



**HAL**  
open science

# Intérêt des thérapies basées sur la musique dans la prise en charge rééducative des symptômes moteurs et non-moteurs des patients atteints de sclérose en plaques : une revue de la littérature

Benoît Emeraux

## ► To cite this version:

Benoît Emeraux. Intérêt des thérapies basées sur la musique dans la prise en charge rééducative des symptômes moteurs et non-moteurs des patients atteints de sclérose en plaques : une revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02320800

**HAL Id: dumas-02320800**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02320800>**

Submitted on 19 Oct 2019

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

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

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Rouen

Année 2019

N°

**THÈSE POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

**EMERAUX Benoît**

Présentée et soutenue publiquement le 4 Octobre 2019

**Intérêt des thérapies basées sur la musique dans la prise en charge rééducative des symptômes moteurs et non-moteurs des patients atteints de sclérose en plaques : une revue de la littérature**

---

Président du Jury : Monsieur le Professeur Éric VÉRIN

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Lucie TAMBOSCO

Membres du jury : Monsieur le Professeur David MALTÊTE, Monsieur le Docteur Bertrand BOURRE, Monsieur le Docteur David WALLON

Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Rouen

Année 2019

N°

**THÈSE POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE**

(Diplôme d'État)

Par

**EMERAUX Benoît**

Présentée et soutenue publiquement le 4 Octobre 2019

**Intérêt des thérapies basées sur la musique dans la prise en charge rééducative des symptômes moteurs et non-moteurs des patients atteints de sclérose en plaques : une revue de la littérature**

---

Président du Jury : Monsieur le Professeur Éric VÉRIN

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Lucie TAMBOSCO

Membres du jury : Monsieur le Professeur David MALTÊTE, Monsieur le Docteur Bertrand BOURRE, Monsieur le Docteur David WALLON

*À la mémoire de Paul FRIOT et Guillaume FRANCHIN*



**ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Benoit VEBER**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie

Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b>	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier <b>HANNEQUIN</b>	HCN	Neurologie
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouhra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HB	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie

M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
<b>MUIR</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pneumologie
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Christian <b>THUILLEZ</b> ( <i>surnombre</i> )	HB	Pharmacologie
Mr Hervé <b>TILLY</b>	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre <b>VANNIER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	HCN	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

## PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Isabelle <b>LEROUX - NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL <b>GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique

Mr Hervé <b>HUE</b>	Biophysique et mathématiques
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Toxicologie
Mme Sabine <b>MENAGER</b>	Chimie organique
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric <b>ZIEGLER</b>	Biochimie

#### **PROFESSEURS ASSOCIES UNIVERSITAIRES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie officinale

#### **PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

#### **ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE**

Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie
Mme Anaïs <b>SOARES</b>	Bactériologie
M. Henri <b>GONDE</b>	Pharmacie

#### **ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Sophie <b>MOHAMED</b>	Chimie Organique
---------------------------	------------------

<b>LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES</b>
---

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>ELOMRI</b>	Pharmacognosie
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mme Isabelle <b>LEROUX-NICOLLET</b>	Physiologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

*Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

# Remerciements

**À Monsieur le Professeur Éric VERIN, Président du Jury**  
**Professeur de Médecine Physique et de Réadaptation**

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse.

Je vous remercie pour votre accompagnement durant ces quatre années d'internat, et de m'avoir donné cette liberté de choix dans la réalisation de mon master 2 à l'étranger, et pour la suite de ma carrière.

Veillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

**À Monsieur le Professeur David MALTÊTE**  
**Professeur de Neurologie**  
**Coordinateur du Centre Expert Parkinson du CHU de Rouen**

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail. Je vous suis profondément reconnaissant pour l'intérêt que vous y avez porté.

Veillez trouver ici, l'expression de ma sincère gratitude.

**À Monsieur le Docteur David WALLON**

**Médecin spécialiste en Neurologie**

**Maître de Conférence des Universités**

Je vous remercie pour l'intérêt que vous avez spontanément porté à mon sujet de thèse, et pour le temps que vous avez consacré à la lecture de ce manuscrit.

Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner ma plus vive reconnaissance.

**À Monsieur le Docteur Bertrand BOURRE**

**Médecin spécialiste en Neurologie**

**Référent Haute-Normandie pour la sclérose en plaques et les pathologies inflammatoires  
du système nerveux central**

Vous me faites l'honneur de votre présence afin de juger mon travail en votre qualité d'expert de la sclérose en plaques.

Veillez trouver ici, l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**À Madame le Docteur Lucie TAMBOSCO**

**Médecin spécialiste en Médecine Physique et de Réadaptation**

Je vous adresse toute ma reconnaissance pour avoir soutenu et encouragé ce sujet de thèse, pour avoir accepté d'en assurer la direction, ainsi que pour votre bienveillance et votre disponibilité durant sa rédaction.

Je vous remercie également pour sa relecture attentive et vos suggestions qui ont guidé son élaboration.

Veillez trouver ici le témoignage de ma très grande gratitude et de ma profonde estime.

# Table des matières

REMERCIEMENTS.....	14
LISTE DES TABLEAUX.....	21
LISTE DES FIGURES .....	22
ABREVIATIONS.....	23
INTRODUCTION.....	24
<b>PARTIE I : LA SCLEROSE EN PLAQUES .....</b>	<b>25</b>
1. <i>Physiopathologie de la SEP</i> .....	25
2. <i>Démarche diagnostique</i> .....	28
2.1. <i>Symptomatologie</i> .....	29
2.2. <i>Évolution</i> .....	32
2.3. <i>Explorations paracliniques</i> .....	36
3. <i>Restrictions d'activités rencontrées au cours de la SEP</i> .....	38
4. <i>Prise en charge médicale et rééducative</i> .....	39
4.1. <i>Traitement médical</i> .....	39
4.2. <i>Prise en charge rééducative</i> .....	44
<b>PARTIE II : LA MUSICOTHERAPIE : RAPPELS HISTORIQUES, CONCEPTS, VOIES ANATOMIQUES DE L'AUDITION, QUESTION DE RECHERCHE.....</b>	<b>48</b>
1. <i>Soigner par la musique : rappels historiques</i> .....	48
2. <i>Principes et définitions des différentes techniques de musicothérapie</i> .....	50
3. <i>L'audition</i> .....	53
3.1. <i>Les ondes acoustiques</i> .....	53
3.2. <i>Anatomie de l'appareil auditif humain</i> .....	54
4. <i>Couplage auditivo-moteur cortical</i> .....	59
5. <i>Problématique et question de recherche</i> .....	62
<b>PARTIE III : INTERET DES THERAPIES BASEES SUR LA MUSIQUE DANS LA PRISE EN CHARGE REEDUCATIVE DES SYMPTOMES MOTEURS ET NON-MOTEURS DES PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE EN PLAQUES : UNE REVUE DE LA LITTERATURE .....</b>	<b>64</b>
1. <i>Matériel et méthode</i> .....	64
1.1. <i>Stratégie de recherche</i> .....	64
1.2. <i>Critères d'inclusion et d'exclusion</i> .....	65
1.3. <i>Qualité des études</i> .....	66
1.4. <i>Extraction des données</i> .....	67
2. <i>Résultats</i> .....	67
2.1. <i>Qualités méthodologiques des études</i> .....	69
2.2. <i>Effets de la musicothérapie sur les symptômes moteurs</i> .....	75
2.2.1. <i>Effets sur la motricité et la dextérité au membre supérieur</i> .....	75
2.2.2. <i>Effets sur la force des muscles respiratoires</i> .....	75
2.2.3. <i>Effets sur les paramètres de marche, la motricité des membres inférieurs et l'équilibre</i> .....	76
2.3. <i>Effets de la musicothérapie sur les symptômes non-moteurs</i> .....	79
2.3.1. <i>Effets sur la thymie, la fatigue, la douleur et la qualité de vie</i> .....	80
2.3.2. <i>Effets sur la cognition et la plasticité cérébrale</i> .....	81
3. <i>Discussion</i> .....	83
3.1. <i>Forces et limites</i> .....	83
3.2. <i>Hypothèses physiopathologiques</i> .....	85
3.3. <i>Perspectives</i> .....	94
4. <i>Conclusion</i> .....	96
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>97</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>107</b>
<b><i>TABLEAU 4 : Caractéristiques des groupes, détails des protocoles, méthodologies statistiques.</i></b> .....	<b>108</b>
<b><i>TABLEAU 5 : Détails des résultats obtenus à l'échelle PEDro.</i></b> .....	<b>111</b>
<b><i>TABLEAU 6A : Détails des résultats obtenus à l'échelle MDBS.</i></b> .....	<b>112</b>

<i>TABLEAU 6B : Résultats obtenus aux sous-catégories de l'échelle MDBS.....</i>	<i>113</i>
<i>ANNEXE I : Licence Elsevier Publishing Group .....</i>	<i>114</i>
<i>ANNEXE II : Licence Nature Publishing Group.....</i>	<i>115</i>
<i>ANNEXE III : Modified Sackett Scale.....</i>	<i>116</i>
<i>ANNEXE IV : PEDro checklist.....</i>	<i>117</i>
<i>ANNEXE V : Modified Downs and Black checklist.....</i>	<i>119</i>
<i>ANNEXE VI : Expanded Disability Status Scale (EDSS).....</i>	<i>122</i>
<i>ANNEXE VII : Glossaire.....</i>	<i>123</i>
<b>ERRATUM.....</b>	<b>125</b>
<b>SERMENT D'HIPPOCRATE .....</b>	<b>127</b>
<b>RESUME.....</b>	<b>128</b>

# Liste des tableaux

**Tableau 1** : Résultats de recherche.

**Tableau 2** : Impact Factor des journaux et qualités des études selon les échelles Modified Downs and Black Scale, Modified PEDro Scale, Modified Sackett Scale.

**Tableau 3** : Caractéristiques générales des études et résultats principaux.

**Tableau 4** : Caractéristiques des groupes, détails des protocoles, méthodologies statistiques.

**Tableau 5** : Détails des résultats obtenus à l'échelle PEDro.

**Tableau 6A** : Détails des résultats obtenus à l'échelle MDBS.

**Tableau 6B** : Résultats obtenus aux sous-catégories de l'échelle MDBS.

# Liste des figures

**Figure 1 :** Critères de Mac Donald révisés (2017).

**Figure 2 :** Classification internationale des modes évolutifs de la SEP de Lublin FD. et Reingold SC. 1996.

**Figure 3 :** Phénotypes de SEP-RR selon les nomenclatures de 1996 et 2013.

**Figure 4 :** Phénotypes de SEP progressives selon les nomenclatures de 1996 et 2013.

**Figure 5 :** Algorithme de la stratégie thérapeutique dans la SEP.

**Figure 6 :** Axe de rééducation pour les patients atteints de SEP dont le score EDSS est situé entre 1 et 6.

**Figure 7 :** Exercices de PIMT visant la rééducation de l'équilibre et de la station debout.

**Figure 8 :** Exercices de type MUTISM dans la rééducation de l'aphasie non-fluente.

**Figure 9 :** L'oreille humaine.

**Figures 10A et 10B :** A) Section transversale de cochlée ; B) Section transversale de l'organe de Corti.

**Figure 11 :** Schéma des principales voies auditives.

**Figure 12 :** interactions auditivo-motrices durant une performance musicale.

**Figure 13 :** Réseau neuronal impliqué dans le couplage auditivo-moteur cortical.

**Figure 14 :** Diagramme de flux (PRISMA).

**Figure 15 :** Le modèle de la mémoire de travail de Baddeley.

# Abréviations

AF : Anisotropie Fractionnelle	RAS : Rhythmic Auditory Stimulation
ALD : Affection de Longue Durée	RAVLT: Rey's Auditory-Verbal Learning Test
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	SAR : Stimulations Auditives Rythmiques
ANSM : Agence Nationale pour la Sécurité du Médicament	SB : Substance Blanche
AQM : Analyse Quantifiée de la Marche	SEP : Sclérose En Plaque
AVC : Accident Vasculaire Cérébral	SEP-RR : Récurrente-Rémittente
AVQ : Activités de la Vie Quotidienne	SEP-SP : Secondairement-Progressive
BHE : Barrière Hémato-Encéphalique	SEP-PP : Progressive-Primaire
CAE : Conduit Auditif Externe	T10M : Test de Marche de 10 mètres
CCE : Cellules Ciliées Externes	TBPM : Thérapies Basées sur la Pratique Musicale
CCI : Cellules Ciliées Internes	TIM : Thérapies à Intonation Mélodique
CMV : Cytomégalovirus	TIMP : Therapeutical Instrumental Music Performance
EBV : Epstein-Barr Virus	PIMT : Pratique Instrumentale Musicale Thérapeutiqu
EEG : Électro-Encéphalogramme	
EMM : Entraînement Mnémotechnique Musical	
EROM : Exercices Respiratoires et Oro-Moteurs	
HAS : Haute Autorité de Santé	
Hz : Hertz	
IFN $\beta$ : Interféron Beta	
IM : Imagerie Mentale	
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique	
LCR : Liquide Céphalo-Rachidien	
LEMP : Leuco-Encéphalopathie Multifocale progressive.	
MA : Maladie d'Alzheimer	
MIT : Melodic Intonation Therapy	
MMT : Musical Mnemonichs Training	
MPI : Maladie de Parkinson Idiopathique	
MPR : Médecine Physique et de Réadaptation	
MT : Musicothérapie	
MTN : Musicothérapie Neurologique	
NFCL : Neurofilaments à Chaînes Légères	
NHPT : Nine Hole Peg Test	
NORB : Névrite Optique Rétro-Bulbaire	
OMREX : Oral Motor and Respiratory Exercises	
OMS : Organisation Mondiale de la Santé	
QDV : Qualité De Vie	

# Introduction

En France, la sclérose en plaques (SEP) constitue la première cause non traumatique de handicap sévère acquis du sujet jeune (1), avec un âge moyen de 30 ans lors du diagnostic de la maladie (2). La prévalence actuelle de la maladie est estimée entre 4 et 6 cas pour 100 000 habitants, et affecte selon les dernières estimations entre 70 000 et 90 000 personnes avec une prépondérance féminine (sex ratio de 1,7/1) et près de 2 500 nouveaux cas diagnostiqués chaque année sur le territoire national (3).

Dans le monde, les statistiques sont tout autant alarmantes avec une augmentation du nombre de cas, passé de 2,1 millions en 2008 à 2,3 millions en 2013 (2), faisant de la SEP un enjeu de santé publique majeur à l'échelle nationale et mondiale.

Malgré l'amélioration du délai diagnostique de la SEP grâce à la révision des critères de Mac Donald, les progrès des examens complémentaires ainsi que le développement de nouveaux traitements immunomodulateurs, la SEP demeure une maladie incurable. La rééducation tient donc une place centrale dans la prise en charge de la maladie, et le rôle pivot de la Médecine Physique et de Réadaptation (MPR) est à ce titre rappelé dans le *Guide médecin sur la sclérose en plaques* (1) émis par la Haute Autorité de Santé (HAS).

La nécessité de trouver des techniques de rééducation ludiques, peu contraignantes, et facilement disponibles dès les premiers stades de la maladie apparaît comme une priorité afin d'obtenir l'adhésion du patient à son projet de soin.

La musicothérapie émerge actuellement dans la prise en charge rééducative des patients atteints de démence, ou de maladies neurodégénératives (MND) telles que la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer (4). Les résultats fonctionnels obtenus grâce à son utilisation dans ces indications semblent indiquer que la musicothérapie serait une approche intéressante dans la prise en charge rééducative des patients atteints de SEP. Jusqu'à présent, elle n'a été que peu étudiée dans cette indication.

# Partie I : La Sclérose en Plaques

## 1. Physiopathologie de la SEP

Les experts s'accordent concernant le caractère multifactoriel des facteurs de risque de développer une SEP (5). La SEP est aujourd'hui considérée comme une maladie complexe, se développant après exposition à des facteurs environnementaux chez des sujets génétiquement prédisposés.

La SEP est une maladie mixte, à la fois inflammatoire et dégénérative, de l'adulte jeune. Elle affecte le système nerveux central (SNC) et est responsable de lésions démyélinisantes principalement situées au sein de la substance blanche, mais également dans le cortex, et dans la substance grise profonde (NGC) (5) qui peuvent être détectées à des stades précoces de la maladie (6). La SEP épargne en revanche la myéline des nerfs périphériques.

L'activation de cellules auto-réactives lymphocytaires par des facteurs externes (environnementaux, viraux, immunologiques etc.) semble être un phénomène central de la maladie capable de rompre la barrière hémato-encéphalique (BHE). Les lymphocytes auto-activés gagneraient alors le SNC et initieraient une cascade pathogénique responsable d'une véritable « agression immunitaire » (7) dirigée contre le complexe oligodendrocyte-myéline-axone. La cible immunitaire serait une protéine myélinique ou axonale basique, mais qui n'est actuellement pas identifiée de manière formelle.

Cette agression immunitaire entraîne l'apparition des « plaques » telles que décrites historiquement par Charcot (8), et correspondant aux lésions de démyélinisation et aux plages de glioses séquellaires. L'altération de la gaine de myéline a pour conséquence une diminution de la vitesse de conduction de l'influx nerveux axonal, se traduisant cliniquement par des symptômes hétérogènes d'ordres moteurs, sensitifs, sensoriels ou psychiques.

La population de lymphocytes dérégulés correspond principalement aux lymphocytes T à prédominance CD8+, et dans une moindre mesure aux lymphocytes B et à des cellules plasmiques (9–11). Cet afflux lymphocytaires composite serait responsable d'un déséquilibre de synthèse entre cytokines pro-inflammatoires (interféron gamma, interleukine 2) produites par les lymphocytes T1, et cytokines anti-inflammatoires (interféron bêta, interleukines 4, 5, 10 et 13) produites par les lymphocytes T2 (7).

Il est classiquement décrit une dissémination spatiale et temporelles de ces lésions liées à l'histoire naturelle de la maladie qui évolue par poussées dans les formes récurrente-rémittente, progressive-récurrente et secondairement progressive. Ces poussées ne sont pas présentes dans la forme progressive-primaire. Les lésions se disséminent progressivement dans l'espace à chaque poussée, préférentiellement la région péri-ventriculaire, le tronc cérébral et la moëlle épinière. On parle également de dissémination temporelle en raison de lésions d'âges différents dans le SNC se traduisant par un réhaussement au gadolinium des lésions actives témoignant la rupture de la BHE.

Il est généralement admis que les sujets atteints de SEP présentent des facteurs de susceptibilité génétiques constituant un substrat favorable au développement de la maladie lorsque s'y adjoignent des facteurs environnementaux ou immunologiques.

### **Facteurs génétiques :**

L'existence de multiples cas de SEP au sein d'une même famille, ainsi que la prévalence plus élevée de SEP dans certains groupes ethniques a incité plusieurs équipes à envisager une étiologie génétique de la SEP.

Des études génomiques de grande ampleur concernant les patients atteints de SEP ont récemment permis d'identifier des gènes de susceptibilité codant pour des antigènes du groupe HLA. On retrouve parmi eux HLA-DRB1\*1501 qui est associé à un risque relatif 3 fois plus élevé de développer une SEP que dans la population générale. A contrario, l'allèle HLA-A\*02 confèrerait aux individus le possédant un risque relatif réduit de développer une SEP au cours de leur existence (12).

Une revue de la littérature menée par Baranzini et collaborateurs en 2017 recensait plus de 200 variants alléliques extérieurs au complexe majeur d'histocompatibilité comme potentiels facteurs de prédisposition au développement de la SEP. Cet ensemble hétérogène d'allèles ne serait responsable que de 20 à 30% des facteurs de susceptibilité de la SEP, suggérant l'implication de phénomènes d'épistasie (interaction gène-gène avec restriction d'expression génique) voire de facteurs épigénétiques liés au mode de vie et à l'environnement (13).

### **Régime alimentaire et mode de vie :**

Plusieurs études *in vitro* pointent le rôle du régime alimentaire comme risque relatif de développer une SEP. Dans le modèle animal de l'encéphalomyélite auto-immune (modèle murin de SEP), un régime riche en sel était lié à un état pro-inflammatoire plus élevé de la maladie que dans le groupe contrôle (14). Néanmoins Nourbakhsh et collaborateurs (5) soulignent que cette observation n'a pas pu être confirmée chez l'Homme en raison de résultats contradictoires dans plusieurs études clinico-radiologiques (seule une étude obtenait des résultats concordants le modèle murin (15)). A contrario, certains aliments ou régime alimentaire pourraient protéger du développement de la SEP. Hedström et collaborateurs avancent un possible effet protecteur de la consommation de café (16) voire même de l'alcool (17) vis-à-vis du développement de la SEP. Ces résultats sont à nuancer en raison de facteurs de confusion qui n'ont pas été pris en compte telles que les comorbidités.

Le mode de vie est également concerné puisque Hedström et collaborateurs (18) avancent un possible sur-risque lié au travail posté. Ils suggèrent que la perturbation de la synthèse en mélatonine serait un facteur de risque de développer SEP chez des sujets génétiquement prédisposés. D'autres facteurs de risque modifiables seraient pourvoyeurs de SEP, tels que l'obésité au cours de l'adolescence et chez les adultes jeunes (19), ainsi que le tabagisme actif (20).

### **Facteurs géographiques :**

La prévalence de la SEP est plus élevée dans les zones géographiques tempérées et la distribution géographique de la maladie suit classiquement un gradient "Nord-Sud". Les zones géographiques proches de l'équateur présentent comparativement moins de cas de SEP que les zones géographiques à latitude plus élevée (21).

Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse du niveau d'ensoleillement relatif des zones à forte incidence et prévalence de SEP, et de l'implication du déficit en vitamine D dont la synthèse dépend de l'exposition au rayonnement ultraviolet (UV). Il semble exister une corrélation négative entre le niveau de rayonnement UV, les taux sériques en vitamine D, et la prévalence de la SEP dans ces populations, mais l'implication formelle du déficit en vitamine D n'est actuellement pas démontrée, ni son mécanisme physiopathologique (22).

Il est suggéré que les effets protecteurs des rayonnements UV soit liés à leur action directe sur les lymphocytes T régulateurs et sur les cellules dendritiques présentatrices d'antigène, ainsi qu'à

leur action indirecte médiée par la vitamine D (23,24). Le taux relatif de rayonnement UV et le taux plasmatique de vitamine D seraient donc des facteurs de risque indépendants de la démyélinisation de la substance blanche (SB) dans la SEP.

### **Facteur immunologique :**

Le virus Epstein-Barr (EBV) constitue l'un des facteurs de risque immunologiques les plus décrits dans la littérature. Ce risque est supérieur dans la population adulte que chez les enfants, et le risque relatif de développer une SEP est deux fois élevé chez les patients adultes ayant présenté une mononucléose infectieuse que dans la population générale (25). Il est également suggéré que le cytomegalovirus (CMV) pourrait protéger contre la SEP dans la population pédiatrique, mais ce lien n'est pas établi clairement (26).

Dans un « point de vue » paru en 2010 dans *Annals of Neurology*, Brahic (27) nuance à juste titre ces différentes études et souligne le schisme existant entre corrélation statistique et causalité physiopathologique.

## **2. Démarche diagnostique**

La SEP est une maladie de présentation clinique polymorphe en raison de la distribution imprédictible de ses lésions et des particularités de son mode évolutif. Elle évolue classiquement par poussées successives (dissémination temporelle) dont la topographie anatomique peut différer d'une poussée à l'autre (dissémination spatiale). Les déficits moteurs et sensitifs qu'elles engendrent ne régressent pas systématiquement et aboutissent à la constitution progressive d'un handicap neuro-sensoriel (28).

Le diagnostic de la SEP est fondé sur la présence d'un faisceau d'arguments chez les patients ayant présentés un syndrome clinique isolé (SCI). Le SCI peut correspondre soit à une atteinte monofocale (myélites partielles, NORB, atteintes du tronc cérébral), soit à une atteinte multifocale du SNC. Alors que certains SCI peuvent demeurer isolés, n'inaugurant donc pas une SEP, d'autres SCI peuvent être suivis de nouveaux épisodes cliniques.

Le diagnostic formel de SEP ne pourra être retenu qu'après affirmation de la dissémination spatiale et temporelle selon les critères cliniques de Poser et al. (29), et/ou par IRM du système nerveux central selon les critères de Barkhof (30) et Tintoré (31). Ces critères sont intégrés aux

critères internationaux de Mac Donald, révisés en 2017 (32) par un panel d'expert, et qui constituent la référence du diagnostic de la SEP (Figure 2).

