle visuelle analogique, recueil journalier de la douleur), l'évaluateur est considéré être "*en aveugle*" si le sujet l'est aussi.
- Critère 8 Ce critère est respecté uniquement si l'article mentionne explicitement *à la fois* le nombre de sujets initialement répartis dans les groupes *et* le nombre de sujets auprès de qui les mesures ont été obtenues pour les critères de jugement essentiels. Pour les essais dans lesquels les résultats sont mesurés à plusieurs reprises dans le temps, un critère de jugement essentiel doit avoir été mesuré pour plus de 85% des sujets à l'une de ces reprises.
- Critère 9 Une *analyse en intention de traiter* signifie que, lorsque les sujets n'ont pas reçu le traitement (ou n'ont pas suivi l'intervention contrôle) qui leur avait été attribué, et lorsque leurs résultats sont disponibles, l'analyse est effectuée comme si les sujets avaient reçu le traitement (ou avaient suivi l'intervention contrôle) comme attribué. Ce critère est respecté, même sans mention d'une analyse en intention de traiter si l'article mentionne explicitement que tous les sujets ont reçu le traitement ou ont suivi l'intervention contrôle comme attribué.
- Critère 10 Une comparaison statistique *intergroupe* implique une comparaison statistique d'un groupe par rapport à un autre. Selon le plan expérimental de l'étude, cela peut impliquer la comparaison de deux traitements ou plus, ou la comparaison d'un traitement avec une intervention contrôle. L'analyse peut être une simple comparaison des résultats mesurés après administration des traitements, ou une comparaison du changement dans un groupe au changement dans un autre (quand une analyse factorielle de variance a été utilisée pour analyser les données, ceci est souvent indiqué sous la forme d'une interaction groupe x temps). La comparaison peut prendre la forme d'un test sous hypothèses (qui produit une valeur "p", décrivant la probabilité que les groupes diffèrent uniquement du fait du hasard) ou prendre la forme d'une estimation (par exemple: différence de moyennes ou de médianes, différence entre proportions, nombre nécessaire de sujets à traiter, risque relatif ou rapport de risque instantané dit "hazard ratio") et de son intervalle de confiance.
- Critère 11 Une *estimation de l'effet* est une mesure de la taille de l'effet du traitement. L'effet du traitement peut être décrit soit par une différence entre les groupes, soit par le résultat au sein (de chacun) de tous les groupes. Les *estimations de la variabilité* incluent les écarts-types, les erreurs standards, les intervalles de confiance, les intervalles interquartiles (ou autres quantiles) et les étendues. Les estimations de l'effet et/ou de la variabilité peuvent être fournies sous forme graphique (par exemple, les écarts-types peuvent être représentés sous forme de barres d'erreurs dans une figure) à la condition expresse que le graphique soit clairement légendé (par exemple, qu'il soit explicite que ces barres d'erreurs représentent des écarts-type ou des erreurs-standard). S'il s'agit de résultats classés par catégories, ce critère est considéré respecté si le nombre de sujets de chaque catégorie est précisé pour chacun des groupes.

Annexe 6 : Liste d'évaluation méthodologique de Down et Black modifiée

Appendix 12 (as supplied by the authors): Modified Downs and Black checklist for the assessment of the methodological quality of both randomized and non-randomized studies¹

Item	Criteria	Possible Answers
Reporting		
1	<i>Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?</i>	Yes = 1 No = 0
2	<i>Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section? If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.</i>	Yes = 1 No = 0
3	<i>Are the characteristics of the patients included in the study clearly described? In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.</i>	Yes = 1 No = 0
4	<i>Are the interventions of interest clearly described? Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.</i>	Yes = 1 No = 0
5	<i>Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described? A list of principal confounders is provided.</i>	Yes = 2 Partially = 1 No = 0
6	<i>Are the main findings of the study clearly described? Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).</i>	Yes = 1 No = 0
7	<i>Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes? In non-normally distributed data the interquartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.</i>	Yes = 1 No = 0
8	<i>Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported? This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).</i>	Yes = 1 No = 0
9	<i>Have the characteristics of patients lost to follow-up been described? This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered no where a study does not report the number of patients lost to follow-up.</i>	Yes = 1 No = 0
10	<i>Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than <0.05) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?</i>	Yes = 1 No = 0
External validity		
11	<i>Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited? The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

12	<i>Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited?</i> The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
13	<i>Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive?</i> For the question to be answered yes the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the source population would attend.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
Internal validity - bias		
14	<i>Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received?</i> For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
15	<i>Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?</i>	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
16	<i>If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear?</i> Any analyses that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
17	<i>In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls?</i> Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
18	<i>Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate?</i> The statistical techniques used must be appropriate to the data. For example nonparametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias, the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
19	<i>Was compliance with the intervention/s reliable?</i> Where there was non-compliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
20	<i>Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)?</i> For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that demonstrates the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
Internal validity - confounding (selection bias)		
21	<i>Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population?</i> For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

	concerning the source of patients included in the study.	
22	<i>Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?</i> For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
23	<i>Were study subjects randomized to intervention groups?</i> Studies which state that subjects were randomized should be answered yes except where method of randomization would not ensure random allocation. For example alternate allocation would score no because it is predictable.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
24	<i>Was the randomized intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?</i> All non-randomized studies should be answered no. If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
25	<i>Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?</i> This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not taken into account in the analyses. In non-randomized studies if the effect of the main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
26	<i>Were losses of patients to follow-up taken into account?</i> If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0
Power		
27*	<i>Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%?</i> Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.	Yes = 1 No = 0 Unable to determine = 0

*Item has been modified.

Reference

- Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:377-84.