Number of lesions with objective clinical evidence		Additional data needed for a diagnosis of multiple sclerosis
≥2 clinical attacks	≥2	None*
≥2 clinical attacks	1 (as well as clear-cut historical evidence of a previous attack involving a lesion in a distinct anatomical location†)	None*
≥2 clinical attacks	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡
1 clinical attack	≥2	Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶
1 clinical attack	1	Dissemination in space demonstrated by an additional clinical attack implicating a different CNS site or by MRI‡ AND Dissemination in time demonstrated by an additional clinical attack or by MRI§ OR demonstration of CSF-specific oligoclonal bands¶

If the 2017 McDonald Criteria are fulfilled and there is no better explanation for the clinical presentation, the diagnosis is multiple sclerosis. If multiple sclerosis is suspected by virtue of a clinically isolated syndrome but the 2017 McDonald Criteria are not completely met, the diagnosis is possible multiple sclerosis. If another diagnosis arises during the evaluation that better explains the clinical presentation, the diagnosis is not multiple sclerosis. An attack is defined in panel 1. \*No additional tests are required to demonstrate dissemination in space and time. However, unless MRI is not possible, brain MRI should be obtained in all patients in whom the diagnosis of multiple sclerosis is being considered. In addition, spinal cord MRI or CSF examination should be considered in patients with insufficient clinical and MRI evidence supporting multiple sclerosis, with a presentation other than a typical clinically isolated syndrome, or with atypical features. If imaging or other tests (eg, CSF) are undertaken and are negative, caution needs to be taken before making a diagnosis of multiple sclerosis, and alternative diagnoses should be considered. †Clinical diagnosis based on objective clinical findings for two attacks is most secure. Reasonable historical evidence for one past attack, in the absence of documented objective neurological findings, can include historical events with symptoms and evolution characteristic for a previous inflammatory demyelinating attack; at least one attack, however, must be supported by objective findings. In the absence of residual objective evidence, caution is needed. ‡The MRI criteria for dissemination in space are described in panel 5. §The MRI criteria for dissemination in time are described in panel 5. ¶The presence of CSF-specific oligoclonal bands does not demonstrate dissemination in time per se but can substitute for the requirement for demonstration of this measure.

**Table: The 2017 McDonald criteria for diagnosis of multiple sclerosis in patients with an attack at onset**

**Figure 1 :** Critères de Mac Donald révisés (2017).

*Extrait de Thompson et al, 2017, Lancet Neurology ; Reproduit et traduit avec la permission de Elsevier Publishing Group (Annexe I).*

## 2.1. Symptomatologie

### Altération de la motricité

La symptomatologie motrice de la SEP est dominée par les atteintes de la voie pyramidale, associant un déficit de la commande motrice volontaire selon une distribution uni ou bilatérale, parfois hémicorporelle voire paraparétique (7). L'atteinte pyramidale se traduit également par une hypertonie spastique avec une hyper-réflexie ostéo-tendineuse et une perte de sélectivité du mouvement se traduisant par des syncinésies.

La localisation médullaire d'une lésion démyélinisante se traduit cliniquement par un syndrome médullaire à type de paraparésie, bien que d'exceptionnels cas de paraplégie flasque aient été décrits par Jeffery et collaborateurs (33) lorsque les lésions entraînent une myélite aiguë transverse.

L'évolution et la multiplication progressives de ces lésions peut mener, à terme, à l'apparition de troubles de la marche, à une altération des dextérités grossière et fine aux membres supérieurs.

Ces symptômes seront à leur tour responsables d'une restriction de mobilité du patient et pourront aboutir à l'apparition de rétractions musculo-tendineuses et capsulaires (7).

Bien que les atteintes cérébelleuses n'entraînent pas de déficit moteur direct, elles participent à la perturbation de la commande motrice volontaire via la dysmétrie, le tremblement d'action, ou l'ataxie cérébelleuse avec trouble de l'équilibre qu'elles engendrent. La dysarthrie et la parole scandée participent quant à elles à une altération des capacités de communication et la qualité de vie des patients (28).

### **Altération de la sensibilité**

Les troubles sensitifs peuvent être dus à des zones de démyélinisation situées en tout point des voies de la sensibilité divisées en deux grandes entités : les voies lemniscales et extra-lemniscales.

**Les voies lemniscales** de la sensibilité circulent dans les cordons postérieurs de la moelle épinière et sont organisées en faisceaux. Ces faisceaux réceptionnent et transportent la sensibilité tactile épicrotique, la sensibilité proprioceptive consciente, la baresthésie (sensibilité à la pression) et la pallesthésie (sensibilité vibratoire) (34). Toute lésion démyélinisante entraînera une atteinte du mode sensitif concerné. Les symptômes les plus fréquemment rapportés au stade initial de la maladie (35) concernent les paresthésies à type de fourmillements, de striction, de peau cartonnée. L'atteinte des cordons postérieurs au niveau cervical peut se traduire par le signe de Lhermitte, correspondant à une décharge électrique parcourant le rachis et les membres à la suite d'une flexion de nuque (7).

**Une atteinte des voies extra-lemniscales de la sensibilité**, composées des faisceaux spino-thalamiques ventral et dorsal (34), provoquera des paresthésies thermiques à type de brûlure (sensation de chaleur ou de froid) (7).

### **Fatigue chronique**

La fatigue chronique est un symptôme extrêmement fréquent qui appartient classiquement à la phase d'état de la maladie, mais qui peut se rencontrer parfois tôt dans l'histoire clinique des patients. Elle concerne toutes les formes cliniques de SEP (récurrente-rémittente, secondairement progressive, progressive primaire, progressive-récurrente) et participe activement à la dégradation de la qualité de vie des patients.

On estime qu'elle concerne environ 80% des patients atteints de SEP (36) et la cohorte NARCOMS, réalisée en 2006 sur les réponses de 9205 patients atteints de SEP nord-américains (37), rapportait une prévalence de 74% de fatigue sévère.

### **Troubles visuels**

Ils sont principalement représentés par la névrite optique rétro-bulbaire (NORB) qui peut être un mode de révélation, parfois longtemps isolé, de la SEP. La NORB est causée par l'apparition d'une plaque de démyélinisation dans le nerf optique et se caractérise par une altération rapide de l'acuité visuelle en quelques heures ou jours à type de scotome, accompagnée de douleurs orbitaires majorées par les mouvements du globe oculaire, d'une dyschromatopsie rouge/vert inconstante. Le fond d'œil est le siège d'un œdème papillaire dans 10% des cas, et la papille présente une décoloration caractéristique lors du contrôle après plusieurs semaines. Seuls 80 % des patients récupèrent leur acuité visuelle antérieure complète 6 mois après une NORB.

D'autres atteintes du SNC sont possibles, notamment la démyélinisation du chiasma optique ou des voies optiques rétro-chiasmatiques, mais sont beaucoup plus rares. Ces atteintes sont alors responsables de scotomes bilatéraux voire d'une (exceptionnelle) hémianopsie latérale homonyme.

### **Atteintes du tronc cérébral**

La sémiologie des atteintes du tronc cérébral est très diverse en raison du « carrefour nerveux » qu'il représente, le tronc cérébral abritant les noyaux des nerfs crâniens à l'exception des nerfs olfactif (I) et optique (II) (38)

La localisation des lésions de démyélinisation peut être responsable d'une atteinte isolée d'un nerf crânien et peut se traduire par une atteinte des nerfs moteurs : paralysie faciale centrale ou périphérique et myokymies faciales par atteinte du VII, paralysie oculo-motrice (III, IV, VI), trouble de déglutition (atteinte du IX glosso-pharyngien), dysphonie (atteinte récurrentielle X) (7).

L'ophtalmoplégie internucléaire en est une forme particulière de paralysie oculo-motrice qui résulte de l'interruption de la bandelette longitudinale postérieure, qui est un faisceau indispensable à la conjugaison des mouvements oculaires. Une lésion de démyélinisation à son niveau entraîne un déficit dans la réalisation des mouvements des deux yeux dans la même direction (mouvement de version), qui se traduit cliniquement par un nystagmus en abduction d'un œil du côté sain, tandis que l'œil controlatéral ne peut dépasser la ligne médiane (7).

Des atteintes sensitives sont également fréquentes et dominées par les névralgies faciales dans le territoire du nerf trijumeau (V).

### **Troubles sphinctériens et sexuels**

La localisation médullaire sacrée des plaques de démyélinisation peut être responsable de troubles vésico-sphinctériens, associant hyperactivité vésicale responsable d'impériosités mictionnelles, pollakiurie, hypertonie sphinctérienne responsable d'une dysurie. Les troubles de l'érection sont également au premier plan et dégradent sévèrement la qualité de vie des hommes atteints de SEP (7).

### **Troubles cognitifs et thymiques**

Selon De Morand et collaborateurs (39) , les troubles cognitifs rencontrés au cours de la SEP peuvent entraîner une perturbation de la mémoire de travail, altérer les capacités de conceptualisation, des capacités attentionnelles et des fonctions exécutives. Ces troubles neuropsychologiques sont parfois rencontrés de manière précoce dans l'évolution naturelle de la maladie et concernent 40 à 70% des patients atteints de SEP.

Des altérations thymiques sont également décrites (7), le patient atteint de SEP présentant fréquemment des manifestations anxieuses, des épisodes dépressifs, voire d'authentique trouble bipolaire au cours de l'évolution de la maladie. Certaines atteintes cognitives peuvent se traduire par une affectivité paradoxale associant une tonalité euphorique de l'humeur discordant avec la gravité des symptômes sensitivo-moteurs.

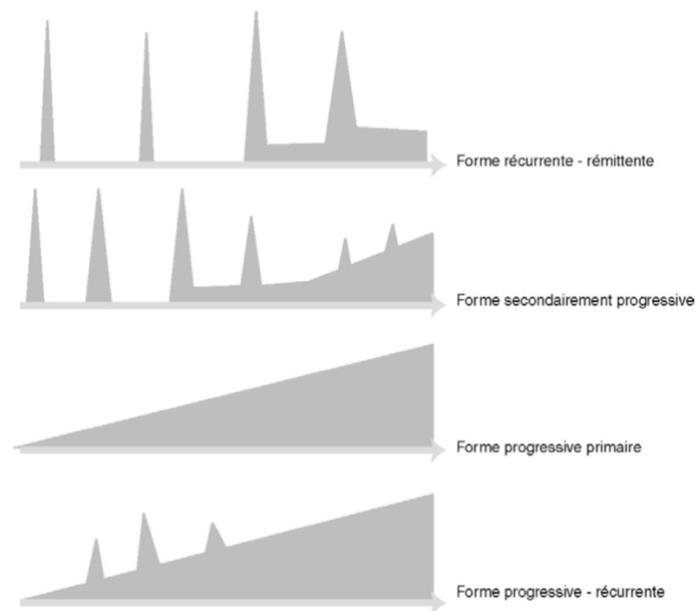
## **2.2. Évolution**

La poussée est l'événement structurant les modes évolutifs de la SEP. Il s'agit d'un événement neurologique d'une durée supérieure à 24 heures au cours duquel de nouveaux symptômes apparaissent chez un patient réputé stable au cours de 30 derniers jours, et en l'absence de fièvre ou d'infection intercurrente. En 1996 Lublin et Reingold (40) ont défini 3 grands types de modes évolutifs de la SEP (Figure 2) autour des notions de poussée et de rémission :

- **La forme récurrente-rémittente (SEP-RR)** représente 85% des modes d'évolution initiaux de la maladie. Elle évolue par poussées régressant totalement et dont la survenue est séparée d'un intervalle libre au cours duquel la SEP est stable. Ce mode évolutif concerne les patients entrés dans la maladie vers l'âge de 30 ans.

- Les formes progressives représentent 15% des modes évolutifs de la SEP. Elles sont divisées en 2 grands types :
  - **La forme secondaire progressive (SEP-SP)** correspond à l'évolution naturelle de la SEP-RR après une durée moyenne de 15 à 20 ans. Les poussées finissent par entraîner des séquelles successives qui s'additionnent à chaque nouvel événement neurologique.
  - **La forme progressive primaire (SEP-PP)** est une forme très invalidante de la maladie qui concerne 15% des diagnostics initiaux. Cette forme de SEP a la particularité de concerner des patients plus âgés dans les formes SEP-RR et d'évoluer habituellement sans poussées, avec une aggravation régulière des symptômes. Elle est dominée par l'atteinte de la motricité sur le mode d'une quadriparésie spastique, d'un syndrome cérébelleux ou d'une hémiparésie.

Certains patients atteints de forme SEP-PP présentent néanmoins des poussées évolutives dans une « ambiance » de dégradation progressive, définissant un **mode progressif récurrent (SEP-PR)**.



**Figure 2 :** Classification internationale des modes évolutifs de la SEP de Lublin FD. et Reingold SC. 1996 (40).

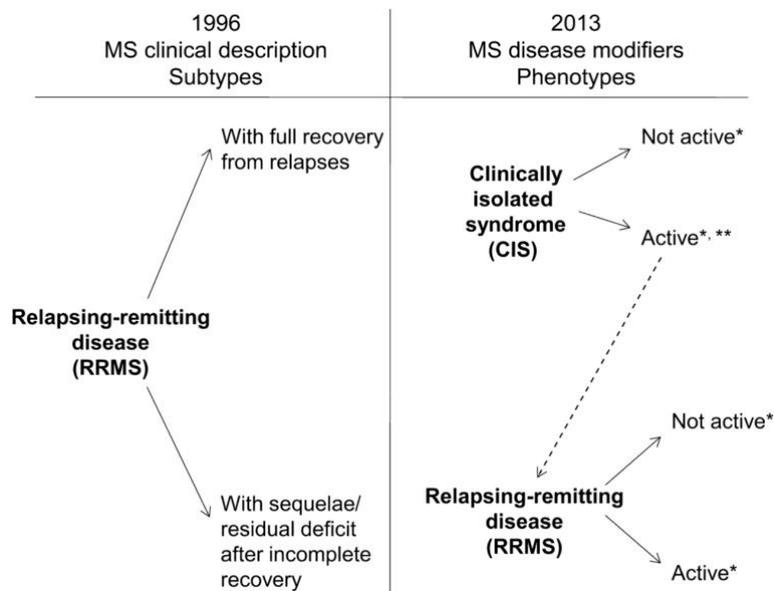
*Extrait de Cambier et al., « Neurologie » (2012) (7).*

Cette classification a été révisée en 2014 par Lublin et al. (41) et le syndrome clinique isolé (SCI) est désormais considéré comme la première manifestation clinique d'une maladie inflammatoire du SNC pouvant correspondre à une SEP, mais dont le diagnostic ne peut être affirmé en raison de l'absence de preuve formelle de sa dissémination temporelle.

Les phénotypes historiques de la SEP (-RR, -SP, -PP) demeurent d'actualité, mais Lublin et al. y adjoignent les notions d'*activité* et de *progression* de la maladie pouvant influencer les décisions thérapeutiques et impacter le pronostic :

- **L'activité clinique de la maladie** est déterminée par la survenue de poussées et/ou présence d'une activité IRM (lésions T1 ou T2 prenant le contraste, nouvelles lésions ou évolution de lésions hyper-T2 connues). Lorsque l'activité ne peut pas être évaluée Lublin et al. suggèrent de la qualifier d'*indéterminée*. Ainsi lorsqu'un SCI qualifié d'actif rencontre les critères de dissémination spatiale et temporelle de la SEP, le diagnostic porté devient celui d'une SEP-RR (Figure 3).

La notion de SEP-PR (progressive récurrente) disparaît également avec l'introduction de la notion d'activité. Un patient atteint d'une SEP-PP marquée par la survenue d'une poussée (correspondant à une SEP-PR de l'ancienne nomenclature) est désormais qualifiée de SEP-PP *active*.

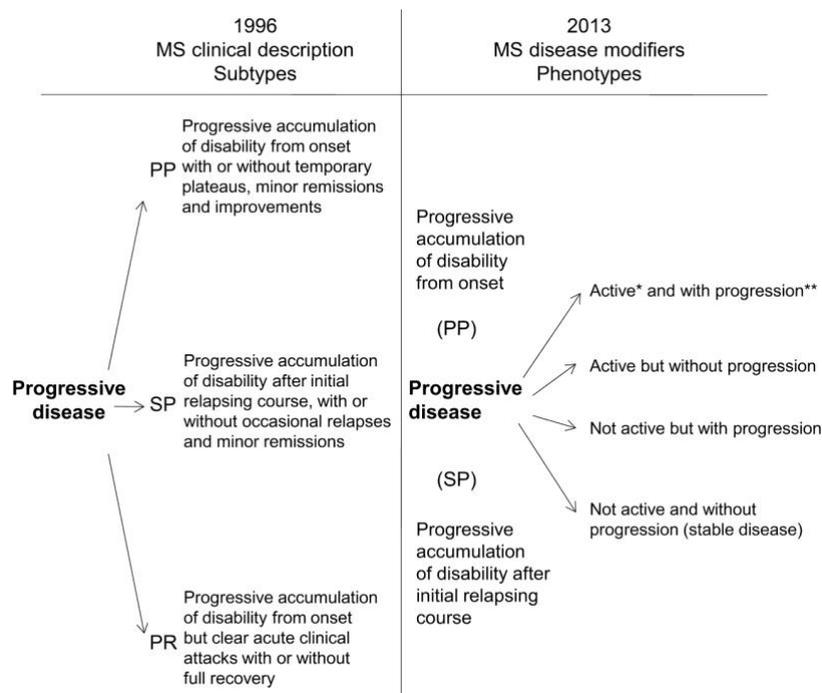


**Figure 3** : Phénotypes de SEP-RR selon les nomenclatures de 1996 et 2013.

*Extrait de Lublin FD et al. Neurology 2014;83:278-286*

- **La progression de la maladie** doit être déterminée annuellement au vu de l'histoire clinique du patient (progression des déficiences au décours de poussées, se traduisant par une majoration du score EDSS) et/ou de la présence d'une activité IRM (lésions T1 ou T2 prenant le contraste, nouvelles lésions ou évolution de lésions T2 connues). Lorsque la progression ne peut être évaluée, les auteurs suggèrent de la qualifier d'*indéterminée*. Les auteurs admettent que la définition clinique de la progression de la maladie demeure à préciser davantage.

Un patient présentant une SEP-PP qui n'aurait pas progressée au cours de l'année précédente est ainsi qualifiée de SEP-PP *non-progressive*. De même, un patient présentant une SEP-SP dont le statut EDSS s'est dégradé progressivement au cours de l'année précédente et dont l'IRM retrouve des lésions rehaussées par le gadolinium est qualifiée de SEP-SP *active et progressive* (Figure 4).



**Figure 4 :** Phénotypes des SEP progressives selon les nomenclatures de 1996 et 2013.

*Extrait de Lublin FD et al. Neurology 2014;83:278-286*

## 2.3. Explorations paracliniques

### L'imagerie par résonance magnétique

La place de l'IRM cérébrale est fondamentale dans le diagnostic de la SEP car elle est le seul examen complémentaire pouvant affirmer la dissémination spatiale et temporelle lorsque ses résultats sont confrontés à l'histoire clinique du patient. Par ailleurs, aucune des lésions observées en IRM n'est spécifique de la SEP et le clinicien doit être prudent devant la découverte d'images anormales.

Les foyers de démyélinisation y sont visibles en pondération T2 et en séquence FLAIR (inversion du signal du LCR), et apparaissent sous forme d'hypersignaux ovoïdes de plus de 3 mm, distribués dans la substance blanche périventriculaire (7,35).

Les lésions peuvent également être visibles en hyposignal T1 (lésions ovoïdes noires) correspondant à l'existence de lésions axonales. Lorsque les lésions de démyélinisation sont récentes leur signal peut se rehausser après injection de gadolinium (hypersignal T1), indiquant une rupture de la barrière hémato-encéphalique.

Les critères de Mac Donald 2017 retiennent les critères diagnostiques IRM suivants :

- *Affirmation de la dissémination spatiale :*
  - Présence  $\geq 1$  hypersignal T2 dans  $\geq 2$  des 4 territoires du SNC suivants : région périventriculaire, corticale ou juxta-corticale, sous-tentorielle (cervelet et tronc cérébral), et la moelle épinière.
- *Affirmation de la dissémination temporelle :*
  - Présences simultanées de lésions rehaussées et non-rehaussées par le gadolinium sur une même IRM ;
  - Ou apparition d'une nouvelle lésion rehaussée par le gadolinium sur une IRM de suivi, absente d'une IRM de référence.

### L'étude cyto-biochimique du LCR :

L'analyse du LCR pas systématiquement nécessaire au diagnostic selon la situation clinique et les lésions observées à l'IRM (Figure 1, Critère de Mac Donald 2017). Lorsque la situation le justifie, l'examen pourra retrouver des signes d'inflammation du SNC associant une lymphocytorachie de 5 à 30 lymphocytes/mm<sup>3</sup> (< 50 lymphocytes/mm<sup>3</sup>), une hyper-

protéinorachie modérée dépassant rarement 0,70 g/L, et une synthèse intrathécale d'immunoglobulines selon une distribution oligo-clonale à l'isoélectrofocalisation apparaissant sous forme de bande (7). Thompson et collaborateurs (32) rappellent que bien que ces bandes oligoclonales d'immunoglobulines soient présentes dans 75% de cas, elles ne sont pas spécifiques de la SEP et peuvent se rencontrer dans d'autres affections inflammatoires du SNC (neurosyphilis, neuro-SIDA, neuro-Lyme, neuro-Behçet, neuro-lupus, neuro-sarcoïdose, entre autres (7)).

La recherche concernant le dosage des neurofilaments à chaîne légère (NFCL) (Neurofilament light Chain) dans le LCR suscite l'espoir de la mise au point d'un diagnostic biologique précoce de la SEP. Les NFCL sont des protéines structurelles du cytoplasme axonal et il est démontré que l'augmentation de leur taux dans le LCR est corrélée à l'activité clinique de la SEP (42), témoin directe des lésions axonales.

Dans une étude récente, Gaetani et collaborateurs (43) ont étudié sur 32 patients, de manière rétrospective, la valeur pronostique du taux de NFCL dans la détermination du risque d'évolution vers une SEP active. Comme le rapporte Anna Thompson (44), l'objectif était de déterminer une valeur seuil permettant d'identifier les personnes qui présenteront une SEP active de celles qui resteront stables lors des évaluations cliniques et du suivi IRM ultérieurs. Les auteurs (43) renaient la valeur seuil de 500 pg/ml en dosage immunoenzymatique des NFCL du LCR, permettant de discriminer rétrospectivement la stabilité ou l'évolution des patients vers la maladie avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 83 %.

Néanmoins ces résultats doivent être interprétés avec prudence devant la taille réduite de l'échantillon qui pourrait ne pas représenter la population des patients atteints de SEP.

### **Les potentiels évoqués :**

Le recours aux potentiels évoqués visuels, auditifs et somesthésiques a fortement diminué depuis l'avènement de l'IRM, et ne sont pas nécessaires au diagnostic de SEP selon les critères de Mac Donald. Bien que les potentiels évoqués ne puissent pas affirmer la dissémination temporelle de la SEP, ils demeurent très utiles au stade initial de la maladie, lorsque le patient présente un syndrome clinique isolé douteux, permettant d'affirmer la dissémination spatiale de la SEP. Ils participent à la constitution du faisceau d'arguments paracliniques du diagnostic de la SEP. Les potentiels évoqués visuels sont ainsi utilisés en routine dans les situations cliniques évoquant une NORB, les potentiels évoqués auditifs en cas d'atteinte isolée du VIII.

### 3. Restrictions d'activités rencontrées au cours de la SEP

Au sens de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (45), **les déficiences** « désignent des problèmes dans la fonction organique ou la structure anatomique, tels qu'un écart ou une perte importante ». **Les restrictions de participation** « désignent [quant-à-elles] les problèmes qu'une personne peut rencontrer dans son implication dans une situation de vie réelle ».

De même, selon l'article L.114 de la loi du 11 février 2005 du code de santé publique français (46) : « Constitue un handicap, au sens de la présente loi, toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement par une personne en raison d'une altération substantielle, durable ou définitive d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un polyhandicap ou d'un trouble de santé invalidant. »

La SEP se caractérise à ce titre par la multiplicité des déficiences qu'elle provoque chez un individu, aboutissant à des restrictions de participation ainsi qu'à des limitations de réalisation des activités de la vie quotidienne (AVQ) (47).

Dans un souci de standardisation de l'évaluation du statut clinique et du pronostic fonctionnel des patients atteints de SEP, l'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale) est le score de référence internationale depuis 1983, reconnu pour ses qualités métrologiques et de reproductibilité (48,49).

Selon Kister et collaborateurs (50), les déficiences les plus fréquemment rapportées par les patients au cours de la première année d'évolution de la maladie sont l'atteinte des fonctions sensorielles (85%), une asthénie intense (81%), l'apparition de troubles cognitifs modérés à sévères (50%). Les fonctions motrices ne sont pas épargnées avec 60% de patients rapportant une perte de dextérité manuelle, ainsi qu'une diminution de la mobilité pour 50% d'entre eux.

Les atteintes respiratoires sont également courantes chez les patients atteints de SEP (51), caractérisées le plus souvent par une diminution de la force des muscles expiratoires (52).

Plusieurs équipes se sont intéressées à l'impact des déficiences secondaires à la SEP sur la qualité de vie des patients, et sur l'impact statistique de chacune des atteintes. Yozbatiran et al. (53), et Bertoni et al. (54) ont notamment démontré qu'une atteinte sensori-motrice du membre supérieur dans la SEP entraînait une diminution significative de l'autonomie des patients dans les AVQ

ainsi que dans leurs interactions sociales, ayant pour conséquence une altération significative de leur qualité de vie (QDV).

Le corollaire se vérifie aux membres inférieurs concernant la marche. Kierkegaard et collaborateurs ont démontré dans leur étude publiée en 2011 (55) que l'atteinte des capacités de locomotion évaluée par le test de marche de 10 mètres (T10M) était un bon facteur prédictif de l'atteinte des AVQ dans la SEP. Cette étude souligne par ailleurs que l'utilisation conjointe des scores T10M et Nine Hole Peg Test (NHPT) augmente la sensibilité de prédiction de l'autonomie future des patients.

Les déficiences peuvent aussi s'impacter de manière « synergiques » comme le rapportent Wadja et al. 2015 (56) dans leur revue de la littérature, mettant en évidence des Interférences Cognitivo-Motrice ("Cognitive-Motor Interference") lors de la réalisation d'une double tâche cognitivo-motrice.

#### **4. Prise en charge médicale et rééducative**

##### **4.1. Traitement médical**

Les objectifs du traitement médical de la SEP définis par la HAS (1) sont de : « Réduire la durée et l'intensité des poussées ; proposer un traitement de fond à visée étiologique adapté aux formes cliniques ; traiter les symptômes existants ; instaurer une rééducation pour éviter les complications liées à l'immobilité et améliorer les incapacités ; soutenir, accompagner et offrir une éducation thérapeutique au patient et à ses aidants ».

Il se divise selon 3 grands axes :

##### **A) Le traitement de la poussée**

Il repose sur l'utilisation corticoïdes par voie intraveineuse à la posologie de 1g de Methylprednisolone durant 3 jours. Le recours aux corticoïdes n'est pas systématique si la poussée est pauci-symptomatique ou de courte durée. Leur objectif est de favoriser la récupération de la poussée (35).

## **B) Le traitement de fond**

L'objectif du traitement de fond est de réduire la fréquence des poussées et de ralentir la progression du handicap. Ils sont divisés en deux grandes classes thérapeutiques :

- ***Les traitements immunomodulateurs :***

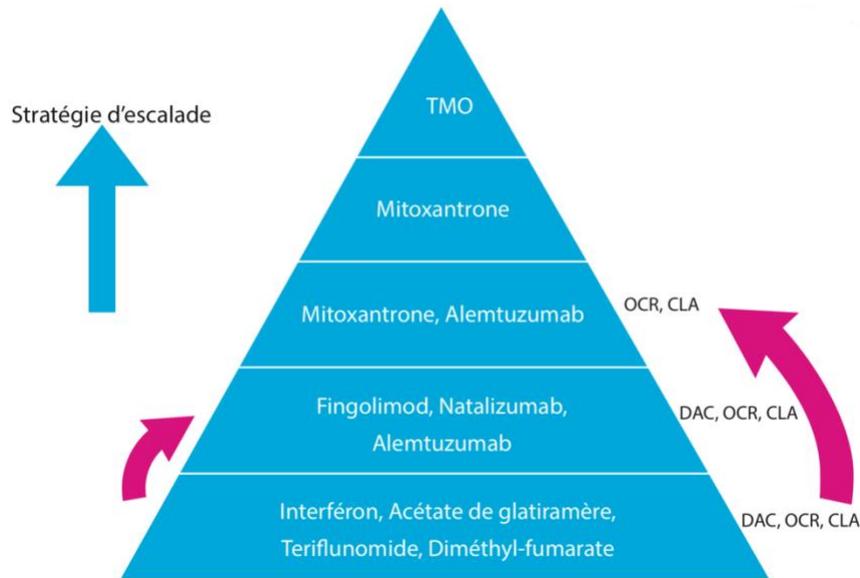
Ils constituent le traitement de première ligne de la SEP (Figure 5) et possèdent une AMM en France depuis une vingtaine d'année (57). On compte parmi eux les Interférons bêta (IFN $\beta$ ) et l'Acétate de Glatiramère qui sont tous deux des médicaments injectables.

Les IFN $\beta$  induisent une baisse du nombre de cellules dendritiques présents dans la circulation périphérique, modulent la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et inhibent la présentation des antigènes spécifiques de la myéline aux lymphocytes T par les cellules microgliales et les monocytes (58).

Le mécanisme d'action de l'Acétate de Glatiramère n'est pas entièrement élucidé. Il semble capable de lier de manière compétitive des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Les cellules présentatrices d'antigène ne pouvant alors plus reconnaître les protéines basiques de la myéline contre lesquelles elles sont dirigées, ce qui altère la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T (59)

La plupart des interférons bêta s'administrent toutes les 48 heures (Betaferon $\text{\textcircled{C}}$ , Extavia $\text{\textcircled{C}}$ , Rebif $\text{\textcircled{C}}$ ), tandis que l'acétate de glatiramère (Copaxone $\text{\textcircled{C}}$ ) a une posologie quotidienne. Malgré la fréquence d'administration, Cambier et collaborateurs (7) rapportent un bon profil de tolérance des interférons bêta et de l'acétate de glatiramère au-delà des premières semaines d'utilisation qui peuvent être émaillées de syndromes pseudo-grippaux.

Deux molécules sont arrivées plus récemment sur le marché français (35) : le Diméthyl-Fumarate (Tecfidera $\text{\textcircled{C}}$ ) qui est un immunomodulateur apparenté, dont l'ensemble du mécanisme d'action n'est pas clairement identifié, bien que l'on sait qu'il renforce la voie de signalisation NRF2 ; et le Tériflunomide (Aubagio $\text{\textcircled{C}}$ ), immunomodulateur inhibiteur sélectif et réversible de la dihydroorotate déhydrogénase, enzyme mitochondriale impliquée dans la synthèse de la pyrimidine (59). Ces deux molécules ont l'avantage de s'administrer par voie orale en 2 prises quotidiennes, favorisant une meilleure observance. Ils nécessitent néanmoins une surveillance biologique rapprochée en raison de lymphopénies fréquentes et de perturbations du bilan hépatique.



**Figure 5** : Algorithme thérapeutique de la SEP-RR (Légende : DAC : daclizumab, OCR : ocrelizumab, CLA : cladribine, TMO : Transplantation de Moelle Osseuse).

*Extrait et adapté de Vermesch P. 2017, ARSEP (57).*

- **Les traitements immunosuppresseurs :**

Ils constituent les traitements de deuxième et troisième ligne de la SEP (Figure 5). Leurs mécanismes d'action sont variés.

Le Fingolimod (Gilenya©) est un agoniste des récepteurs S1P (sphingosine-1-phosphate) indiqué en deuxième ligne dans les SEP-RR de forme très active qui agit en séquestrant les lymphocytes dans les ganglions lymphoïdes (59). Il s'agit d'un traitement par voie orale, en une prise quotidienne. Il présente plusieurs effets indésirables graves, notamment à l'introduction du traitement, et favorisent notamment la survenue de bradycardies sévères et de blocs auriculo-ventriculaires. Des troubles visuels à type d'œdèmes maculaires sont également décrits dans la littérature ainsi que la survenue d'infections opportunistes (virus varicelle zona, virus de John Cunningham, virus herpès simplex).

Le Natalizumab (Tysabri©) est un anticorps monoclonal humanisé se liant à l'intégrine alpha-4-bêta-1, inhibant la transmigration des leucocytes mononucléées à travers l'endothélium vers le SNC (59). Elle est indiquée dans les formes très actives de la SEP-RR ( $\geq 2$  poussées avec séquelles au cours des 12 derniers mois ou progression de 2 points à l'EDSS + 1 nouvelle lésion

IRM rehaussée < 3 mois). Il s'agit d'une biothérapie qui s'administre mensuellement par voie intraveineuse. Elle justifie un suivi rapproché des patients lié à la survenue de LEMP (Leuco-Encéphalopathie Multifocale progressive) provoquée par l'infection opportuniste au virus John Cunningham chez 3 patients sur 1000 au-delà de 2 ans de traitement (35).

La Mitoxantrone (Elsep©) un dérivé synthétique de l'anthracènedione, un agent antinéoplasique cytotoxique (59). Elle est utilisée en seconde ligne de la SEP-RR dans sa forme agressive de la maladie ( $\geq 2$  poussées avec séquelles au cours des 12 derniers mois ou progression de 2 points à l'EDSS + 1 nouvelle lésion IRM rehaussée < 3 mois). Il s'agit d'une chimiothérapie d'administration intraveineuse mensuelle sur 6 mois avec calcul de la dose maximale cumulée nécessaire en raison de sa cardiotoxicité et du risque de leucémie secondaire. Elle nécessite un suivi cardiologique (échocardiographie transthoracique) et hématologique régulier des patients jusqu'à 5 ans après l'arrêt du traitement.

Alemtuzumab (Lemtrada©) est un anticorps IgG1 monoclonal humanisé qui cible CD52 à la surface des lymphocytes B et T. L'action de CD52 n'est pas entièrement connue actuellement (59). Alemtuzumab est indiqué dans la SEP-RR active et s'administre par voie intraveineuse en 2 cycles de 5 et 3 jours respectivement, à 12 mois d'intervalle. Ses effets indésirables sont marqués par la survenue de pathologies dysimmunitaires secondaires, avec notamment un risque de purpura thrombopénique immunologique, de troubles thyroïdiens, et des cas de néphropathie auto-immune (par synthèse d'anticorps dirigés contre la membrane basale glomérulaire).

Ocrelizumab (Ocrevus©) est un anticorps monoclonal humanisé anti-CD20 qui a l'AMM dans le traitement de la SEP-RR en première intention, et depuis peu dans le traitement de la SEP-PP à un stade précoce. Son service médical rendu est actuellement jugé modéré dans cette dernière indication. Il n'a été étudié que dans un seul essai de phase III (60) et n'améliorait pas la qualité de vie des patients de manière significative à la 120<sup>ème</sup> semaine.

Pour finir, la Cladribine est un analogue purique non métabolisé par l'adénosine-déaminase qui a une action cytotoxique en bloquant la synthèse d'ADN (acide désoxyribonucléique). Elle est utilisée dans la leucémie à tricholeucocytes mais n'a pas obtenue d'AMM en France pour la SEP en raison d'un service médical rendu jugé insuffisant.

### **C) Les traitements symptomatiques**

Feinstein et collaborateurs (61) ont réalisé une revue de la littérature des différentes thérapeutiques présentant un intérêt dans la prise en charge des symptômes limitant la qualité de vie des patients présentant des formes de SEP-RR et de SEP progressives. Les symptômes les plus fréquemment cités étaient les troubles d'équilibre et de la motricité, la spasticité, la fatigue, l'ataxie (cérébelleuse ou proprioceptive), les troubles vésico-sphinctériens, les troubles cognitifs, les troubles de l'humeur (dépression).

#### **Spasticité**

Avant toute prise en charge médicale de la spasticité, Gallien et collaborateurs (62) recommandent d'éliminer la présence d'« épine irritative » (fécalome, rétention aiguë d'urine, plaie cutanée ou escarre, ongle incarné, douleur, inconfort) pouvant majorer transitoirement l'hypertonie. La stratégie thérapeutique consiste également à ne traiter que l'hypertonie jugée « gênante » d'un point de vue fonctionnel. Une spasticité du muscle *rectus femoris* peut par exemple être intéressante dans la conservation de la marche lorsque la commande motrice aux membres inférieurs est déficitaire.

Selon l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) (63), le traitement médical de la spasticité est basé sur l'utilisation de la toxine botulinique de type A dans les situations de spasticité focale. Le recours aux anti-spastiques par voie orale (Baclofène, Dantrolène disodique, Tizanidine, Benzodiazépines) est recommandé en 2<sup>ème</sup> intention en cas d'efficacité insuffisante des injections de toxine botulinique, ou en 1<sup>ère</sup> intention dans les situations de spasticité diffuse. Dans les situations sévères, ou en cas d'échec du traitement oral, l'utilisation d'une pompe diffusant le Baclofène par cathéter intrathécal est une option intéressante.

#### **Troubles vésico-sphinctériens et génitaux**

Ils sont dominés par l'hyperactivité détrusorienne, source d'incontinence par impériosité mictionnelle. L'utilisation des anticholinergiques (Oxybutynine) est indiquée dans les syndromes irritatifs tandis que le recours aux alpha-bloquants (Alfuzosine) est réservé aux syndromes obstructifs d'origine sphinctérienne, responsables de dysurie, de résidus post-mictionnel voire de miction par regorgement. Leur dépistage (catalogue mictionnel, Bladder Scan©) est essentiel en raison du retentissement délétère des régimes de pressions élevées au long cours sur le haut appareil urinaire (64) (insuffisance rénale chronique, lithiases urinaires), et du risque infectieux

majoré de l'ensemble de l'arbre urinaire (infections urinaires basses et hautes). Phé et collaborateurs (65) recommandent l'utilisation conjointe de ces molécules avec la réalisation d'auto-sondages intermittents dès les stades précoces de la SEP (65). D'autres thérapeutiques comme les injections détrusoriennes de toxine botulinique de type A, ou encore la neuromodulation sacrée S3 et la stimulation du nerf tibial, ont prouvé leur efficacité dans la prise en charge des hyperactivités vésicales.

Une prise en charge chirurgicale est indiquée lorsque le traitement conservateur a échoué ou n'est plus suffisamment efficace, et/ou que la réalisation d'auto-sondages est impossible (quadriparésie). On compte parmi elles la cystoplastie d'augmentation (entérocystoplastie), la cystostomie continente selon Mitrofanoff (trans-appendiculaire), ou la dérivation urinaire non-continente de Bricker (65)

Les troubles de l'érection, fréquemment rencontrés chez l'homme dans la SEP, sont accessibles à des traitements par inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (Sildénafil, Cialis©) ou des injections intra-caverneuse de prostaglandine E1 (Alprostadil, Edex©) (66).

### **Troubles de l'humeur, douleurs neuropathiques chroniques**

Les troubles de l'humeur sont dominés par la prévalence de la dépression dans la population de patients atteints de SEP. Leur prise en charge rejoint celle de la population générale (antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine en première intention) mais l'utilisation d'antidépresseur tricyclique (Amitryptiline, Imipramine, Clomipramine) a une place de choix en raison de leur action favorable sur les douleurs neuropathiques (66).

Les douleurs neuropathiques (paresthésies d'un/plusieurs territoires, signe de Lhermitte, névralgies trigéminales) peuvent également être améliorées par les traitements antiépileptiques (Carbamazépine, Gabapentine, Clonazépam) ou par l'action locale de la neuro-stimulation électrique transcutanée (TENS). Lorsque les douleurs trigéminées résistent à un traitement médical bien conduit, une thermocoagulation du ganglion de Gasser peut être proposée (7).

#### **4.2. Prise en charge rééducative**

Il n'existe pas de recommandations officielles concernant les modalités de prise en charge des patients atteints de SEP, mais les objectifs généraux de la rééducation doivent être guidés par les restrictions de participation et les limitations d'activités constatées lors du bilan pluridisciplinaire

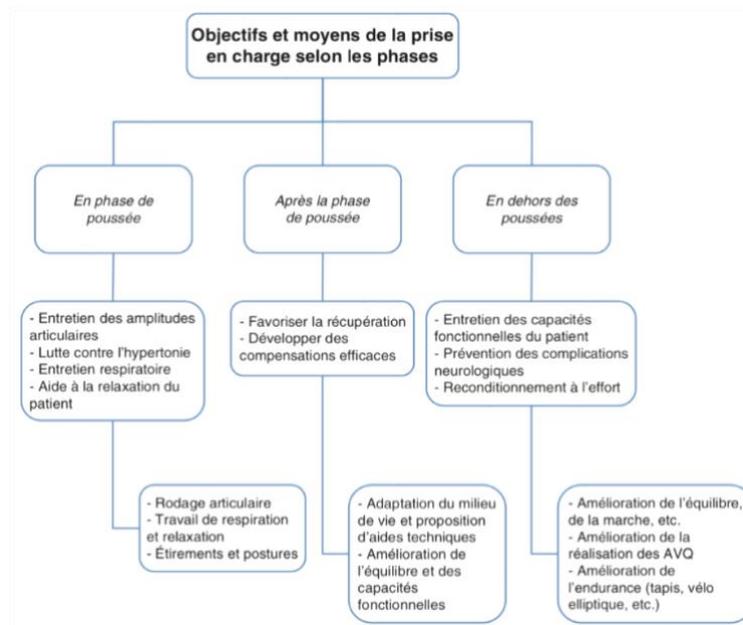
impliquant kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste et neuro-psychologue entre autres. Les thérapeutes définissent préalablement les objectifs à atteindre en accord avec les attentes du patient dans le cadre d'un projet personnalisé de soins.

Cette prise en charge est le plus souvent réalisée en cabinet libéral par les différents thérapeutes impliqués, mais le recours à des programmes de rééducation pluridisciplinaires en centre de rééducation a démontré son efficacité chez les patients atteints de SEP (67).

Les bilans kinésithérapiques et ergothérapiques doivent être réalisés régulièrement en raison de la fluctuation et de l'hétérogénéité de la symptomatologie et comprend un bilan des fonctions motrice, sensitive, respiratoire et d'équilibration, une mesure de l'indépendance fonctionnelle, une évaluation de la préhension et des capacités de marche. Le bilan orthopédique avec mesures régulières des amplitudes articulaires est indispensable devant l'évolution fréquente de l'hypertonie spastique vers des rétractions musculo-tendineuses et capsulaires.

Le bilan des troubles cognitifs par un neuropsychologue n'est actuellement réalisé que devant des points d'appels cliniques. Néanmoins, Kalb et collaborateurs (68), sous l'égide du CMSC (Consortium of Multiple Sclerosis Centers) et de l'IMSCS (International Multiple Sclerosis Cognition Society), recommandent la réalisation d'un bilan cognitif annuel pour tout patient enfant > 8 ans ou adulte > 18 ans dont le diagnostic de SEP est confirmé. Les auteurs recommandent l'utilisation du Symbol Digit Modalities Test (SDMT) ou de tout autre échelle validée.

De Morand et collaborateurs (39) recommandent d'adapter la prise en charge rééducative en fonction la phase de la maladie dans laquelle il se trouve (Figure 6) : en poussée, post-poussée précoce, ou en rémission. Cette prise en charge tient compte d'autres paramètres, à savoir le stade EDSS du patient, ses capacités fonctionnelles, et son statut cognitif (évalué par MMSE : Mini Mental State Examination).



**Figure 6 :** Axe de rééducation pour les patients atteints de SEP dont le score EDSS est situé entre 1 et 6.

*Extrait de De Morand et al, « Pratique de la rééducation neurologique », 2<sup>ème</sup> édition (Elsevier Masson, 2014) (39).*

Les grands axes de la rééducation des patients dont le score EDSS est compris de 1 à 6 sont présentés en Figure 4. Le principe fondamental est de *fractionner* les efforts après la survenue d'une poussée et il est recommandé de limiter la rééducation à 2 séances de kinésithérapie quotidiennes de 20 minutes (69) au cours desquelles il faut bannir le recours aux mouvements contre résistance. Le rétablissement d'une force musculaire fonctionnelle passe donc par la réalisation d'exercices de revalidation, sans résistance, et en position limitant la spasticité (69).

La lutte contre la spasticité occupe une place centrale dans le maintien des capacités fonctionnelles du patient. Elle associe des étirements passifs de type « tenu-relâché » ainsi que des postures segmentaires maintenues de manière à préserver l'élasticité des fibres musculaires et prévenir les rétractions. La balnéothérapie à température élevée (> 30°C), habituellement conseillée dans cette indication, n'est pas recommandée dans la SEP du fait du caractère inflammatoire de la maladie (phénomène d'Uhthoff). Les bains froids ont en revanche un intérêt dans l'amélioration des performances des patients au décours immédiat d'une poussée.

La rééducation de la marche est un autre « pilier » de la rééducation du patient atteint de SEP. Elle doit être entretenue régulièrement en rééducation de manière à retarder le passage à un score

EDSS supérieur à 6, correspondant à la nécessité d'une aide technique à la marche. Le thérapeute axe la rééducation de la marche selon l'atteinte présentée par le patient : spastique ou ataxique (39). L'entraînement en condition aérobie a également démontré son efficacité sur l'amélioration des paramètres de marche, des capacités d'endurance, la diminution de la fatigue et l'amélioration de la qualité de vie dans une étude menée par Rampello et collaborateurs (70).

Le passage d'un score EDSS 6 à 7 marque un tournant dans l'évolution de la maladie. À partir d'un score EDSS  $\geq 7$ , le patient est essentiellement confiné au fauteuil ou au lit, et perd progressivement en autonomie. Le thérapeute prévient l'apparition de troubles cutanés et trophiques en vérifiant régulièrement les points d'appui ainsi que l'installation du patient, et veillera à l'amélioration de l'autonomie en fauteuil roulant et avec son environnement (ergothérapie), et l'apprentissage de la sécurisation des transferts. Les objectifs de maintien des amplitudes articulaires et de lutte contre la spasticité sont bien sûr poursuivis. Par ailleurs, les patients dont le score EDSS est  $\geq 6$  doivent bénéficier du dépistage et de la prévention des troubles respiratoires : renforcement de la musculature respiratoire principale et accessoire, redressement du tronc, drainage bronchique, exercices d'assouplissements thoraciques manuels.

L'orthophonie joue également un rôle essentiel à partir du score EDSS égal à 6 en raison de la prévalence élevée des troubles de la déglutition. Ces troubles impactent l'espérance de vie des patients en raison d'une morbi-mortalité infectieuse élevée (pneumopathie d'inhalation, syndrome de pénétration, asphyxie) (71). L'orthophoniste rééduque également les troubles de la parole rencontrés dans les atteintes démyélinisantes cérébelleuses (dysarthrie, voix scandée).

## Partie II : La Musicothérapie : rappels historiques, concepts, voies anatomiques de l'audition, question de recherche.

### 1. Soigner par la musique : rappels historiques

Hyacinte Ravet, Professeure en sociologie à l'Université Sorbonne et chercheuse à l'Institut de recherche en musicologie (IReMus), définit la musique comme un « fait social et esthétique ». Elle peut également être considérée comme un « phénomène social total », en référence à Marcel Mauss (72), de par sa dimension sociologique, historique et physio-psychologique. Elle constitue une activité transculturelle et universelle, présente dans toutes les sociétés humaines et nous savons aujourd'hui, grâce aux fouilles archéologiques, que cet art est né avec les premiers Hommes.

Bien que les premières partitions musicales que nous possédions datent du Moyen-Âge, nous savons que les premiers instruments musicaux ont été créés durant le Paléolithique supérieur (-45000 à -12000 avant J.C.). En septembre 2008, Nicholas J. Conard et son équipe de l'Université de Tübingen, découvrent dans la grotte de Hohle Fels dans le Jura souabe (Bade-Wurtemberg, Allemagne) le plus ancien instrument de musique créé par Homo-Sapiens. Il s'agit d'un fragment de flûte en os et en ivoire datée de 35.000 ans avant notre ère (73).

Dans son ouvrage intitulé *Music as Medicine* paru en 2000, Peregrine Horden s'intéresse notamment aux premiers écrits de la mythologie grecque célébrant les pouvoirs guérisseurs de la musique (74). Un des mythes les plus notables est celui d'Orphée, poète et musicien doté du talent de charmer les animaux sauvages, les végétaux et les objets inanimés avec sa lyre. Le mythe relate comment Orphée apaise Cerbère ainsi que les maîtres du royaume des Enfers, Hadès et Perséphone, afin de libérer son épouse Eurydice décédée plus tôt d'une morsure infligée par un serpent (75).

Les premiers écrits mentionnant l'utilisation de la musique en tant que moyen thérapeutique datent également de l'antiquité grecque. Theophraste (-371 ; -288 avant JC), philosophe de l'Antiquité grecque, qui souffrait d'une sciatique chronique, affirmait dans son traité *De l'Enthousiasme* « que la musique peut guérir des maladies ; la sciatique, si l'on joue sur le mode phrygien pour enchanter le mal, et que pendant ce temps-là les malades ne sentent plus leur douleur. » (76).

La médecine de la Renaissance s'intéresse à nouveau aux prémices de la musicothérapie, et Ambroise Paré fait ainsi mention des observations de Theophraste dans son encyclopédie *Opera Ambrosii Parei regis primarii et parisiensi chirugi* parue en 1582 (77) : « Asclepiades écrit que le chanter et sonner doucement de Musique aide beaucoup aux phrenetiques. Theophraste et Aulus Gelle disent que la Musique apaise la douleur de la sciatique et la goutte [...] ».

Le développement d'une musicothérapie à visée médicale débute en France dès 1801 à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière sous l'impulsion du Docteur Philippe Pinel, "aliéniste" et précurseur de la psychiatrie française, et du Docteur Esquirol (78). Ces derniers observent les effets thérapeutiques de la musique sur les patients souffrant de maladies mentales. Ces observations sont relatées dans le *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale* de Philippe Pinel, qui pose les fondations du « traitement moral » des "aliénés". L'utilisation de la musique comme moyen thérapeutique tombe en désuétude après 1840 avec l'avènement de la psychiatrie moderne, de la psychanalyse et des premiers traitements médicamenteux.

L'histoire moderne de la musicothérapie française débute quant à elle dans les années 1950. Jacques Jost, un technicien du son, salarié de l'ORTF, débute dès 1954 une série d'expérimentations concernant les effets thérapeutiques de l'audition musicale chez des patients souffrant de troubles anxieux, de troubles de l'humeur ou du comportement, de maladie bipolaire et de schizophrénie (79). Ces travaux sont menés au sein du laboratoire d'encéphalographie de la Clinique des Maladies Mentales et de l'Encéphale, et proposés au Centre d'Études Radiophoniques de la Radiodiffusion Française (80). Ces travaux seront poursuivis pendant 18 ans en collaboration avec les Docteur Guilhot et Garnier, ce qui incitera Jacques Jost à créer en 1969 le premier centre de recherche en musicothérapie nommé Centre Français de Musicothérapie qui deviendra en 1981 le Centre International de Musicothérapie (CIM). Le CIM poursuit actuellement son activité de recherche et contribue au rayonnement international de la discipline.

## 2. Principes et définitions des différentes techniques de musicothérapie

Dans leur ouvrage intitulé « *Handbook of neurologic music therapy* » (81), Thaut et Høemberg théorisent l'ensemble des techniques de musicothérapie appliquées au champ de la neurologie. Les auteurs retiennent 6 principes fondateurs de la musicothérapie à visée neurologique :

- 1) La musicothérapie neurologique (MTN) consiste à utiliser la musique comme traitement des dysfonctions cognitive, sensitivo-motrice, langagière (aphasie, dysphasie) et thymique dues aux pathologies ou lésions du système nerveux central (SNC).
- 2) La MTN se concentre sur la production et la perception musicale, et les modifications du niveau d'excitabilité corticale ainsi que les changements de comportement produits par la musique chez les sujets non-musiciens.
- 3) La terminologie, les techniques et les applications de la MTN sont standardisées, et les exercices qui en découlent peuvent être adaptés aux besoins de chaque patient.
- 4) L'objectif premier de la MTN est rééducatif, et les techniques utilisées sont validées en *evidence based medicine* (EBM).
- 5) Les thérapeutes pratiquant la MTN ont à la fois une formation musicale et des connaissances en neuro-anatomie, en physiopathologie, en terminologie médicale, ainsi qu'en rééducation cognitivo-motrice et langagière.
- 6) La MTN est interdisciplinaire. Les musicothérapeutes contribuent à l'efficacité du projet personnalisé de soin. Les professionnels de santé non musicothérapeutes peuvent adapter les principes et applications de la MTN pour les utiliser dans leur propre domaine.

Thaut et Høemberg divisent les applications de la MTN en deux grands champs que sont la musicothérapie **active** et **passive**.

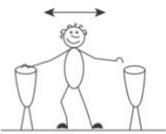
La liste suivante, qui n'est pas exhaustive, reprend les principales techniques utilisées **en musicothérapie active** à visée neurologique, actuellement étudiées en rééducation :

- **Les Stimulations Auditives Rythmiques (SAR)** (en anglais, *Rhythmic Auditory Stimulation*, RAS) sont utilisées pour la rééducation des mouvements biologiquement rythmés tels que la marche et le balancement alterné des bras. Cette technique est basée sur les effets physiologiques de stimulations auditives rythmées (métronome ou musique) sur le cortex moteur primaire et les aires associatives, et ont démontré leur efficacité dans la rééducation du schéma de marche chez les patients présentant un déficit de la commande motrice volontaire d'origine neurologique. La recherche a démontré que les

SAR agissaient de deux manières différentes (82) : elles sont à la fois une source de rétrocontrôle auditif en fournissant un indigage sonore pour la bonne réalisation du mouvement (le patient a pour consigne de faire un pas à chaque battement), et fournissent également un cadre stimulant une amélioration *fonctionnelle* de la marche qui est naturellement rythmée.

- **La Pratique Instrumentale Musicale Thérapeutique (PIMT)** (en anglais *Therapeutical Instrumental Music Performance, TIMP*) est une technique de musicothérapie active dans laquelle la réalisation du geste servant à jouer de l'instrument concerné est utilisée dans un objectif de rééducation du contrôle moteur grossier et fin (dextérité) et de rééducation fonctionnelle du mouvement des membres supérieurs ou inférieurs. Le choix de l'instrument s'oriente selon l'objectif de rééducation fixé par le thérapeute en accord avec le patient.

Le piano est notamment utilisé pour ses qualités dans la rééducation de la dextérité grossière et fine chez les patients victimes d'un accident vasculaire cérébral (AVC) (83). Thaut et Høemberg suggèrent également une utilisation adaptée des percussions dans cette même population pour améliorer le contrôle moteur du tronc et des membres, ou améliorer l'équilibre global (Figure 7).

Movement	Instruments	Performance	Illustration
Stand stability: "swinging" in a standing position		Stand between the two congas and shift your weight from one side to the other and play one conga on each side	
Balance/weight shifting: "swaying" in a sitting position	2 cymbals/frame drums on stands	Sit between the cymbals and shift your weight from one side to the other, lift up buttock and stretch up to hit the drum on each side	
Stand stability: "side stretch" in a standing position	2 frame drums/ 2 tambourines	Stand between the instruments and hit the drum/tambourine next to you alternately with your left and right foot	
Stand stability: swing back and forth in a standing position	1 timpani 1 cymbal on a stand	Stand in a stride position, hold the mallet in both hands, and hit the cymbal in front of you and then the timpani diagonally behind you	

**Figure 7** : Exercices de PIMT visant la rééducation de l'équilibre et de la station debout.

(Extrait de Thaut & al. 2014 (81), p. 125).

- **L'Entraînement Mnémotechnique Musical (EMM)** (en anglais *Musical Mnemonichs Training*, MMT). Les moyens mnémotechniques sont des « procédés utilisés en vue de mieux fixer certains souvenirs, ou d'être plus aisément à même de les retrouver » (Grand Larousse illustré, 2019). L'EMM utilise ainsi la musique comme moyen mnémotechnique, facilitant l'encodage et l'organisation mémorielle des informations issues d'un texte qui peut être chanté, ou dicté en rythme.
- **Les Exercices Respiratoires et Oro-Moteurs (EROM)** (*Oral Motor and Respiratory Exercises*, OMREX) sont utilisés afin d'améliorer la force des muscles respiratoires, ainsi que le contrôle moteur de l'appareil phonatoire, et en particulier de l'articulation. Les EROM peuvent concerner la pratique d'instruments à vent recrutant les muscles respiratoires principaux et accessoires via la résistance aérique que génèrent ces instruments sur les voies aériennes supérieures. Ils peuvent également consister en la réalisation de vocalisations.
- **Les Thérapies à Intonation Mélodique (TIM)** (en anglais, *Melodic Intonation Therapy*, MIT) ont été développées dans les années 1970 par Albert, Sparks et Holland (84–86) dans la rééducation des patients victimes d'AVC présentant une aphasie. Elles utilisent une diction rythmée ou chantée, de phrases ou de mots, au cours desquelles un soin particulier doit être apporté à reproduire ou se rapprocher de la prosodie d'origine. La TIM stimule les paramètres dynamiques de la parole (prosodie, rythme, intonation) qui sont généralement traités par l'hémisphère droit, théoriquement sain chez les sujets aphasiques (à l'exception de certains patients gauchers dont les aires du langage sont situées dans l'hémisphère droit). Les travaux réalisés suggèrent que la stimulation des paramètres dynamiques de la parole par TIM peut recruter les aires du langage de l'hémisphère lésé.
- **Les thérapies de Stimulation Musicale du Langage (SML)** (*Musical Speech Stimulation*, MUTISM) sont quant à elles dérivées des TIM, et sont indiquées chez les patients présentant une aphasie non-fluente (82). Elles sont basées sur l'utilisation de chansons, de chants ou de phrases chantées par le thérapeute sur l'air d'une mélodie connue du patient, dans le but de stimuler un langage automatique. Le thérapeute peut, par exemple, chanter le début d'une phrase dont il manquera le dernier mot (« votre nom est... »), ou bien générer des phrases-réponses qui seront toujours basées sur la même mélodie (le thérapeute pose au patient une question à laquelle il n'existe que 2 manières de répondre, chacune à l'aide d'une mélodie différente, Figure 8). Cette technique n'a que

peu été étudiée dans la littérature. Yamaguchi et collaborateurs (87) obtenaient des résultats encourageants et notaient une amélioration des paramètres dynamiques de la parole chez le patient étudié.



**Figure 8 :** Exercices de type MUTISM pour la rééducation de l'aphasie non-fluente.  
(Extrait de Thaut & al. 2014 (81), p. 148).

Grocke et collaborateurs (88) définissent **la musicothérapie passive** comme « un ensemble d'approches au cours desquelles le patient écoute de la musique et répond silencieusement, verbalement, ou par une autre modalité (danse, peinture etc.) à cette expérience en silence ». La musique proposée au patient peut être jouée par des musiciens au cours de séances dédiées ou tout simplement jouée sur une chaîne HIFI, un lecteur MP3. L'« expérience d'écoute » se focalise sur les aspects physique, émotionnel, intellectuel, esthétique ou spirituel de la démarche, et la musique utilisée peut être de tout type. Bruscia, dans son ouvrage *Defining music therapy*, 1998 (89), conseille aux thérapeutes d'identifier préalablement des objectifs thérapeutiques à la musicothérapie passive que peuvent être la stimulation de la réceptivité du patient, la relaxation ou la stimulation, l'évocation voire la provocation d'états émotionnels, la favorisation de la mémorisation (rappel libre des paroles, de la mélodie écoutée), ou encore la stimulation du « canal auditif » chez les patients victimes de traumatisme crânien grave (90).

### 3. L'audition

#### 3.1. Les ondes acoustiques

Une compréhension de la nature physique des ondes sonores permet de mieux appréhender l'influence de la musique sur le cortex cérébrale après sa transduction par les voies de l'audition.

D'un point de vue physique, la production d'une onde résulte de « la propagation d'une perturbation produisant sur son passage une variation réversible des propriétés physiques locales du milieu » (91). Le son produit par un instrument de musique est ainsi composé d'ondes acoustiques produites par la vibration mécanique de l'air dans lequel

elles se propagent. Un son est reconnu par le cortex auditif selon 3 paramètres physiques le définissant (92) :

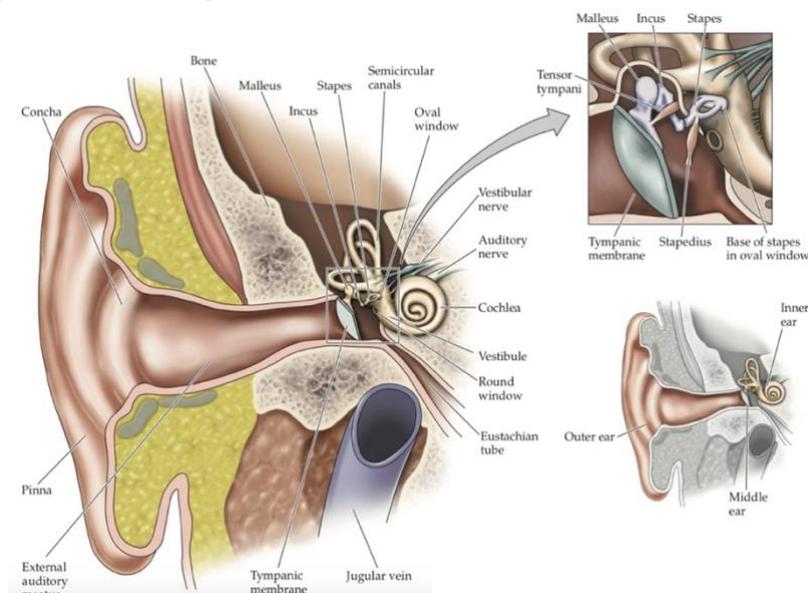
- **Sa hauteur**, correspondant à sa fréquence fondamentale  $f$  exprimée en Hertz (Hz), d'autant plus aiguë que  $f$  est élevée,
- **Son timbre**, correspondant à la combinaison de variation d'amplitude de chaque composante harmonique de la fréquence fondamentale  $f$  de l'onde considérée. Le timbre permet ainsi à l'oreille humaine de distinguer le son d'un piano de celui d'un violon.
- **Son intensité (ou niveau sonore)**, exprimée en décibels (dB), correspond physiquement à un « débit » d'énergie par unité de surface ( $W.m^{-2}$ ) et se traduit par une perception plus ou moins forte du son émis.

### 3.2. Anatomie de l'appareil auditif humain

- **L'oreille externe :**

Une fois le son produit, il se propage dans l'air jusqu'à atteindre l'oreille externe qui est composée de 3 parties : le **pavillon**, la **conque** et le **conduit auditif externe (CAE)** (Figure 9). Le rôle de l'oreille externe est de recueillir l'énergie sonore et de la focaliser sur la membrane tympanique (93).

L'oreille humaine perçoit les ondes acoustiques comprises dans une gamme de fréquence allant de 20 Hz à 20 kHz, mais les conformations anatomiques du pavillon de l'oreille et du CAE permettent une amplification préférentielle des sons de fréquence comprises entre 2000 Hz et 3000 Hz, correspondant aux fréquences de la voix humaine lors d'une conversation courante.



### **Figure 9 : L'oreille humaine.**

(Extrait de *Neurosciences*, 5<sup>ème</sup> édition, Purves et al. (93), p. 282.)

- **L'oreille moyenne :**

L'oreille moyenne est une cavité aérique séparée de l'oreille externe par le tympan. Son rôle est d'adapter l'impédance (basse) du milieu sonore aérien à l'impédance (plus élevée) de l'oreille interne qui est une cavité liquidienne.

Le tympan, qui vibre lors de la réception d'un son par l'oreille externe, transmet mécaniquement les ondes sonores via la chaîne ossiculaire (Figure 9, partie supérieure droite) composée de 3 os : le marteau (*malleus*), l'enclume (*incus*), et l'étrier (*stapes*).

Le son alors amplifié est transmis à l'oreille interne au travers de la fenêtre ovale (Figure 9 : « *oval window* »), par l'intermédiaire de l'étrier.

- **L'oreille interne :**

Elle se compose de 2 parties principales : la cochlée (du latin *cochlea*, escargot) responsable de l'audition, et le vestibule – auquel appartiennent les canaux semi-circulaires – responsable des fonctions d'équilibration (Figure 9, partie inférieure droite).

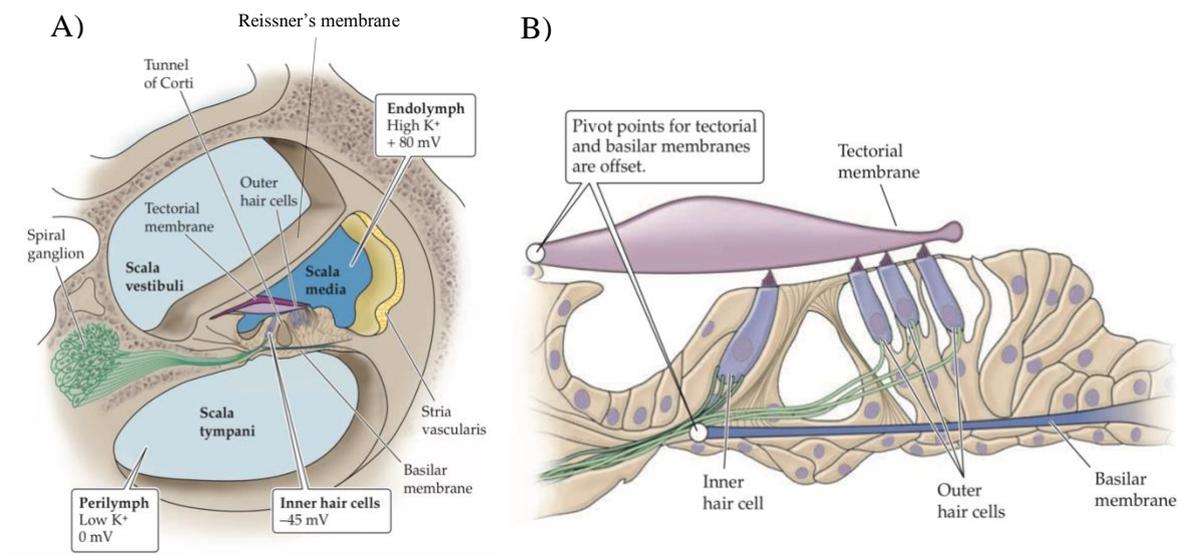
La cochlée est une structure spiralée d'une dizaine de millimètres (mm) de largeur, qui, déroulée, mesure 35 mm de long, et dont l'extrémité inférieure est séparée de l'oreille moyenne par la fenêtre ovale. Il s'agit d'une structure neurologique hyperspécialisée, en charge de la transduction mécano-électrique des ondes sonores.

Le « tube » que représente la cochlée est divisé en 3 compartiments sur toute sa longueur (Figure 10A) :

- **Le canal cochléaire** (*scala media*), limité à sa partie inférieure par la membrane basilaire (« *basilar membrane* ») et par la membrane de Reissner (comprenant la membrane tectoriale « *tectorial membrane* ») à sa partie supérieure.
- **La rampe vestibulaire** (*scala vestibuli*) située au-dessus du canal cochléaire et séparée de ce dernier par la membrane de Reissner.
- **La rampe tympanique** (*scala tympani*) située en-dessous du canal cochléaire, et séparée de ce dernier par la membrane basilaire.

Les rampes vestibulaire et tympanique contiennent un liquide appelé périlympe qui transmet les ondes sonores à travers la cochlée et entraîne la vibration de la membrane basilaire. Cette dernière est surmontée de l'organe de Corti (Figure 10B) qui est l'organe responsable de la transduction mécano-électrique. L'organe de Corti est composé de deux types de mécanorécepteurs qui baignent dans un liquide appelé endolymphe : les cellules ciliées internes (CCI) (« *inner hair cells* ») dont le rôle est de détecter les vibrations dans l'organe de Corti en réponse aux stimulations sonores ; et les cellules ciliées externes (CCE) (« *outer hair cells* ») dont la fonction est d'amplifier les vibrations détectées par les CCI.

Les CCI et CCE présentent de fines structures filamenteuses nommées stéréocils à leurs extrémités apicales (Figure 10B). Lorsque l'onde sonore pénètre dans la cochlée, le déplacement de périlympe généré entraîne un des mouvements de cisaillement entre la membrane basilaire et la membrane tectoriale sous-jacente.



**Figures 10A et 10B :** A) Section transversale de cochlée ; B) Section transversale de l'organe de Corti.

*Extrait de Neurosciences, 5<sup>ème</sup> édition, Purves et al. (93), p. 285 et p.287.*

Lorsque ces mouvements entraînent une inflexion des stéréocils en direction du stéréocil le plus long, ils provoquent l'ouverture des canaux sélectifs pour les cations qui laissent pénétrer les ions K<sup>+</sup> (potassiques) dans le cytoplasme des cellules ciliées, responsables d'une dépolarisation de la cellule ciliée. Cette dépolarisation provoque à son tour l'ouverture des canaux Ca<sup>2+</sup> (calciques)

entraînant l'exocytose contenant du glutamate, neurotransmetteur excitateur responsable de la génération de potentiels d'action dans les fibres du nerf VIII (nerf vestibulo-cochléaire).

A contrario, les mouvements de cisaillement de la périlymphe entraînant une inflexion des stéréocils en direction du stéréocil le plus court sont responsables d'une hyperpolarisation de la cellule striée, inhibant l'exocytose de glutamate et donc le signal nerveux.

Au même titre que le stimulus acoustique initial est de nature sinusoïdal, l'alternance « dépolarisation – hyperpolarisation » des cellules ciliées entraîne une *modulation sinusoïdale* de l'influx nerveux, préservant l'information temporelle exacte du stimulus lors de son intégration par le cortex auditif (93).

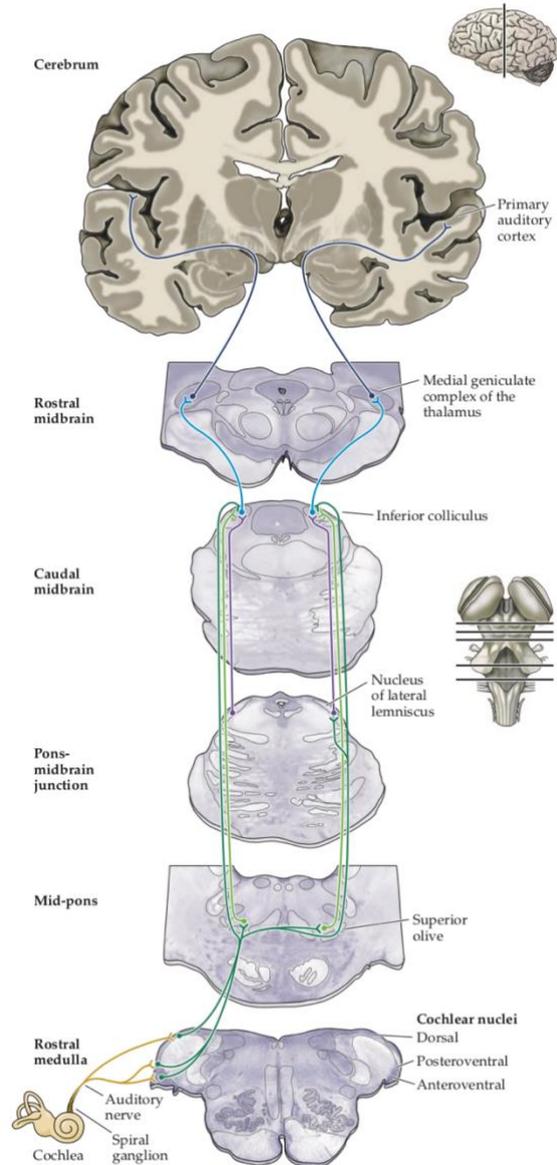
Une autre propriété majeure de l'organe de Corti concerne la sensibilité graduelle de ses mécanorécepteurs pour certaines gammes de fréquences. En effet, les régions basales qui le composent entrent en vibration pour des fréquences acoustiques élevées correspondant aux sons aigus, et les régions apicales entrent préférentiellement en vibration pour des fréquences plus basses correspondant aux sons graves.

Cette perception graduelle du spectre auditif le long de la cochlée est qualifiée d'organisation « tonotopique » et se retrouve à tous les niveaux du système auditif central.

- **Intégration des informations en provenance des deux oreilles :**

La cochlée projette des fibres nerveuses efférentes via le nerf auditif (VIII) sur les régions antéro-ventrale, postéro-ventrale et dorsale du noyau cochléaire (Figure 11) où elles font synapse avant de rejoindre l'olive supérieure puis les noyaux du lemnisque médian situés dans le pont. Ces structures sont responsables du traitement de l'information binaurale permettant au cortex intégratif de localisation tonale du son.

Les fibres afférentes font de nouveau synapse au niveau du colliculus inférieur situé dans le mésencéphale. Ce dernier a un rôle important dans le traitement du message nerveux auditif, en assurant l'intégration de la localisation spatiale des sons perçus. A son niveau, les fibres réalisent une dernière synapse en direction du corps géniculé médial du thalamus avant d'atteindre le cortex auditif primaire (Figure 8).



**Figure 11 :** Schéma des principales voies auditives. (Extrait de *Neurosciences*, 5<sup>ème</sup> édition, Purves et al. (93), p. 294).

Le cortex auditif autorise la perception consciente du son et du langage et se compose schématiquement d'une aire primaire communiquant avec des aires secondaires. Le cortex auditif primaire (aire A1) est situé dans le gyrus temporal supérieur du lobe temporal et présente une organisation tonotopique, assurant la cartographie corticale de l'épithélium sensoriel de la cochlée. Ses fonctions concernant la discrimination et la localisation des sons, ainsi que le traitement des sons impliqués dans le langage humain.

Les aires secondaires ont une organisation tonotopique moins systématisée que l'aire A1. Elles interviennent elles aussi dans l'intégration des sons complexes et dans le langage humain (93).

#### **4. Couplage auditivo-moteur cortical**

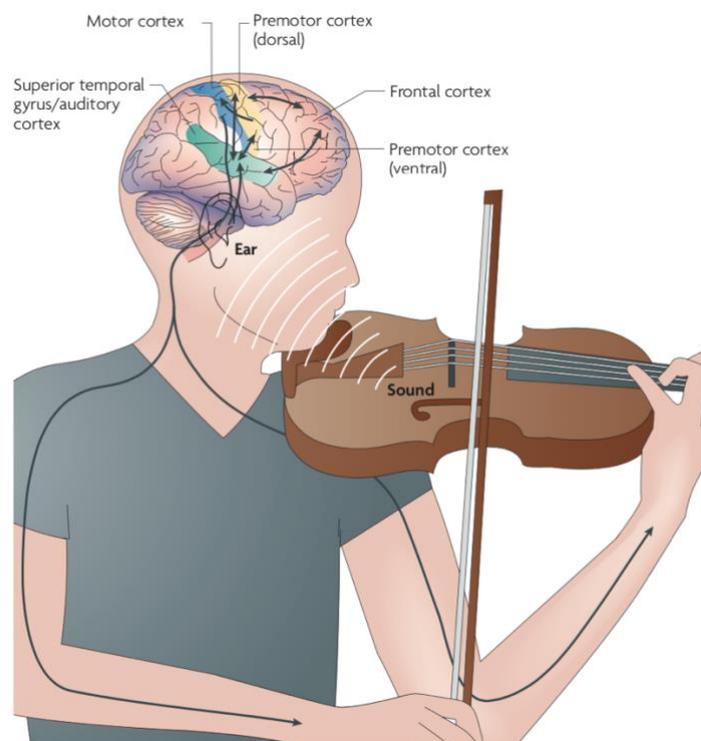
Les circuits neurologiques qui sous-tendent la pratique d'un instrument musical ont été décrits dès 2007 par Zatorre et collaborateurs dans une revue de la littérature très complète (94). Alors qu'il paraît naturel, voire « inné », de taper du pied sur un rythme musical entraînant, un stimulus visuel rythmé à intervalle régulier ne provoque pas cette même réaction motrice spontanée chez un individu, suggérant qu'il existe des interactions privilégiées entre les cortex moteur et auditif (95).

Les auteurs soulignent l'importance des interactions existantes entre les cortex auditif et moteur, encore appelé *couplage cortical auditivo-moteur* et décrivent les 3 fonctions élémentaires qu'exige selon eux le contrôle moteur d'un musicien : la synchronisation (ou « timing »), le séquençage de l'ordre moteur (ou « sequencing »), et l'organisation spatiale du mouvement (ou « spatial organization »).

À ce jour, les mécanismes physiologiques de l'initiation du mouvement et de la synchronisation temporelle ne sont pas pleinement élucidés et questionnent la notion de « *libre arbitre* » au sens neurologique du terme (96). Néanmoins des études en imagerie fonctionnelle ont mis en évidence l'implication de plusieurs régions corticales et sous-corticales, incluant le cervelet, les noyaux gris centraux et l'aire motrice supplémentaire (AMS). L'AMS serait impliquée dans le contrôle moteur à l'échelle de la seconde alors que le cervelet autoriserait un contrôle temporel plus fin, de l'ordre de la milliseconde (97).

Lorsqu'un musicien joue d'un instrument de musique, la production du son par l'instrument nécessite un haut niveau de motricité fine, sous le contrôle du cortex moteur. Le son produit est ensuite intégré par le cortex auditif après transduction auditive, et sert de « feedback » en temps-réel afin d'ajuster son jeu (puissance, note, rythme, anticipation de la note suivante) et obtenir l'effet désiré. Il est ainsi suggéré que l'activité du cortex pré-moteur pourrait influencer le niveau d'activation du cortex auditif avant la production effective d'un son, et inversement que la perception sonore entraînerait une activation des régions pré-motrices afin d'anticiper la note suivante. Il existe ainsi un lien étroit entre les processus intégratifs et productifs (Figure 12).

Les résultats de ces différentes études indiquent que le cortex auditif peut être recruté malgré l'absence de son et confirment, comme le soulignent Zatorre et Halpern (98), les témoignages de musiciens professionnels rapportant « entendre » leur instrument lorsqu'ils répètent un morceau mentalement.

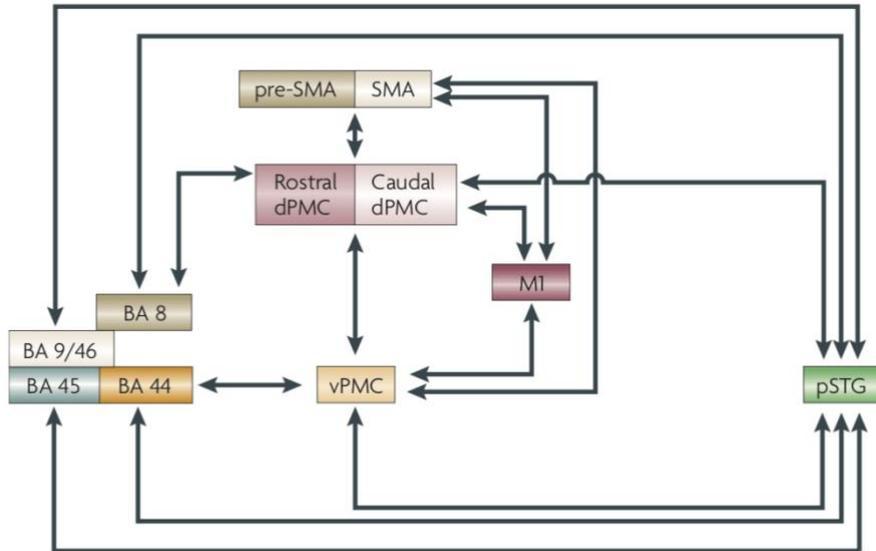


**Figure 12 :** Interactions auditivo-motrices durant une performance musicale.

*Extrait de Zatorre et al, 2007, Nature Reviews Neuroscience ; Reproduit et traduit avec la permission de Nature Publishing Group (Annexe II).*

Le schéma présenté en Figure 13 est basé sur des données issues d'études réalisées sur des primates non-humains et permettent de mieux appréhender le haut niveau de connexion neuronale existant entre le cortex moteur et le cortex auditif. Zatorre et collaborateurs y présentent les connexions neuronales directes que donnent le gyrus temporal supéro-postérieur (pSTG) vers les régions frontales, incluant les cortex pré-moteurs ventral et dorsal (vPMC et dPMC respectivement) ainsi que les aires 8 et 9/46 de Brodmann via les faisceaux arqué et longitudinal supérieur. Il existe également des projections nerveuses partant des aires auditives postérieures vers les parties dorsale et rostrale du sillon arqué (macaque), correspondant aux aires 44 et 45 de Brodmann. Les cortex pré-moteurs ventral et dorsal (vPMC, dPMC) présentent un haut niveau d'interconnexion, et présentent également de nombreuses connexions avec l'aire

motrice primaire (M1) et l'aire motrice supplémentaire (SMA). Il semble par ailleurs que l'aire motrice supplémentaire et l'aire pré-motrice supplémentaire ne présentent pas de connexion directe avec le gyrus temporal supérieur postérieur (pSTG).



**Figure 13** : Réseau neuronal impliqué dans le couplage auditivo-moteur cortical.

*Extrait de Zatorre et al, 2007, Nature Reviews Neuroscience ; Reproduit et traduit avec la permission de Nature Publishing Group (Annexe II).*

Expérimenté par tout un chacun, le phénomène d'*obsession musicale* a été défini trivialement par Michel Brenet (99) comme une « représentation mentale, incoercible et inconsciente, d'un air qui s'impose avec plus ou moins de fréquence ». Nommées *imageries musicales involontaires* (involuntary musical imagery INMI) dans le domaine des neurosciences cognitives, ces dernières sont un exemple typique des interactions corticales auditivo-motrices.

Le phénomène d'*imagerie musicale volontaire* (voluntary musical imagery VMI) a été étudié par Zatorre et Halpern en PET-TDM (100) et résulte d'une activation des gyrus frontal inférieur, gyrus temporal supérieur hémisphériques droits et de l'aire motrice supplémentaire par le cortex auditif primaire. L'unique étude réalisée concernant les bases neurales des INMI a été menée par Farrugia et collaborateurs (101) en 2015. Les auteurs retrouvaient une activation des mêmes aires que Zatorre et Halpern, et rapportaient un lien entre la fréquence des INMI et le volume des cortex fronto-temporaux droits et des gyrus cingulaire et gyrus angulaire gauches des sujets étudiés.

Bien que le réseau neuronal qui sous-tend les INMI ne soit pas clairement identifié, ces travaux laissent supposer l'existence d'une activation corticale auditivo-motrice conjointe, et possiblement auto-entretenu en raison des liens que ces aires entretiennent entre elles.

## **5. Problématique et question de recherche**

Le critère de jugement principal d'une technique de rééducation réside selon Minnes et collaborateurs 2003 (102) en sa capacité à améliorer la participation sociale du patient ainsi que son autonomie dans les AVQ, et par conséquent améliorer sa QDV. Les nouvelles approches rééducatives, dont font parties les thérapies basées sur la pratique musicale (TBPM) s'intègrent à cette démarche et sont prometteuses pour la rééducation des patients atteints de pathologies neurodégénératives.

La littérature démontre que les techniques actives et passives de musicothérapie sont en mesure de modifier durablement et créer de nouveaux réseaux neuronaux chez les patients post-AVC (103,104). Citons notamment Amengual et collaborateurs (103) qui ont mis en évidence une amélioration des scores moteurs (en motricité fine et grossière, et tâches diadococinétiques) chez 20 patients post-AVC ayant bénéficié d'un programme de musicothérapie active de 4 semaines (piano et batterie). Des mesures en stimulation magnétique transcrânienne (SMT) pré et post-programme retrouvaient une majoration des paramètres d'excitabilité du cortex moteur de l'hémisphère atteint (majoration de l'amplitude des potentiels évoqués moteurs), suggérant que la MT peut induire une réorganisation corticale chez les patients post-AVC à un stade chronique.

Dans leur revue de la littérature, Pereira et collaborateurs (105) retrouvaient une amélioration statistiquement significative des paramètres de marche, des fonctions cognitives, du contrôle moteur ainsi que de la mémoire visuo-spatiale chez des patients atteints d'une maladie de Parkinson idiopathique (MPI) et ayant bénéficié d'un protocole de musicothérapie.

Ces résultats se vérifient également dans la maladie d'Alzheimer (106), les techniques de musicothérapie active et passive ayant un effet bénéfique sur les symptômes non-moteurs : diminution du niveau d'anxiété, meilleure orientation temporo-spatiale, amélioration des scores cognitifs (MMSE), amélioration de la fluence verbale et de la mémoire épisodique.

À ce jour aucun traitement médicamenteux à visée symptomatique n'a apporté de preuve de son efficacité sur les troubles cognitifs présentés par les patients atteints de SEP. Seules les techniques de remédiation cognitive et l'entraînement aérobie présentent un intérêt dans la prise en charge

de ces troubles à l'échelle individuelle (107). Il est alors légitime de s'interroger quant à la place des TBPM dans la SEP.

La première revue de littérature systématique sur le sujet a été réalisée en 2006 par Ostermann et collaborateurs (108), mais ne permettait pas de conclure quant à l'efficacité de la MT chez les patients atteints de SEP en raison de la méthodologie des articles disponibles, essentiellement composée de cas cliniques. Cette revue de littérature était néanmoins pionnière sur le sujet et a éclairé une thématique encore très peu étudiée.

D'autres revues de la littérature ont été publiées plus récemment, mais leurs auteurs faisaient le choix d'étudier l'intérêt rééducatif de la musicothérapie dans la prise en charge des pathologies neurologiques sans distinction de physiopathologie (accidents vasculaires cérébraux, SEP, MPI, MA, démence entre autres) (4,109). Ces revues ne citaient souvent qu'un nombre très limité d'articles (2 à 4) concernant la SEP et n'étaient donc pas exhaustives.

#### **Plusieurs constats s'imposent :**

- La musicothérapie occupe une place de choix au sein de l'arsenal thérapeutique des rééducateurs, car revêtant un aspect ludique, interactif, et de développement personnel.
- Par conséquent la musicothérapie pourrait favoriser une bonne observance rééducative et revêtir un aspect motivationnel majeur avec notamment la possibilité d'intervenir auprès des patients dans le cadre de thérapie de groupe.

Cependant, seule une minorité d'essais cliniques concerne l'intérêt d'un protocole de musicothérapie dans la prise en charge des patients atteints de SEP. Par ailleurs, au sein de cette minorité d'essais cliniques, les différentes interventions sont très hétérogènes.

#### **Les objectifs spécifiques de cette revue étaient :**

- De rassembler et analyser les données issues d'essais contrôlés randomisés et non-randomisés étudiant l'intérêt des TBPM chez des patients atteints de SEP.
- De déterminer quelles sont les symptômes moteurs et non-moteurs significativement améliorés par un protocole rééducatif basé sur les principes de musicothérapie neurologique et selon quelles modalités, afin de faire émerger des pistes en vue de la création d'un protocole de rééducation de musicothérapie optimal.

# Partie III : Intérêt des thérapies basées sur la musique dans la prise en charge rééducative des symptômes moteurs et non-moteurs des patients atteints de sclérose en plaques : une revue de la littérature

## 1. Matériel et méthode

Une revue systématique de la littérature a été réalisée selon les critères du consortium *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analyses* (PRISMA) (110). La sélection des articles a été réalisée de Novembre 2018 à Avril 2019 au sein des bases de données Pubmed, The Cochrane Library, et Science Direct.

### 1.1. Stratégie de recherche

Les requêtes étaient rédigées en anglais avec des mots-clés de recherche de type MeSH (Medical Subject Headings). L'utilisation adjointe des opérateurs booléens « AND » et « OR » permettaient d'affiner les recherches, tel que figurant dans le Tableau 1.

Une recherche manuelle a également été réalisée dans les tables des matières des journaux suivants : The Journal of Music Therapy, Music Perception Interdisciplinary Journal, The American Music Therapy Association, Music Therapy Perspectives, the British Journal of Music Therapy, the Nordic Journal of Music Therapy, the Australian Journal of Music Therapy, the Canadian Journal of Music Therapy, Music and Medicine, Voices, The Arts in Psychotherapy.

Les bibliographies de chaque article répondant aux critères d'inclusion étaient également passées en revue afin de ne négliger aucune étude.

<i>Base de données</i>	<i>Termes de recherche</i>	<i>Limitations</i>	<i>Résultats</i>
<b>Science Direct</b>	(multiple sclerosis) AND ((active music therapy) OR (music based therapy) OR (music based intervention) OR (music therapy) OR (music medicine) OR (rhythmic auditory stimulation) OR (music supported therapy) OR (melodic intonation therapy))	“Research articles” “Data articles”  1960 - 2019	556
<b>Pubmed</b>	(multiple sclerosis) AND ((active music therapy) OR (music based therapy) OR (music based intervention) OR (music therapy) OR (music medicine) OR (rhythmic auditory stimulation) OR (music supported therapy) OR (melodic intonation therapy) OR (auditory feedback) OR (musical mnemonic) OR (musical cueing))	1960 - 2019	42
<b>The Cochrane Library</b>	(multiple sclerosis) AND ((active music therapy) OR (music based therapy) OR (music based intervention) OR (music therapy) OR (music medicine) OR (rhythmic auditory stimulation) OR (music supported therapy) OR (melodic intonation therapy) OR (auditory feedback) OR (musical mnemonic) OR (musical cueing))	“Trials”  1960 - 2019	26

**Tableau 1 : Résultats de recherche.**

## 1.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion et exclusion ont été définis selon le modèle PICO (Patient/Problem, Intervention, Comparison, Outcome) (111). Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- 1) Participants adultes de plus de 18 ans, présentant tout type de SEP (récurrente-rémittente, secondairement progressive, progressive primaire, progressive-récurrente), sans restriction de sévérité (tout stade EDSS confondu)
- 2) Intervention : tout type de rééducation basée sur les principes de musicothérapie neurologique (active ou passive), sans restriction concernant la durée du protocole, ni concernant une éventuelle éducation musicale antérieure des sujets inclus.
- 3) Comparaison : études contrôlées à niveau de preuve élevé  $\leq 2$  selon la Modified Sackett Scale (Annexe III) : essais contrôlés randomisés, essais prospectifs contrôlés non-randomisés, études de cohortes, Single Case Experimental Design (SCED) bien mené.
- 4) Critères de jugement principaux quantitatifs, concernant des symptômes moteurs (dextérité fine et/ou grossière, force motrice axiale / périphérique / respiratoire, paramètres de marche) ou non-moteurs (aphasie, dépression, anxiété, qualité de vie).

- 5) Études parues dans une revue à comité de lecture, publiées entre 1960 et 2019, rédigées en anglais ou français ; Thèse de doctorat en science ou doctorat médical, publiées entre 1960 et 2019, rédigées en anglais ou français.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- 1) Études à faible niveau de preuve : > 2 selon la Modified Sackett Scale (Annexe III).
- 2) Revues de la littérature.
- 3) Sujets inclus présentant une pathologie neurologique associée ou une pathologie évolutive.
- 4) Participants de moins de 18 ans, ou modèle animal.
- 5) Nombre de sujets < 10.
- 6) Intervention associant plusieurs types de musicothérapie chez les mêmes sujets.

### 1.3. Qualité des études

Trois échelles validées ont été utilisées afin d'évaluer la qualité méthodologique des articles inclus :

- La « Modified Sackett Scale » (MSS) (112) (Annexe III), permet quant à elle de déterminer le **niveau de preuve des études**, sur une échelle allant de 1 (essai contrôlé randomisé de grande qualité, niveau de preuve élevé) à 5 (études observationnelles, séries de cas).
- La « Physiotherapy Evidence Database Assessment Scale » (PEDro) (113) (Annexe IV) permet d'évaluer la qualité des **essais cliniques contrôlés randomisés** réalisés dans le domaine des sciences de la rééducation. Il s'agit d'une échelle internationale, validée en langue française et couramment utilisée en recherche clinique (<http://www.pedro.org.au>). Elle est constituée de 11 items avec un score maximal de 10 points, le premier item ne participant au score total. L'étude est considérée comme « bonne » lorsque le score est compris entre 6 et 10, « moyenne » pour un score de 4 à 5, et « faible » lorsque le score est inférieur ou égal à 3.
- La « Modified Downs and Black » (114) (Annexe V), permet d'évaluer la qualité des **essais cliniques contrôlés, randomisés ou non**. Le score final est obtenu après la cotation de 27 items, son score maximal est de 28 points. Une étude est considérée « excellente » lorsque son score est compris entre 26 et 28, « bonne » lorsque le score est compris entre

20 et 25, « moyenne » si compris entre 15 et 19, et « faible » s'il est inférieur ou égal à 14.

#### **1.4. Extraction des données**

Les paramètres suivants étaient recueillis :

- Caractéristiques démographiques des groupes intervention et contrôle : nombre de patients, âge moyen, sexe ratio, perdus de vue.
- Caractéristiques médicales des patients et des contrôles : stadification de la maladie selon la classification EDSS (Expanded Disability Status Scale, Annexe VI), présence de comorbidités.
- Caractéristiques du protocole étudié : type d'intervention, modalités et durées des séances, fréquence, durée de programme, intervention d'un musicothérapeute de formation.
- Critères d'évaluation : type d'analyse statistique, résultats principaux, taille d'effet selon l'intervention de manière à comparer l'efficacité des méthodes présentées dans chaque publication.

## **2. Résultats**

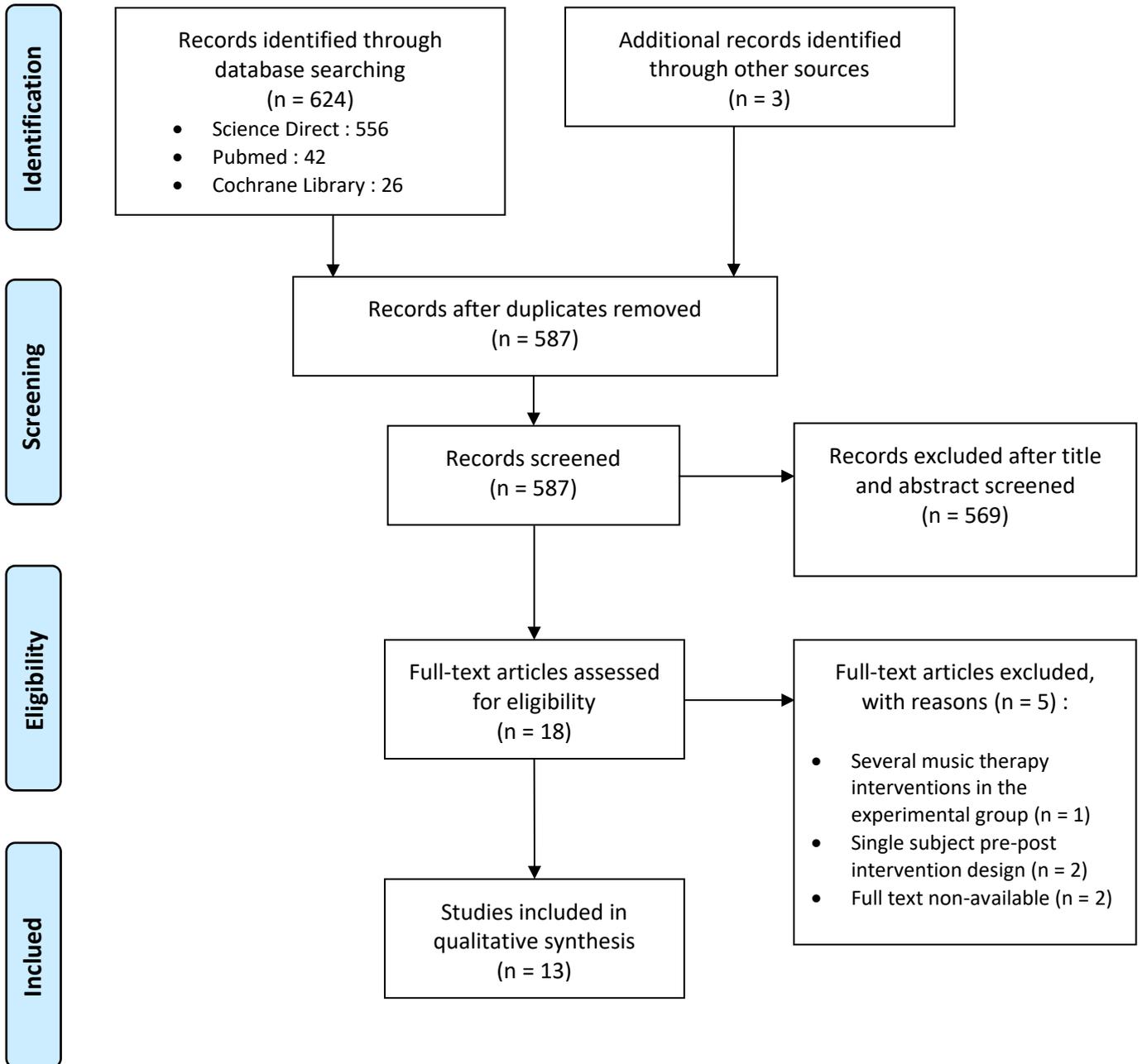
La stratégie de recherche a permis d'identifier 624 articles sur les bases de données Pubmed, Science Direct et Cochrane Library, 2 articles ont été trouvés par l'exploration des catalogues électroniques de journaux de musicothérapie. Trente-neuf des articles recensés étaient des doublons présents dans plusieurs bases de données. Après exclusion de ces doublons, 587 articles restants étaient étudiés sur la base de leurs titres et de leurs résumés respectifs. 569 articles ne répondaient pas aux critères d'inclusions et étaient exclus.

Dix-huit articles étaient éligibles à l'issue de ce processus. Treize études répondant aux critères d'inclusion sans rencontrer les critères d'exclusion étaient finalement retenus pour la revue de la littérature. Le processus de sélection des études est présenté par un diagramme de flux de type PRISMA (110) (Figure 14).

Les caractéristiques ainsi que les résultats principaux des études incluses sont quant à eux présentés dans le Tableau 3. Les caractéristiques de chaque protocole étudié sont présentées en Annexe dans le tableau 4.

Certains articles traitant des paramètres spatiaux et temporels de la marche humaine, un glossaire a été créé en Annexe VII définissant les principaux termes et concepts. Les termes dont la définition figure dans le glossaire sont marqués d'un astérisque\*.

**Figure 14 :** Diagramme de flux (PRISMA).



## 2.1. Qualités méthodologiques des études

Les études incluses ont été publiées entre février 2007 et juillet 2018 et intègrent 507 patients. Les journaux dans lesquelles elles étaient publiées présentaient un Impact Factor (IF) médian de 2,320 et un IF moyen de  $2,650 \pm 1,65$  (ET) [min – max : 0,47 – 5,649] (Tableau 2).

Concernant les scores obtenus par les études aux 3 échelles métrologiques :

- **Échelle MSS** : 8 essais contrôlés randomisés dont le score PEDro était  $> 6$  obtenaient le score maximal de 1 à la Modified Sackett Scale (MSS). 5 études obtenaient un score de 2, dont 3 essais contrôlés randomisés en raison d'un score PEDro  $< 6$ , ainsi que 2 essais contrôlés non-randomisés.
- **Échelle PEDro** : les études obtenaient un score moyen de  $5,91 \pm 1,22$  (ET), soit un score considéré comme « moyen ». Seuls deux essais n'étaient pas randomisés (Baram Y et al. (115), Aldridge D et al. (116)) et étaient donc exclus du calcul du score moyen PEDro qui est uniquement validé pour les essais contrôlés randomisés. Une étude obtenait un score « faible », 2 études étaient considérées « moyennes », et 8 études obtenaient un score jugé « bon ». Le détail des résultats obtenus à l'échelle PEDro est présenté en Annexe (Tableau 5).
- **Échelle MDBS** : Le score obtenu à l'échelle MDBS était également « moyen », avec un résultat moyen de  $17,77 \pm 3,03$  (ET) (Annexe, Tableau 6A). Deux études présentaient un score « faible », 8 études un score « moyen » et 3 études un score « bon ». Les résultats obtenus à chacune des sous-catégories de la MDBS (Tableau 6B) indiquaient une faiblesse globale des études dans leur validité externe (score de 7%) et leur puissance (score de 31%). Les scores aux autres sous-catégories étaient situés entre 60,67% et 69,45% (validité interne, biais).

Concernant la description des patients, 2 études ne décrivaient pas le stade EDSS des patients lors de leur inclusion (Conklyn D et al. 2010 (117), Gatti R et al. 2014 (118)), et 1 étude (Young HJ et al. 2018 (119)) n'utilisait pas la classification EDSS, mais le score PDSS (Patient Determined Disease Steps) dont les résultats sont corrélés au score EDSS avec un coefficient de corrélation de Spearman  $r_s = 0,8$  (120). L'âge moyen des patients n'était pas précisé dans 2 études (Wiens MS et al. 1999 (121), Aldridge D et al. 2005 (116)), ainsi que le sex ratio (116).

Les groupes contrôles de toutes les études étaient composés de sujets atteints de SEP, à l'exception de l'étude menée par Baram Y et collaborateurs (115) dont le groupe contrôle était composé de sujets sains.

Il est à noter que 2 études (122,123) dédiées à l'intérêt de la MT sur les symptômes non-moteurs de la SEP semblent découler du même travail initial (124), sans qu'il soit possible d'affirmer avec certitude qu'il s'agissait des mêmes échantillons initiaux. Les effectifs présentés par les auteurs étaient différents dans chacune de ces études, mais les courbes et certaines données présentées par Moore KS et al. 2008 (124) et Thaut et al. 2014 (123) semblent similaires. Cependant, les corpus concernés ne mentionnaient pas la nature commune de leur travail. Par ailleurs, les auteurs, Moore KS et Thaut MH, appartenaient au même laboratoire (Center for Biomedical Research in Music, Colorado State University, Fort Collins, CO, USA).

Pour terminer, 5 études n'impliquaient pas de musicothérapeutes mais étaient sous la supervision de thérapeutes dont la qualification professionnelle n'était pas systématiquement précisée (Tableau 4).

**Tableau 2 :** Impact Factor des journaux et qualités des études selon les échelles Modified Downs and Black Scale, Modified PEDro Scale, Modified Sackett Scale.

<i>First author and year</i>	<i>Wiens MS et al. 1999</i>	<i>Baram Y et al. 2007</i>	<i>Conklyn D et al. 2010</i>	<i>Garti R et al. 2014</i>	<i>Seebacher B et al. 2015</i>	<i>Seebacher B et al. 2017</i>	<i>Shahraki M et al. 2017</i>	<i>Seebacher B et al. 2018</i>	<i>Young HJ et al. 2018</i>	<i>Aldridge D et al. 2005</i>	<i>Moore KS et al. 2008</i>	<i>Thaut MH et al. 2008</i>	<i>Thaut MH et al. 2014</i>	
<b>Journal</b>	<i>Rehab. Nurs.</i>	<i>J. Neurol. Sci.</i>	<i>Neurorehab. Neural Re.</i>	<i>Physiother. Res. Int.</i>	<i>Pilot and Feasibility Studies</i>	<i>Mult. Scler. J.</i>	<i>J. Med. Life</i>	<i>Mult. Scler. J.</i>	<i>Arch. Phys. Med. Rehabil.</i>	<b>Partie I : Symptômes moteurs</b>	<i>Complement. Ther. Med.</i>	<i>J. Music Ther.</i>	<i>Music Percept.</i>	<i>Front. Hum. Neurosci.</i>
<b>Impact Factor</b>	1.351	2.651	3.757	NC	1.830	5.649	0,47	5.649	2.697	<b>Partie II : Symptômes non-moteurs</b>	1.979	1.735	1.152	2.870
<b>PEDro (/10)</b>	5	3	5	6	6	7	3	7	7	5	6	6	7	
<b>MDBS (/28)</b>	12	12	18	18	18	21	15	21	21	16	19	18	19	
<b>MSS (1-5)</b>	2	2	2	1	1	1	2	1	1	2	1	1	1	

Abréviations : NC = Non Communiqué.

**Tableau 3 : Caractéristiques générales des études et résultats principaux.**

<i>First author and year</i>	<i>Research question</i>	<i>Design</i>	<i>Subjects (n)</i>	<i>Controls</i>	<i>Primary Outcome</i>	<i>Variables evaluated</i>	<i>Main results</i>
<b>Partie I : Symptômes moteurs</b>							
<i>Wiens MS et al. 1999 (121)</i>	Effectiveness of individual music therapy in strengthening respiratory muscles through an emphasis on diaphragmatic breathing and coordination of breath and speech in adults with advanced MS	2-group randomized pilot study	20	MS	Respiratory muscle strength	Respiratory muscle strength (Mouth pressure testing : MIP = maximum inspiratory pressure. MEP = maximum expiratory pressure), speech, and quality of life	Improvement in the music therapy group in terms of expiratory muscle strength, vs deterioration in control group. Results were not statistically significant. Patients in both groups exhibited considerable weakness in their expiratory muscles, and results for 79% of the participants were below 30% of the predicted values.
<i>Baram Y et al. 2007 (115)</i>	Use of auditory feedback for gait management and rehabilitation in patients with MS	Prospective single-center parallel <b>non-randomized</b> controlled trial	25	<b>non-MS</b>	Gait parameters	On-line (device on) and residual short-term therapeutic effects on walking speed and stride length	Average improvement of 12.84% on-line and 18.75% residually in walking speed. Average improvement in stride length was 8.30% on-line and 9.93% residually. The improvement results are particularly noteworthy when compared with the lack of change in healthy control subjects.
<i>Conklyn D et al. 2010 (117)</i>	RAS vs standard care on gait parameters	Prospective single-centre parallel RCT	10	MS	Gait parameters	GAITrite : double-support time (percentage), step length, cadence, velocity, stride length, normalized velocity (the speed of each leg based on leg length, stride length, and velocity), and the functional ambulation performance score (a score derived from a number of ambulation parameters, including cadence, stride length, and normalized velocity). Walking speed (T25FW)	RAS significantly decreased double-support time (left: p=0.018, d=1,61; right: p=0,025, d=1,46), whereas trends with medium to high effect sizes were found for other gait parameters, including walking speed. A pooled within-group analysis showed significant improvement of cadence, stride length, step length, velocity, and normalized velocity after 1 week of treatment. Satisfaction level with RAS was high.
<i>Gatti R et al. 2014 (118)</i>	Keyboard playing vs mute keyboard playing on hand function	Prospective single-center parallel RCT	19	MS	Hand function	Perceived hand functional use measured by ABILHAND Questionnaire. Secondary outcomes : hand dexterity (9HPT), hand strength (Jamar and Pinch dynamometers).	Significant improvement (p = 0.003) for ABILHAND Questionnaire in favour of experimental group (mean between-group difference 0.99 logit [IC95%: 0.44; 1.54]), d = 1,66. Significant improvement within each group for 9HPT.

<i>Seebacher B et al. 2015 (125)</i>	music-cued MI, metronome cued MI and control on gait parameters	Feasibility study : Prospective three-group single-centre randomized controlled trial	30	MS	Recruitment rates, retention, compliance, adverse events and fatigue (Modified Fatigue Impact Scale).	Primary outcomes were recruitment rates, retention, compliance, adverse events and fatigue (MFIS).  Secondary outcomes were walking speed (T25FW) and walking distance (6MWT).	Retention of 100 %, no adverse events, good compliance, high acceptability of the interventions and no worsening of fatigue confirmed feasibility.  Improvement in walking speed and walking distance in music-cued MI group, and metronome cued MI group.  Worsening for both parameters in control group.
<i>Seebacher B et al. 2017 (126)</i>	music-cued MI, metronome cued MI and control on gait parameters	Prospective three-group single-center RCT	112	MS	Gait parameters	Primary outcomes were walking speed (T25FW) and distance (6MWT).  Secondary outcomes were walking perception (MSWS-12), fatigue (MFIS) and QoL (SF-36, MSIS-29, Euroqol-5D-3L Questionnaire).	Both interventions significantly improved walking speed, distance and perception. Significant improvements in cognitive but not psychosocial fatigue in the intervention groups, and physical fatigue improved only in the music-based group. Both interventions improved QoL; however, music-cued motor imagery was superior at improving health-related QoL.
<i>Shahraki M et al. 2017 (127)</i>	RAS on gait kinematic parameters in patients with MS	Prospective 2-group single-center parallel RCT	18	MS	Gait parameters	Stride length, stride time, double support time, cadence and gait speed were measured by motion analysis device.	Significant difference between stride length, stride time, double support time, cadence and gait speed in the experimental group, before and after the training (p<0.05). Significant difference between the E and C groups in the enhancement of stride length, stride time, cadence and gait speed in favor of the experimental group. While this difference was not significant for double support time. Effect sizes not calculated.
<i>Seebacher B et al. 2018 (128)</i>	music and verbally cued MI (MVMI), music-cued MI (MMI) or MI on walking, fatigue and quality of life (QoL) in PwMS.	Prospective three-group single-center RCT	60	MS	Gait parameters	Primary outcomes : walking speed (T25FW) and walking distance (6MWT).  Secondary outcomes : fatigue (MFIS), Quality of Life (MSIS- 29)	All interventions induced significant improvements in walking speed and distance, while MVMI was superior ( $\eta^2 = 0.143$ and $\eta^2 = 0.112$ respectively = medium effect sizes). After cued MI, fatigue and QoL significantly improved, with greatest changes seen after MVMI. All participants showed high MI ability. Post-intervention, sensorimotor synchronisation (SMS) was significantly more accurate after cued MI.
<i>Young HJ et al. 2018 (119)</i>	Effects of movement-to-music (M2M) and adapted yoga (AY), on physical and psychosocial outcomes in people with multiple sclerosis (MS).	Three-arm RCT	81	MS	Changes in mobility and balance, walking endurance, and lower extremity functional strength.	Primary outcomes : Mobility + balance : TUG test. Walking endurance : 6MWT ; Lower extremity functional strength : FTSST.  Secondary outcomes : fatigue (PROMIS) and pain (PROMIS Pain Interference-Short Form) over the past 7 days.	Significant group differences in TUG and 6MWT. Significant improvements in TUG (p=.01, d=0.7) and 6MWT (p=.04, d=0.6; controlled for PDDS) in M2M compared to controls.  No significant differences were observed when compared AY to controls. No significant group differences were found in FTSST, fatigue, and pain interference.

Partie II : Symptômes non-moteurs							
<i>Aldridge D et al. 2005 (116)</i>	Nordoff-Robbins MT approach vs standard medical treatment alone	Matched-pairs non-randomized control trial	20 (14f/6m)	MS	Effets of MT on depression, anxiety and quality of life	Depression, anxiety, fatigue and quality of life evaluations (BDI, HADS, IFSS, SESA, HAQUAMS, MSFC).	Not significant differences between groups but medium effect size on depression (d = 0.63), self-esteem (d = 0.54), and anxiety (d = 0.63). Significant improvements in the therapy group over time (U1—U4) in the scale values of self-esteem, depression and anxiety. In the follow-up, scale values for fatigue, anxiety and self-esteem worsen within the group treated with music therapy.
<i>Moore KS et al. 2008 (124)</i>	Effectiveness of music as a mnemonic device on learning and short term memory in people with MS	RCT	38	MS	Gain in verbal learning and short term memory	Verbal learning and memory : RAVLT, BSRT and a subset of the WMS-III).  Executive functioning : the Wisconsin Card Sorting Test (WCST).  Sustained attention : Seashore Rhythm Test (SRT).	No significant differences on the recognition memory test (RAVLT) between the two groups. Spoken group had more correct recognitions, fewer false alarms, and higher sensitivity index than those in the music group. Significant correlation between 3 AVLT measures (correct recognitions, false alarms, sensitivity index d') and clinical measures (EDSS, WCST (% of errors), SRT (% of words recalled, % of words in long-term storage, % of words in consistent long-term storage, % of words in short-term storage), Seashore Rhythm Test, and the Logical Memory I test) in the group music compared to the spoken one.
<i>Thaut MH et al. 2008 (122)</i>	Effectiveness of music as a mnemonic device on learning and short term memory in people with MS	RCT	20	MS	Gain in verbal learning and short term memory	Verbal learning and short term memory : Rey's Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT)	Patients in the music condition showed overall better word memory (significant paired word order memory at the end of free recall at M1 and M2, p=0,038) and significant better word order memory for the higher word order sequences (3-7 words, p<0,05).
<i>Thaut MH et al. 2014 (123)</i>	Interest of music as a mnemonic device for verbal learning, short term memory improvement, and inducing learning-related brain plasticity in PwMS	RCT	54 (38f/16m)	MS	Gain in verbal learning, short term memory improvements, brain plasticity	Verbal learning and short term memory : Rey's Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT) ; brain plasticity : oscillatory network synchronization in prefrontal area (EEG) expressed as 'learning-related synchronization' (LRS)	Patients in the music condition showed overall better word memory (specifically paired word order memory), better word order memory for higher word order sequences (5 words) and stronger bilateral frontal alpha LRS than patients in the spoken condition.

**Abbréviations :** 6MWT : 6-Minute Walk Test ; 9HPT : Nine Hole Peg Test ; AY : Adapted Yoga ; BDI : Beck Depression Inventory ; BSRT : Buschke's Selective Reminding Task ; EDSS : Expanded Disability Status Scale ; EEG : Electro-Encephalogram ; f : female ; FTSS : 5 times sit-to-stand test ; HAD : Hospital Anxiety and Depression Scale ; HAQUAMS : Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis ; IFSS : Incapacity and Fatigue Scale ; LRS : Learning-Related Synchronization ; m : male ; M2M : Movement-To-Music ; MEP = maximum expiratory pressure ; MFIS : Modified Fatigue Impact Scale ; MI : Motor Imagery ; MIP = maximum inspiratory pressure ; MS : Multiple Sclerosis ; MSFC : Multiple Sclerosis Functional Composite ; MSIS-29 : Multiple Sclerosis Impact Scale-29 ; MSWS-12 : Multiple Sclerosis Walking Scale-12 ; PPISF : PROMIS Pain Interference-Short Form PwMS : People with Multiple Sclerosis ; PROMIS : Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Fatigue-Short Formand ; QoL : Quality of Life ; RAVLT : Rey's Auditory-Verbal Learning Test ; RCT : Randomized Control Trial ; SESA : Scale for the Evaluation of Self-Acceptance ; SRT : Seashore Rhythm Test ; T25FW : Timed 25-Foot Walk Test ; TUG : Timed Up and Go ; WCST : Wisconsin Card Sorting Test ; WMS-III : Wechsler Memory Scale III.

## **2.2. Effets de la musicothérapie sur les symptômes moteurs**

### **2.2.1. Effets sur la motricité et la dextérité au membre supérieur**

Seule l'étude réalisée par Gatti et collaborateurs (118) s'intéressait à l'effet d'un protocole de musicothérapie active (piano) sur la fonction du membre supérieur au cours d'un essai contrôlé randomisé sur 19 patients atteints de SEP. L'étude était de qualité moyenne (MDBS) à bonne (PEDro). L'objectif principal était d'étudier l'évolution de la fonctionnalité de la main à l'aide d'un auto-questionnaire nommé ABILHAND. Les objectifs secondaires concernaient l'évolution de la dextérité (9HPT) et de la force manuelle (Jamar, Pinch Test).

Les patients des 2 groupes apprenaient à jouer 46 exercices successivement avec la main ayant obtenue le moins bon score de dextérité fine au Nine Hole Peg Test (9HPT). Les patients du groupe intervention jouaient sur clavier numérique dont les haut-parleurs étaient actifs tandis que le son était désactivé dans le groupe contrôle. Les séances quotidiennes duraient 30 minutes, pour une période totale de 15 jours (7,5 heures).

La fonction manuelle des patients des 2 groupes évaluée par le score ABILHAND était améliorée significativement ( $p=0,003$ ), avec une plus forte progression dans le groupe intervention se traduisant par un effet immense  $d=1,66$  ( $d$  de Cohen), suggérant l'importance de l'indiciage sonore et du couplage auditivo-moteur. La dextérité fine (9HPT) s'améliorait significativement dans le groupe intervention ( $p=0,001$ ) et dans le groupe contrôle ( $p=0,003$ ) mais sans différence significative entre eux. Il n'y avait pas de résultats significatifs pour les autres objectifs secondaires (force évaluée par Jamar et Pinch Test).

### **2.2.2. Effets sur la force des muscles respiratoires**

La seule étude de la littérature réalisée sur cette thématique a été réalisée par Wiens et collaborateurs (121). Cette étude concernait les effets de la MT sur la force des muscles respiratoires, l'amélioration de la parole et de la qualité de vie chez des patients atteints de formes avancées de SEP. Vingt patients étaient répartis en 2 groupes au cours d'un essai contrôlé randomisé. La rééducation reçue par le groupe intervention consistait en des exercices de prononciation monosyllabique (à visée de relaxation) réalisés préalablement à des exercices de respiration diaphragmatique (chant, ou textes déclamés en rythme). Le groupe contrôle recevait quant à lui une rééducation cognitive (non précisée) sans adjonction de MT. Les séances étaient

individuelles, sous contrôle d'un musicothérapeute, à raison de 3 séances hebdomadaires de 30 minutes pendant 12 semaines.

Bien que la pression expiratoire maximale (*Maximal Expiratory Pressure*, MEP) fût améliorée de +26 cm H<sub>2</sub>O dans le groupe intervention contre une dégradation de -7,5 cm H<sub>2</sub>O dans le groupe contrôle, les résultats n'étaient pas significatifs. Les résultats étaient très hétérogènes concernant la pression inspiratoire maximale (*Maximal Inspiratory Pressure*, MIP), avec paradoxalement une amélioration moyenne dans le groupe contrôle supérieure à celle du groupe intervention (résultats non-significatifs).

Les auteurs ne pouvaient pas conclure quant à l'efficacité de la technique employée sur la motricité respiratoire et recommandaient la réalisation d'une étude de plus forte puissance avec un calcul du nombre de sujet nécessaire évalué à 50 patients. La faiblesse de l'étude est constatée à l'échelle MDBS = 12 (score faible) ainsi qu'en PEDro = 5 (score moyen).

### **2.2.3. Effets sur les paramètres de marche, la motricité des membres inférieurs et l'équilibre**

Six études portaient sur l'utilisation des stimulations auditives rythmiques (SAR) chez des patients atteints de SEP (115,117,119,125-128) et utilisaient les SAR selon différentes modalités. Leur qualité était « moyenne » selon les échelles MDBS ( $18 \pm 3,46$ ) et PEDro ( $5,6 \pm 1,67$ ). Young HJ et collaborateurs (119) étudiaient quant à eux une technique appelée *movement-to-music* (M2M) dont la qualité était « bonne » aux deux échelles MDBS (score = 21) et PEDro (score = 7).

Concernant les SAR, les durées et fréquences d'intervention étaient très variables d'une étude à l'autre : une session unique pour Baram et al. (115), 3 fois 30 minutes par semaines sur 3 semaines pour Shahraki et al. (127), et 4 études comprenant des programmes de 4 semaines :

- Conklyn D. et al (117) : 20 minutes quotidiennes,
- Seebacher et al. (125,126,128) : 17 minutes 6 fois par semaine.

Le programme M2M de Young HJ et al. (119) était de 3 séances hebdomadaires d'une heure sur 12 semaines.

### **SAR en boucle fermée (1 étude)**

Baram et Miller (115) ont été les premiers à s'intéresser à l'utilisation des stimulations auditives rythmiques (SAR) sur les paramètres de marche de patients atteints de SEP. L'étude qu'ils ont menée était un essai contrôlé non-randomisé, incluant 14 patients présentant une SEP avec un score EDSS modéré allant de 3,5 à 6, ainsi que 11 sujets sains dans le groupe contrôle. L'intervention proposée se déroulait sur une séance unique au cours de laquelle les patients étaient équipés d'un métronome particulier générant un indice sonore rythmé par la fréquence propre des pas du patient.

A l'issue de la séance on notait une amélioration moyenne de la vitesse de marche de 12,84% et une amélioration de 8,30% de leur longueur de pas lors du port du métronome en comparaison des valeurs obtenues en *baseline*. Il existait une amélioration résiduelle des mêmes paramètres à raison de 18,75% (vitesse de marche) et 9,93% (longueur de pas) au retrait de l'indice sonore. Il n'existait pas de changement notable dans le groupe contrôle qui ne bénéficiait pas de l'indication sonore : dégradation de -3,02% ( $\pm 4,76$ ) de la vitesse de marche et +0,36% ( $\pm 3,09$ ) de longueur de pas (calculs réalisés à partir des données de l'article).

### **SAR conventionnelles (5 études)**

Conklyn D et al. (117), Shahraki M et al. (127) ainsi que Seebacher B et al. (125,126,128) utilisaient quant à eux les SAR conventionnelle, à savoir l'utilisation d'indices sonores à des fréquences définies préalablement par les investigateurs.

L'étude menée par Shahraki et collaborateurs (127) était un essai contrôlé randomisé au cours duquel 18 patients présentant un score EDSS compris entre 3 et 6 étaient inclus et randomisés en 2 groupes. Le groupe « intervention » recevait une rééducation par SAR à l'aide d'un métronome dont le rythme était fixé à 110% de la cadence de confort du patient. Le groupe contrôle bénéficiait de séances de réentraînement à la marche sans SAR. Les 2 groupes étaient sous la supervision d'un thérapeute, et le rythme des séances était de 30 minutes, 3 fois par semaine, pendant 3 semaines. Les paramètres de marche étaient analysés en analyse quantifiée de la marche (AQM).

Les résultats étaient en faveur d'une amélioration de l'ensemble des paramètres spatio-temporels de la marche, l'intervention augmentait significativement la longueur d'enjambée\*, la durée

d'enjambée\*, la cadence de marche\* et de la vitesse de marche\*, et entraînait une diminution significative du temps d'appui bipodal\*. (\*cf. Glossaire, Annexe VII).

Conklyn D et al. obtenaient des résultats concordants au cours d'un essai contrôlé randomisé basé sur l'utilisation des SAR dans un programme de rééducation de la marche à domicile incluant 10 patients atteints de SEP. Les SAR consistaient en 8 mélodies composées spécialement pour l'étude, et chaque mélodie était dupliquée selon 15 tempos différents (paliers de 5 battements par minute (bpm) de 50 à 120bpm). Le groupe intervention diminuait significativement son temps d'appui bipodal\* avec une taille d'effet très élevée, allant de 1,46 à 1,61 (d de Cohen).

Seebacher et collaborateurs se sont penchés sur l'utilisation de différents types de SAR au cours de 3 études successives. Les 2 études réalisées initialement (125,126) couplaient les techniques d'indilage sonore (SAR) avec une technique d'imagerie mentale (IM) (= représentation mentale de la réalisation d'un mouvement sans que le patient n'effectue le geste). L'objectif était d'étudier l'efficacité d'une rééducation composite (SAR + IM) sur les paramètres de marche à raison de 17 minutes d'entraînement 6 fois par semaine pendant 4 semaines.

Les auteurs répartissaient les patients en 3 groupes : imagerie mentale + musique (groupe A) ; imagerie mentale + métronome (groupe B) ; groupe contrôle sans intervention (groupe C).

- La première étude (125) était une étude de faisabilité réalisée sur 30 patients, dont les résultats étaient favorables (absence d'événement indésirable, bonne tolérance à l'effort des patients inclus). Les vitesses de marche (évaluées par Timed 25-Foot Walk) et la distance de marche (Test de Marche de 6 Minutes) s'amélioraient dans les groupes A et B, alors qu'elles se dégradaient dans le groupe contrôle (C).
- Ces tendances se confirmaient lors d'une étude de plus forte puissance (126) réalisée selon les mêmes modalités mais avec un effectif de 112 patients. Les vitesses et la distances de marche s'amélioraient significativement ( $p < 0,0001$ ) dans les groupes A et B avec une taille d'effet importante (*large*) (taille d'effet ANOVA,  $\eta^2 = 0,581$  pour la vitesse de marche et  $\eta^2 = 0,596$  pour la distance de marche).

La méthodologie de la troisième étude réalisée par Seebacher et collaborateur (128) différait des 2 autres. Les auteurs répartissaient 59 patients en 3 groupes : IM + indilage musical et verbal (groupe A) ; MI + musique seule (groupe B) ; IM seule (groupe C). La fréquence des sessions

d'entraînement à domicile et la durée du programme étaient identiques aux 2 études initiales (17 minutes, 6 fois par semaine, pendant 4 semaines).

Les résultats concordaient avec les 2 premières études, la vitesse de marche et la distance de marche s'amélioraient significativement dans les 3 groupes avec des tailles d'effets respectives de  $\eta^2 = 0,143$  et  $\eta^2 = 0,112$  correspondant à un effet « moyen » (*medium*) (tailles d'effet ANOVA pondérées des 3 groupes). Il existait une différence significative entre les groupes A et C, en faveur d'une supériorité de l'indiciage musical et verbal.

### **Danse (1 étude)**

Young HJ et al. ont étudié l'intérêt d'une technique de rééducation basée sur des mouvements de danse, appelée M2M (movement-to-music) ainsi qu'une technique adaptée du yoga (*adapted yoga*, AY). L'étude intégrait 81 patients, randomisés en 3 groupes : M2M ; AY ; et un groupe contrôle correspondant à des patients sur liste d'attente pour une prise en charge rééducative ultérieure. Les séances étaient réalisées en groupe sous la supervision d'un musicothérapeute. L'objectif principal concernait la mobilité globale et l'équilibre (évalués par le Timed Up and Go Test, TUG), l'endurance à la marche (Test de marche de 6 Minutes, T6M) et l'évaluation du niveau fonctionnel de motricité des membres inférieurs (évalué par le 5 Times Sit-To-Stand Test, 5TSST).

Concernant l'équilibre et l'endurance à la marche, seule l'intervention M2M entraînait une amélioration significative au TUG ( $p=0,01$  ;  $d=0,7$ ) et au T6M ( $p=0,04$  ;  $d=0,6$ ) en comparaison des groupes AY et contrôle. Les tailles d'effets observés ( $d$  de Cohen) correspondaient à un effet « moyen » (*medium*). Il n'existait pas de différence significative pré et post-intervention au 5TSST dans les différents groupes.

### **2.3. Effets de la musicothérapie sur les symptômes non-moteurs**

Quatre essais avaient pour objectif principal l'étude de techniques de MT sur les symptômes non-moteurs de la SEP (116,122–124). Un essai n'était pas randomisé (116) et était exclu du calcul du score PEDro moyen, égal à  $6,33 (\pm 0,58)$ , et correspondant à une « bonne » qualité des études. Le score MDBS moyen incluant l'essai non randomisé était de  $18 (\pm 1,41)$ , correspondant à une qualité « moyenne ».

Trois essais présentés dans la partie précédente (symptômes moteurs) étudiaient les symptômes non-moteurs en objectifs secondaires (119,126,128) et présentaient des scores moyens PEDro et MDBS de 7,0 ( $\pm 0,00$ ) et 21,33 ( $\pm 0,58$ ) respectivement, jugés « bons ».

### **2.3.1. Effets sur la thymie, la fatigue, la douleur et la qualité de vie**

Aldridge D et al. 2005 (116) ont étudié l'intérêt d'un protocole de MT active de type Nordoff-Robins (intervention active du musicothérapeute et du patient à travers du chant et de la pratique instrumentale) sur la dépression et l'anxiété (Beck Depression Inventory BDI, Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), l'acceptation de la maladie (Self-Acceptance Scale, SESA), la fatigue (Incapacity and Fatigue Scale, IFSS), la qualité de vie (Hamburg Quality of Life Questionnaire in Multiple Sclerosis, HAQUAMS) et les scores fonctionnels (EDSS et Multiple Sclerosis Multiple Composite MSFC). Vingt patients étaient randomisés en 2 groupes, le groupe intervention bénéficiait de 8 à 10 sessions de MT réparties sur 12 mois.

Il n'existait pas de différences significatives entre les groupes à l'issue de l'intervention, mais les symptômes dépressifs, anxieux et l'acceptation de la maladie s'amélioraient dans les 2 groupes avec des tailles d'effet (d de Cohen) « moyennes » ou *medium* (dépression  $d=0,63$  ; anxiété  $d=0,63$  ; l'acceptation  $d=0,54$ ). Il existait une amélioration significative des scores d'acceptation, de dépression et d'anxiété dans le groupe intervention entre la première et la dernière session. Ces mêmes scores et celui de la fatigue se dégradèrent lors de l'évaluation suivie à 6 mois de l'arrêt du protocole. Il n'existait en revanche aucune variation significative des scores fonctionnels (EDSS, MSFC) ni pour la qualité de vie (HAQUAMS).

Deux des études réalisées par Seebacher B et collaborateurs avaient également des objectifs secondaires portant sur la fatigue et la qualité de vie :

- L'étude de Seebacher B. et al. 2017 (126) retrouvait une amélioration significative du sous-score de fatigue physique (Modified Fatigue Impact Scale, MFIS ;  $p=0,001$ ) dans le groupe A (IM + musique). La qualité de vie était améliorée significativement dans les groupes A et B (IM + métronome) avec une amélioration cliniquement significative sur la QDV psychique dans le groupe A uniquement (Multiple Sclerosis Impact Scale-29, MSIS-29). L'amélioration de la QDV liée à l'état de santé général s'améliorait significativement dans les groupes A et B pour les sous-scores de QDV physique et de QDV mentale au Short Form-36 Health Survey, ainsi qu'à l'EuroquoL-5D-3L

Questionnaire. Les tailles d'effet n'étaient pas calculées. Le groupe contrôle ne montrait aucun changement significatif sur ces mêmes paramètres.

- Les résultats de l'étude de Seebacher B et al. 2018 (128) concordent avec l'étude précédente. Les sous-scores de fatigue physique, cognitive et totale de l'échelle MFIS s'amélioraient dans les groupes où l'imagerie mentale était réalisée avec indiçage (groupes A : IM + indiçage musical et verbal ; et groupe B : IM + musique). La fatigue psychosociale s'améliorait significativement dans tous les groupes ( $p < 0,01$ ) avec une tendance supérieure dans le groupe A (indiçage verbal et musical).

La QDV physique s'améliorait significativement dans tous les groupes ( $p = 0,007$ ), et l'analyse post-hoc montrait une amélioration significative dans le groupe A uniquement ( $p = 0,005$ ).

En revanche, la technique de rééducation M2M basée sur la danse, étudiée par Young HJ et collaborateurs (119) ne mettait en évidence aucun résultat significatif concernant leurs objectifs secondaires, la fatigue et la douleur au cours des 7 derniers jours, évaluées par les sous-scores de l'échelle PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System). Il existait néanmoins une tendance à la diminution de la fatigue dans le groupe M2M lors des analyses post-hoc, en comparaison des résultats obtenus par le groupe contrôle.

### **2.3.2. Effets sur la cognition et la plasticité cérébrale**

Moore KS et collaborateurs 2008 (124) se sont intéressés aux propriétés de la musique - utilisée en tant que moyen mnémotechnique (*musical mnemonics*) – sur les capacités d'apprentissage et de traitement de l'information par la mémoire à court terme (mémoire de travail). Il s'agissait d'un essai contrôlé réalisé sur 38 patients atteints d'une SEP, randomisés en 2 groupes : un groupe « musique » et un groupe contrôle.

Les patients étaient évalués à l'aide de 5 tests psychométriques :

- Apprentissage verbal et mémoire à court terme :
  - o Rey's Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT)
  - o Buschke's Selective Reminding Task (BSRT)
  - o Un sous-test du Weschler Memory Scale (WMS-III)
- Fonctions exécutives : Wisconsin Card Sorting Test (WCST)
- Attention soutenue : Seashore Rhythm Test (SRT).

Au cours du test RAVLT, les patients devaient répéter une liste de 15 mots (liste A) immédiatement après l'avoir écoutée afin de la mémoriser. Ils disposaient de 10 essais pour mémoriser cette liste. Les patients du groupe « musique » chantaient les mots sur l'air de la comptine « *Skip to my Lou* », les patients du groupe contrôle répétaient la liste normalement.

Les patients devaient réaliser 2 épreuves distractives, dont l'une comprenait l'apprentissage d'une liste de mots secondaires (liste B), avant qu'une dernière liste de 50 mots contenant les mots des listes A et B ne soit présentée aux patients sur un ordinateur. L'objectif de cette épreuve finale était de reconnaître les mots de la liste initiale (liste A).

Il n'existait pas de différence significative entre les groupes musique et contrôle au test RAVLT pour l'apprentissage verbal et l'amélioration de l'empan de mémoire à court terme, mais l'analyse des sous-tests du RAVLT révèle que les patients du groupe contrôle obtiennent de meilleurs résultats que le groupe « musique » pour la reconnaissance appropriée des mots, qu'ils commettent moins de fausses reconnaissances (reconnaître à tort un mot de la liste A) et ont un meilleur index global de sensibilité (capacité à discriminer la bonne réponse).

Paradoxalement, ces tendances n'étaient corrélées aux autres tests (WCST, BSRT, SRT) que dans le groupe « musique », ne permettant pas de conclure quant à l'intérêt de la musique comme support mnémotechnique lors de cette étude.

Une seconde étude réalisée la même année par Thaut MH et al. (122) utilisait le même protocole que Moore et al. 2008 (124), à l'exception que le test de reconnaissance des 50 mots n'était plus réalisé et que la mélodie utilisée dans le groupe « musique » était créée spécialement pour l'étude (Tableau 4, Annexe). Les résultats au test RAVLT étaient significatifs dans le groupe « musique » concernant le nombre de mots et l'ordre des mots rappelés à l'issue des 10 essais de mémorisation et des tâches de rappel après distraction ( $p=0,038$ ).

Dans une dernière étude, Thaut MH et collaborateurs (123) reprenaient le même protocole que celui de leur étude réalisée en 2008 (122), et intégraient la réalisation concomitante d'un électroencéphalogramme (EEG) en parallèle du test RAVLT afin d'étudier les modifications de plasticité cérébrale induites par l'indication musicale. Les auteurs reproduisaient les résultats de leurs précédents travaux au test RAVLT, qui étaient significatifs dans le groupe « musique » concernant le nombre de mots et l'ordre des mots rappelés à l'issue des 10 essais de mémorisation et des tâches de rappel après distraction ( $p=0,038$ ). Les patients du groupe « musique » présentaient un rythme alpha frontal bilatéral statistiquement plus élevé que dans le groupe

contrôle ( $p < 0,05$ ). Les auteurs émettaient l'hypothèse d'un niveau de recrutement plus important des aires préfrontales lors de l'apprentissage verbal avec indiçage musical.

### **3. Discussion**

#### **3.1. Forces et limites**

L'objectif de cette revue de la littérature était de déterminer s'il existe des arguments en faveur de l'utilisation des thérapies fondées sur la musique dans la rééducation des symptômes moteurs et non-moteurs des patients atteints de SEP.

Les interventions des études incluses à ce travail ciblaient les symptômes de la SEP jugés les plus invalidants par les patients d'après la revue de Feinstein et collaborateurs (61) (troubles de la marche, de l'équilibre et de la motricité, fatigue, troubles cognitifs, troubles de l'humeur). Ces symptômes participent activement à la dégradation globale de la qualité de vie des patients.

Les techniques de musicothérapie (MT) étudiées étaient diverses, et dérivait des principes de MT active (pratique du piano, chant, danse adaptée) et passive (indiçage par stimulations auditives rythmiques ou musique) théorisés par Thaut et collaborateurs (81). Certains travaux avaient également recours à des techniques composites de MT, alliant imagerie mentale et indiçage sonore.

Deux grands axes émergent à l'issue de ce travail de synthèse, et concernent respectivement la rééducation des symptômes moteurs et des symptômes non-moteurs des patients atteints de SEP :

- L'intérêt des techniques de Stimulations Auditives Rythmiques (SAR) dans la rééducation de la marche.
- Le recours à l'Entraînement Musical Mnémonique (EMM) dans la rééducation des perturbations de la mémoire de travail.

Plusieurs facteurs viennent néanmoins limiter cette revue de la littérature. Un des premiers constats a été que le nombre d'études dans la littérature est très limité, ainsi que le nombre de patients inclus dans ces études. La première conséquence est que les auteurs ne pouvaient pas corrélérer les scores obtenus aux tests dans les différentes études, aux scores de gravité des patients, n'étant pas en mesure de réaliser des analyses en sous-groupes.

Comme le souligne Porter et al. (129) ainsi que Lagasse et al. (130), la recherche en musicothérapie est souvent confrontée à des problématiques de design d'étude et de recrutement. Cela est d'autant plus criant dans le cas de la SEP, dont la variation d'activité clinique et de progression peut majorer le nombre d'abandon précoce de projet, voire fausser les résultats (la survenue d'une poussée est un facteur de confusion fréquent).

Deuxièmement, les études sélectionnées présentaient des interventions très hétérogènes. Une même technique pouvait être étudiée avec un protocole différent par chaque auteur concerné (variabilité de la fréquence et la durée de l'intervention). Parfois, certains travaux ne précisaient pas le score EDSS des patients inclus, posant le problème de l'inférence des données obtenues alors même que la méthodologie de ces travaux était optimale. En outre, la comparabilité des résultats obtenus pour une même intervention dans 2 études différentes n'était pas assurée. On peut également regretter que les tailles d'effets des différentes interventions n'aient été que trop peu rapportées par les auteurs.

Troisièmement, les études incluses à cette revue étaient de qualité « moyenne » selon l'évaluation par les échelles PEDro ( $5,91 \pm 1,22$ ) et MDBS ( $17,77 \pm 3,03$ ). Cela pouvait être lié à la méthodologie employée, à la présence d'un effectif faible rendant impossible l'inférence des résultats. Nous recommandons ainsi la réalisation d'études de plus forte puissance de manière à pouvoir conclure quant à l'utilité des techniques employées. Ces constats sont néanmoins à nuancer dans la mesure où l'analyse détaillée des échelles PEDro et MDBS montre des différences notables de classement concernant une même étude (Tableaux 3 et 4, Annexes), avec une tendance selon l'échelle MDBS à sous-évaluer des études pourtant de bonne qualité. Plusieurs auteurs (131,132) ont fait ce constat, et ont démontré que les échelles MDBS et PEDro ne sont que modérément corrélées entre elles.

Pour finir, le choix des critères d'inclusions peut également être questionné devant une littérature peu abondante. Vinciguerra et collaborateurs (133) dans une revue de la littérature parue en juillet dernier, faisaient le choix d'intégrer des études à plus faibles niveaux de preuve de manière à résumer les différents types d'intervention possibles dans le domaine de la musicothérapie appliquée à la SEP. Les auteurs n'analysaient pas les critères de validité intrinsèque et extrinsèque des études (absence d'évaluation métrologique), ni la littérature connexe permettant d'étayer les hypothèses physiopathologiques.

### 3.2. Hypothèses physiopathologiques

#### **Stimulations auditives rythmiques et pratique instrumentale (piano)**

L'amélioration de la motricité grâce à la pratique d'un instrument musical (83,134) ou la rééducation par SAR a déjà prouvé son efficacité dans la prise en charge rééducative de la marche des patients présentant les séquelles d'un AVC (135,136), d'une paralysie cérébrale (137) d'une maladie de Parkinson (138). A son tour, cette revue met en lumière les résultats des travaux concernant l'application des SAR dans l'indication de la SEP et souligne la reproductibilité des résultats de 5 études (115,117,126–128) obtenant une amélioration significative des paramètres spatio-temporels de la marche après un protocole de SAR (à l'exception de Baram et al. (115)).

Bethoux et al. (139) suggèrent quant à eux que l'indication sonore facilite la plasticité corticale des patients atteints de SEP. Dix patients atteints de SEP étaient recrutés dans cet essai, et bénéficiaient d'un entraînement sans puis avec SAR et les paramètres spatio-temporels de marche étaient mesurés sur un tapis de marche instrumenté. Les patients bénéficiaient ensuite d'un PET-scanner cérébral au cours duquel il leur était demandé de s'imaginer marcher (imagerie mentale) à un rythme régulier, avec ou sans SAR. Les auteurs constataient une majoration de l'activation du gyrus frontal supérieur gauche, du gyrus cingulaire antérieur gauche et du gyrus temporal supérieur gauche. Le recrutement de ces aires est corrélé à un meilleur niveau des fonctions exécutives, du couplage auditivo-moteur, et de l'attention (140).

En revanche, la pratique instrumentale dans le cadre d'un protocole de MT chez des patients atteints de SEP n'a été étudiée que dans l'étude menée par Gatti et al. (118). Cet essai bénéficiait d'une méthodologie de qualité et obtenait des résultats significatifs sur les scores fonctionnels et de dextérité fine aux membres supérieurs (ABILHAND et 9HPT respectivement).

Bengtsson et collaborateurs (141) rapportaient que la pratique du piano – et donc de tout instrument de musique – peut induire une plasticité spécifique de la substance blanche cérébrale et accroître la myélinisation de certaines régions cérébrales par la majoration du niveau de couplage auditivo-moteur. Cette étude, menée en tractographie par résonance magnétique, mettait en évidence une augmentation de l'anisotropie fractionnelle (AF) (témoin indirect de la microarchitecture de la substance blanche) dans le corps calleux, le tractus cortico-spinal, le tractus cortico-cortical, ainsi que dans la région postérieure de la capsule interne. Ces régions sont impliquées dans le contrôle moteur fin, la coordination bimanuelle et l'intégration du message nerveux auditif (142). Les auteurs parlent ainsi d'un cercle vertueux opérant chez les

pianistes, car la myélinisation accrue de ces régions améliore la vitesse de transmission du message nerveux et donc la précision de la performance musicale.

Citant les travaux de Bethoux & al. (139) et Bengtsson & al. (143), Ghai et collaborateurs (144) émettent l'hypothèse qu'une rééducation prolongée par indiçage sonore (dont les SAR) pourrait améliorer les performances motrices chez des patients atteints d'une SEP. Le mécanisme d'action proposé est mixte, associant une augmentation du niveau de couplage auditivo-moteur améliorant la motricité automatique grâce à la rythmicité des stimuli. La seconde action pourrait intervenir sur le plus long terme via l'augmentation du niveau de myélinisation de la substance blanche induite par la pratique instrumentale. Les auteurs recommandent d'étudier l'action spécifique de l'indiçage sonore sur la plasticité de la substance blanche cérébrale chez les patients atteints de SEP.

L'amélioration des performances motrices, évoquée plus haut, a été étudiée par Thaut et collaborateurs (145) dans une publication parue en 1993. L'objectif était de mesurer les variations de l'activité musculaire des muscles gastrocnémiens en électromyographie de surface avant et après un protocole de SAR chez des patients présentant des séquelles d'AVC. Les SAR entraînaient une augmentation de l'amplitude de l'activité électromyographique en faveur d'un meilleur recrutement d'unités motrices dans les gastrocnemius. Les paramètres spatio-temporels de la marche s'amélioraient également. Les auteurs avançaient l'hypothèse que la rythmicité des stimuli est responsable d'une meilleure commande motrice centrale et d'un niveau supérieur de recrutement musculaire, autorisant un meilleur contrôle du mouvement.

Au vu des avancées récentes en imagerie fonctionnelle, Shahraki et collaborateurs (127) mettent en avant l'action des SAR sur le circuit neuronal du couplage auditivo-moteur. Il est, en effet, démontré que l'utilisation des SAR augmente le niveau d'activation du cortex moteur primaire, du cortex pré-moteur (dont l'aire motrice supplémentaire), des ganglions de la base et du cervelet (143), corroborant les observations neurophysiologiques de Thaut et al. en 1993 (145).

Baram et collaborateurs (115) recommandent l'utilisation d'indices sonores en « boucle fermée » (*closed loop*) au cours desquels la fréquence de la stimulation sonore n'est pas régulière, mais déterminée par la fréquence des propres pas du patient : le rythme initialement irrégulier, se régularise par un rétrocontrôle auditif progressif. Il est supposé que cette technique permettrait aux patients d'améliorer davantage leurs paramètres de marche spatio-temporels qu'avec les SAR conventionnelles. Ces dernières pourraient, selon les auteurs, avoir l'effet paradoxal de dégrader

la marche en « imposant » un tempo pouvant générer un stress sur le patient ne pouvait atteindre l'objectif fixé.

Shahraki et al. (127) émettent quant à eux l'hypothèse que les SAR amélioreraient l'équilibre par la stimulation du cortex auditif, qui exerce lui-même un rétrocontrôle positif sur le système vestibulaire. L'équilibre est un processus neurologique complexe qui requiert un haut niveau d'intégration sensori-motrice, et un nombre croissant de publications (146–148) considèrent que l'audition pourrait constituer une quatrième source de rétrocontrôle sur l'équilibre, s'ajoutant aux afférences visuelle, vestibulaire et proprioceptive dont le rôle est reconnu. Le système auditif pourrait contribuer aux fonctions d'équilibration en fournissant des indices de la conformation spatiale du lieu au SNC (localisation des sons dans un volume défini grâce à l'audition binaurale).

Partant de ce postulat, Kanegaonkar et al. (146) ont étudié l'équilibre postural de sujets sains sur une plateforme instrumentée dans différentes situations. Les auteurs rapportaient une dégradation de l'équilibre lorsque les sujets avaient les yeux clos, dégradation qui se majorait lorsque la mesure du centre de pression s'effectuait dans une salle insonorisée et que les sujets étaient équipés de bouchons d'oreilles. De même, Stevens et al. (148) ont étudié les variations du centre de pression en l'absence ou en présence de son (bruit-blanc) dans un groupe hétérogène de 18 sujets (12 sujets sains et 6 sujets avec troubles de l'équilibre). Les mesures étaient réalisées sur une plateforme instrumentée placée dans une cabine insonorisée dont 4 haut-parleurs étaient placés à des positions spécifiques de manière à produire une perception binaurale du son. Les auteurs relevaient une diminution de 41% de la variation du centre de pression lorsqu'un « bruit-blanc » était émis dans la cabine.

Le postulat inverse a également été étudié, et plusieurs équipes ont rapporté des dégradations des fonctions d'équilibration liées à la perte d'audition. Cette dernière était associée à une majoration du nombre de chutes rapportées (149) et une réduction de la mobilité, liée, entre autres, à un contrôle postural moins efficace (150). Malgré ces nombreuses observations cliniques, les mécanismes physiologiques du rétrocontrôle de l'équilibre par l'audition ne sont pas entièrement élucidés.

### **Entraînement Mnémotechnique Musical (*musical mnemonics*) :**

Les altérations de la mémoire constituent l'une des atteintes cognitives les plus fréquemment rencontrées chez les patients atteints de SEP, parfois présentes dès les stades précoces de la maladie (151,152). Il est ainsi démontré que ces patients obtiennent de moins bons résultats que

les sujets sains aux tests neuropsychologiques d'exploration de la mémoire (153). Bien qu'il n'existe pas de consensus entre les équipes de recherche concernant le mécanisme responsable des troubles mnésiques des patients atteints de SEP, plusieurs auteurs s'accordent concernant une atteinte de la mémoire de travail (MDT).

Le modèle de la MDT est issu des travaux de Baddeley et Hitch (154), modèle alternatif au concept rigide de « mémoire à court terme » (MCT) initialement proposé par Atkinson et Shiffrin (155) en 1968. Ces derniers considéraient la MCT comme une entité globale, dont l'atteinte entraînait systématiquement une altération secondaire de la MLT.

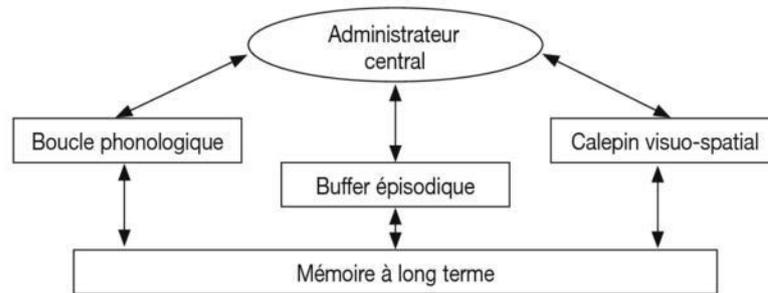
Pour Baddeley et Hitch (154), les informations utiles à la compréhension d'une situation ou qui nécessitent d'être mémorisées à plus long terme, sont dirigées vers un système qu'ils appellent mémoire de travail (MDT). La MDT est caractérisée par sa faible rémanence (estimée entre 20 et 30 secondes), ses capacités limitées de stockage (empan de  $7 \pm 2$  informations), et sa sensibilité aux interférences (156). Son rôle est de maintenir temporairement une courte série d'informations permettant de faciliter leur manipulation (calcul, décision, résolution de problèmes) et leur encodage, afin de les transférer vers le système de la mémoire à long terme. Elle est complémentaire à la mémoire à long terme (MLT) autorisant le stockage permanent des informations issue de la MDT par un processus appelé « encodage ». Ce dernier peut nécessiter une phase de consolidation au cours de laquelle une information doit être à nouveau traitée par la MDT afin d'être définitivement stockée dans la MLT.

La MDT est composée de 3 entités (Figure 15), dont les deux premières (la boucle phonologique et le registre visuo-spatial) sont sous le contrôle de la troisième (l'administrateur central) :

- 1) **La boucle phonologique (157)**, qui a pour fonction le stockage temporaire des informations verbales. Elle est elle-même composée du registre phonologique et de la boucle articulatoire.
- 2) **Le registre visuo-spatial (158)**, qui participe à la manipulation des images mentales, des informations visuelles et spatiales. Il est composé du cache visuel et du scribe interne.
- 3) **L'administrateur central (159)** est un système de la mémoire de travail dont le rôle est « d'assurer le contrôle de l'attention et la coordination de la boucle phonologique, du [registre] visuo-spatial et du buffer épisodique ».

Baddeley a actualisé son modèle de la MDT en 2000 (160), en y ajoutant un quatrième élément, appelé « tampon » ou « buffer » épisodique (Figure 15), dont le rôle est de faciliter les échanges

entre l'administrateur central et la MLT (Figure 2) (156), notamment en maintenant disponibles pendant plusieurs minutes les informations nécessaires à la réalisation d'une tâche intellectuelle, ou à la comparaison d'une information nouvelle avec une information déjà stockée dans la MLT.



**Figure 15 :** Le modèle de la mémoire de travail de Baddeley.

*(Reproduit d'après Croisile B et al. (156) Source : <https://www.cairn.info/revue-gerontologie-et-societe1-2009-3-page-11.htm>).*

Au modèle « continu » de la mémoire proposé par Shiffrin et Atkinson, vient donc se confronter un modèle plus « dynamique » (voire même en « mosaïque ») proposé par Baddeley et Hitch. Les informations y sont décomposées en leurs différentes modalités primitives (information visuelle, auditive, phonologique) et traitées par les différentes structures du modèle (Figure 15).

Utilisant les modèles de la mémoire humaine précédents, plusieurs auteurs ont proposé des mécanismes neuropsychologiques des déficits observés chez les patients atteints de SEP. Certains auteurs considèrent qu'il s'agit d'un déficit des capacités d'encodage, liée à une diminution de la vitesse de traitement des informations (161,162).

Comme le faisaient remarquer Moore KS et collaborateurs (124) dans leur discussion, d'autres auteurs (153,161) considèrent, au contraire, qu'il s'agit d'un déficit des capacités de rappel volontaire de l'information. Lezak (153) rapporte que, lors de la passation de tests neuropsychologiques, les sujets atteints de SEP sont davantage capables de reconnaître une information apprise par le passé, que de se la remémorer spontanément, semblant indiquer que l'atteinte mnésique concerne essentiellement le rappel de l'information.

Le déficit d'encodage a été confirmé par Fuso et al. (163) chez 32 patients atteints de SEP-RR. L'altération de la mémoire épisodique de ces patients était corrélée à l'atteinte significative de leur MDT, sans que les auteurs puissent déterminer le niveau de l'atteinte d'après le modèle de

Baddeley. Ruchkin et al. (164), quant à eux, mettaient en évidence une atteinte de la MDT au niveau de la boucle phonologique, alors que le registre visuo-spatial semblait moins affecté.

Concernant l'utilité spécifique de la musique en tant que technique mnémonique, Kilgour et collaborateurs (165) ont démontré dans la population générale qu'il est plus facile d'apprendre et de se remémorer une information lorsqu'il existe une organisation structurée de son contenu. De même, à l'issue de leur travail, Moore KS et al. (124) concluaient que les techniques mnémoniques musicales agissent en fournissant des indices de structuration « externe » à une information qui en est initialement dépourvue.

Les éléments rythmiques et mélodiques permettent, en effet, d'organiser l'information en unité « tronculaire » (124) (une information correspond à une note et à un rythme particulier), et améliorent les performances de la boucle phonologique (165–167).

Alors que Kilgour et al. (165) et Wolfe et al. (166) suggèrent que le recours à une mélodie familière est vecteur de meilleurs résultats mnésiques, Moore KS et al. (124) n'obtenaient pas de résultats significatifs concernant l'amélioration de l'empan mnésique (MDT) malgré le recours à une comptine nord-américaine connue, « *Skip to my Lou* ». Seul le groupe contrôle améliorait ses performances dans les tâches de reconnaissance des mots de la liste initiale après un intervalle de temps libre. Les auteurs émettaient plusieurs hypothèses, notamment que le test de reconnaissance pouvait ne pas être approprié pour tester l'apprentissage par EMM, ou que l'intervalle de temps entre les 2 épreuves n'était pas suffisant pour réaliser un encodage efficace, ou enfin, que la comptine utilisée n'était pas familière pour tous les sujets de l'étude.

Thaut et al. (122,123) obtenaient, quant à eux, une amélioration significative de l'empan mnésique et de la reconnaissance correcte de mots en ayant recours à une mélodie non-familière, créée spécialement pour leurs études. Les auteurs ne détaillaient pas les spécificités de la séquence musicale utilisée. Cette observation va dans le sens du postulat de Wallace et al. (168), qui suggèrent que l'EMM, même basée sur une mélodie non-familière, peut obtenir de bons résultats si la mélodie utilisée est courte, simple et répétitive.

Les travaux menés par Thaut mettent également en lumière l'importance de la modalité de restitution de l'information. En effet, l'étude menée par Thaut et collaborateurs (123) retrouvait un effet significatif ( $p = 0,038$ ) de l'EMM sur le nombre et l'ordre correct des mots rappelés (test RAVLT) à l'issue des tâches de mémorisation. Il était demandé aux patients de rappeler les mots

de la liste selon la même modalité ayant permis l'apprentissage de la liste : le groupe intervention déclamait donc la liste, tandis que le groupe contrôle la récitait normalement.

A contrario, dans une étude réalisée en 2007 sur un groupe de sujet sains, Peterson et Thaut (169) n'obtenaient pas de résultats significatifs à ce même test (RAVLT) lorsque la modalité de restitution était modifiée (les sujets du groupe « musique » devaient réciter la liste de mots en parlant normalement), annulant le bénéfice de l'EMM. La musique semble donc agir comme un « patron » ou « modèle » qui facilite l'encodage et la rétention d'informations.

Ces résultats cliniques sont à nouveau à confronter aux effets neurophysiologiques observés durant l'étude menées par Thaut et collaborateurs (123) sur des patients atteints d'une SEP. Durant cette étude, les patients du groupe intervention présentaient un rythme alpha frontal bilatéral statistiquement plus élevé que dans le groupe contrôle ( $p < 0,05$ ). Les auteurs émettaient l'hypothèse d'un niveau de recrutement plus important des aires préfrontales lors de l'apprentissage verbal avec indigage musical.

Cette observation est soutenue par l'étude menée par Laufs et collaborateurs (170) dans laquelle la majoration du rythme alpha frontal était corrélée à une diminution significative du signal BOLD (*blood-oxygen-level dependent signal*) du lobe frontal en IRM fonctionnelle. Les auteurs considéraient le rythme alpha comme le témoin indirect d'une baisse de l'activité cérébrale dans l'aire cérébrale concernée. En conséquence, Thaut et collaborateurs (123) supposaient que la majoration du rythme alpha observée chez les sujets SEP était le témoin indirect de la facilitation d'encodage des informations induite par l'EMM.

Néanmoins, comme le soulignent Thaut et collaborateurs, ce résultat mériterait d'être approfondi en lumière des spécificités de l'atteinte neuronale de la SEP. Calabrese et collaborateurs (171) considèrent en effet que les symptômes cognitifs de la SEP sont assimilables à un « syndrome de déconnexion multiple » (*multiple disconnection syndrome*). Ces plages de démyélinisation hétérogènes affectent la synchronisation topographique des rythmes électriques neuronaux et peuvent fausser l'interprétation des rythmes en EEG.

En conclusion, il existait à l'issue de notre revue de la littérature, des arguments cliniques reproduits dans 3 études (122–124) en faveur du recours à l'EMM pour la rééducation des altérations de la MDT chez les patients atteints de SEP. Plusieurs études réalisées chez des sujets sains confirmaient également l'utilité de la musique en tant que technique mnémorique.

Forts de ces observations, Thaut et collaborateurs ont élaborés plusieurs protocoles d'EMM, dans leur ouvrage *Handbook of Neurologic Music Therapy* (81), que les auteurs les recommandent notamment pour la rééducation des altérations mnésiques liées à la SEP.

### **Thérapies basées sur le mouvement (danse)**

La danse a démontré son intérêt dans la rééducation de la marche dans la maladie de Parkinson (172) ou après un AVC (173), ou bien dans la rééducation des fonctions d'équilibration des patients déments (174).

Une seule étude concernant l'intérêt de la danse dans la rééducation de la SEP (Young HJ et al. (119)) répondait à nos critères d'inclusion sans rencontrer nos critères d'exclusions. Néanmoins, la revue de la littérature avait permis d'identifier 2 autres études de plus faibles qualités : une étude observationnelle à faible effectif (175) et un cas clinique (176). Ces études présentaient des résultats en faveur d'une amélioration des paramètres de marche et de l'équilibre des patients.

Les mécanismes physiologiques sous-tendant ces observations ont été explorés par Teixeira-Machado et collaborateurs (177) dans une revue systématique de la littérature. Toutes les études sélectionnées démontraient que la pratique de la danse induisait une plasticité cérébrale significative, se traduisant par des changements cérébraux d'ordre structurels ou fonctionnels. La danse induisait une augmentation du volume hippocampique, de la substance grise dans le gyrus précentral gauche et le gyrus parahippocampique.

Plus pertinent encore dans le cadre de la SEP, la danse permettait d'améliorer l'intégrité de la substance blanche (SB). En effet Hänggi et collaborateurs (178) démontraient qu'un échantillon de danseuses professionnelles présentaient des valeurs diminuées d'anisotropie fractionnelle (AF) de la substance blanche au niveau du corps calleux, du cortex prémoteur, et du cortex préfrontal latéral, en comparaison de sujets non-danseurs. Pour Alexander et collaborateurs (179) la diminution de l'AF chez les adultes jeunes ne reflète pas la dégénérescence de la SB, mais est plutôt le témoin d'un meilleur diamètre axonal ou de croisements de fibres différents.

Teixeira-Machado et collaborateurs (177) rapportent également une amélioration des paramètres fonctionnels suivants, induite par la pratique de la danse : amélioration de la mémoire, de l'attention, de l'équilibre et des paramètres psychosociaux.

## **Effets de la musicothérapie sur les troubles thymiques (dépression)**

Raglio et collaborateurs (180) ont réalisé une revue de la littérature concernant les effets de la MT sur les syndromes dépressifs chez les patients atteints d'une maladie neurologique chronique. Les syndromes dépressifs dont souffrent ces patients sont fréquents, et leurs étiologies multifactorielles. L'amélioration de l'humeur était significative au cours de 8 études menées chez des patients présentant des séquelles d'AVC, ainsi que chez les patients présentant une maladie de Parkinson ou une lésion cérébrale acquise. Une seule étude était menée sur des patients atteints de SEP par Schmid et Aldridge (181). Cette publication correspondait en réalité à la même étude que celle d'Aldridge et collaborateurs (116) (intérêt de l'approche Nordoff-Robins sur la thymie des patients atteints de SEP). Les résultats n'étaient pas significatifs mais les patients amélioraient leurs scores à l'échelle HAD avec des tailles d'effets « moyennes » (d de Cohen) pour les sous catégories d'anxiété, d'image de soi et de dépression.

Selon Koelsch et collaborateurs (182), la musique peut moduler l'activité des cortex limbique et paralimbique, structures cérébrales responsables du traitement des émotions. Dans leur revue, plusieurs études soutiennent que la musique majore l'activité de l'hippocampe antérieur, soulignant ses liens étroits avec le système de la mémoire. La musique majore également l'activité de l'hypothalamus, des noyaux thalamiques, du gyrus cingulaire ou de l'insula, structures connectées à l'hippocampe et qui sont elles aussi impliquées dans le traitement des émotions (183).

Chanda et collaborateurs (184) se sont intéressés à l'étude des modifications neuroendocrines induites par la musicothérapie dans une vaste revue de la littérature. Selon les auteurs, la musique est capable de modifier la synthèse hormonale de l'axe hypothalamo-hypophysaire selon les caractéristiques de la mélodie écoutée (tempo, sonorité, tonalité majeure / mineure).

De manière plus précise, la musique agirait au niveau du système de récompense médié par la dopamine et les récepteurs opioïdes, pourrait moduler le niveau de stress en stimulant ou inhibant la synthèse de ses neurotransmetteurs (corticolibérine, hormone corticotrope, cortisol, sérotonine) et moduler les débits sanguins des aires cérébrales concernées.

### 3.3. Perspectives

Les techniques de musicothérapie présentent l'avantage d'être abordables, aisées à mettre en place, et vecteurs de bonne compliance auprès des patients. Ces techniques ne sont à considérer qu'en appoint des gold-standard actuels en termes de techniques de rééducation (kinésithérapie, ergothérapie), ou de traitement des troubles de l'humeur (traitements antidépresseurs et psychothérapie adaptés).

À l'issue de ce travail, nous retenons 3 situations compatibles avec un recours aux techniques de musicothérapie dans la rééducation des patients atteints de SEP :

#### 1) À titre de prévention ou en cas de dégradation avérée des capacités de marche :

- Technique de MT : indiçage sonore (SAR) de nature *musicale*, plutôt que rythmique pure (métronome), à favoriser (Seebacher B et al. (126,128))
- Indication : score EDSS de 1 à 6.
- Modalités : Diffusion de la stimulation auditive rythmique via des haut-parleurs plutôt qu'avec des écouteurs, de manière à stimuler l'équilibre globale par le biais de l'audition binaurale (146–148). Cadence de marche : à 110% de la cadence de marche confortable, déterminée par T25FW (Timed 25-Foot Walk Test). Majoration de la cadence de 10 à 20% par semaine, selon les capacités de progression – en sécurité – du patient.
- Protocole suggéré : 20 minutes, 6 fois par semaine, pendant 4 semaines, en autonomie.
- Recommandations générales : il paraît souhaitable que les deux premières séances soient réalisées sous la supervision d'un thérapeute, et de s'assurer au préalable de l'absence de trouble cognitif sévère (évaluée par BCcogSEP (185)).

#### 2) En cas d'altération de la mémoire de travail et/ou épisodique :

- Technique de MT : EMM (Entraînement Mnémotechnique Musical), obtenant des résultats significatifs dans 3 études (122–124).
- Indication : altération de la mémoire de travail évaluée par BCcogSEP (validée dans cette indication (185)).
- Protocole suggéré : « *Remembering a list* » d'après Thaut et Hoemberg (81) (*Handbook of Neurologic Music Therapy*, Oxford University Press, 2014, p. 300), basé sur les travaux de Moore KS et al. (124), Thaut et al. (122,123).

- Modalités :
  - o Les patients déclament une liste de 15 mots sur une mélodie simple, connue ou non, tout en jouant d'un instrument (percussion essentiellement).
  - o Les mots sont préalablement choisis par le thérapeute ou par les patients eux-mêmes.
  - o L'ordre des mots peut être modifié par le thérapeute durant la session.
  - o Fréquence : 30 minutes par séance, 2 fois par semaine, pendant 4 semaines.
  - o Suivi par BCcogSEP à 15 jours de l'arrêt du protocole.
- Recommandations générales : Séances sous la supervision d'un musicothérapeute, et en groupe, afin de favoriser l'échange.

### **3) En cas de troubles de l'humeur (anxiété, dépression, altération de l'estime) ou d'altération de la qualité de vie :**

- Possibilité de recourir à toute technique de musicothérapie active ou passive, sans restriction (écoute musicale, chant, danse, pratique instrumentale).
- Conditions :
  - o Techniques à utiliser uniquement en appoint des techniques de rééducation standard, auprès de patients en témoignant l'intérêt (compliance requise).
  - o En complément de tout travail de psychothérapie ou de toute chimiothérapie antidépressive bien menée.
- Recommandations générales :
  - o Séances sous la supervision d'un musicothérapeute, en groupe, afin de favoriser l'échange.
  - o EDSS 0 à 6 pour les techniques de danse, éviction préalable de troubles cognitifs sévères (évalués par BCcogSEP (185)).

La musicothérapie à visée respiratoire n'a pas démontré son intérêt dans la SEP (121) ni dans d'autres indications neurologiques (revue de littérature de Goldenberg et al. (186)), son utilisation n'est donc pas recommandée actuellement.

De même, la rééducation du mouvement par la danse ou par des techniques adaptées de la danse semblent intéressantes pour les patients atteints de SEP mais n'a pas été suffisamment étudiée pour émettre une recommandation à son sujet. Il existe néanmoins un faisceau d'arguments favorables à leur utilisation pour la rééducation de la motricité des membres inférieurs dans d'autres indications neurologiques (notamment les lésions cérébrales acquises).

#### **4. Conclusion**

Il existe un faisceau d'arguments grandissant concernant l'utilisation des techniques de musicothérapie dans la SEP.

Les Stimulations Auditives Rythmiques (SAR) améliorent significativement les paramètres de marche spatio-temporels, et sont d'autant plus efficaces lorsqu'elles sont de nature musicale. Les techniques d'Entraînement Mnémotechnique Musical (EMM) sont quant à elles efficaces dans la rééducation des troubles cognitifs, en particulier dans les cas d'altération de la mémoire de travail. Ces observations sont soutenues sur le plan physiologique par des travaux réalisés en imagerie fonctionnelle et par des études neuroendocrinologiques.

Les SAR et l'EMM peuvent donc s'intégrer à la prise en charge rééducative globale des patients atteints de SEP, en complément des techniques de kinésithérapie et ergothérapie conventionnelles.

Nous recommandons la réalisation d'un plus grand nombre d'essais contrôlés randomisés, avec des effectifs plus élevés concernant les techniques de MT suivantes :

- Effets des techniques de musicothérapie active (instruments à vent, technique de chant) sur la fonction respiratoire des patients atteints de SEP,
- Intérêt spécifique de la pratique du piano sur la motricité fine (dextérité) aux membres supérieurs,
- Intérêt spécifique des SAR dans la prise en charge des troubles de l'équilibre,
- Et enfin, intérêt des techniques de danse adaptée sur la motricité des membres inférieurs et sur les troubles de l'équilibre.

Ces études devraient systématiquement avoir comme objectifs secondaires les effets de la MT sur la thymie, la perception de la douleur et la qualité de vie des patients atteints de SEP.

# Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé, ALD n° 25 - Guide médecin sur la sclérose en plaque, [Internet]. [cité 7 mar 2019]. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-024\\_sclerose-guide\\_sans\\_lap.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-024_sclerose-guide_sans_lap.pdf).
2. Multiple Sclerosis International Federation (MSIF), Atlas of Multiple Sclerosis 2013, [Internet]. [cité 7 mar 2019]. Disponible sur : <https://www.msif.org/wp-content/uploads/2014/09/Atlas-of-MS.pdf>.
3. Ministère des Solidarités et de la Santé, La Sclérose En Plaque, [Internet]. [cité 7 mar 2019]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-neurodegeneratives/article/la-sclerose-en-plaques>.
4. Sihvonen AJ, Särkämö T, Leo V, Tervaniemi M, Altenmüller E, Soynila S. Music-based interventions in neurological rehabilitation. *Lancet Neurol*. 2017 Aug 1;16(8):648–60.
5. Nourbakhsh B, Mowry EM. Multiple Sclerosis Risk Factors and Pathogenesis. *Contin Minneap Minn*. 2019 Jun;25(3):596–610.
6. Lucchinetti CF, Popescu BFG, Bunyan RF, Moll NM, Roemer SF, Lassmann H, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2188–97.
7. Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen H. Sclérose en Plaques. In: *Neurologie*. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012.
8. Pearce JMS. Historical descriptions of multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2005;54(1):49–53.
9. Esiri MM. Multiple sclerosis: a quantitative and qualitative study of immunoglobulin-containing cells in the central nervous system. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1980 Feb;6(1):9–21.
10. Babbe H, Roers A, Waisman A, Lassmann H, Goebels N, Hohlfeld R, et al. Clonal expansions of CD8(+) T cells dominate the T cell infiltrate in active multiple sclerosis lesions as shown by micromanipulation and single cell polymerase chain reaction. *J Exp Med*. 2000 Aug 7;192(3):393–404.
11. Lassmann H. Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013 Oct 15;333(1):1–4.
12. Moutsianas L, Jostins L, Beecham AH, Dilthey AT, Xifara DK, Ban M, et al. Class II HLA interactions modulate genetic risk for multiple sclerosis. *Nat Genet*. 2015 Oct;47(10):1107–13.
13. Baranzini SE, Oksenberg JR. The Genetics of Multiple Sclerosis: From 0 to 200 in 50 Years. *Trends Genet TIG*. 2017;33(12):960–70.
14. Kleinewietfeld M, Manzel A, Titze J, Kvakana H, Yosef N, Linker RA, et al. Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells. *Nature*. 2013 Apr 25;496(7446):518–22.
15. Farez MF, Fiol MP, Gaitán MI, Quintana FJ, Correale J. Sodium intake is associated with increased disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015 Jan;86(1):26–31.
16. Hedström AK, Mowry EM, Gianfrancesco MA, Shao X, Schaefer CA, Shen L, et al. High consumption of coffee is associated with decreased multiple sclerosis risk; results from two independent studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 May;87(5):454–60.
17. Hedström AK, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Alcohol as a modifiable lifestyle factor affecting multiple sclerosis risk. *JAMA Neurol*. 2014 Mar;71(3):300–5.
18. Hedström AK, Åkerstedt T, Hillert J, Olsson T, Alfredsson L. Shift work at young age is associated with increased risk for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2011 Nov;70(5):733–41.
19. Hedström AK, Lima Bomfim I, Barcellos L, Gianfrancesco M, Schaefer C, Kockum I, et al. Interaction between adolescent obesity and HLA risk genes in the etiology of multiple sclerosis.

Neurology. 2014 Mar 11;82(10):865–72.

20. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PloS One*. 2011 Jan 13;6(1):e16149.
21. Simpson S, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Oct;82(10):1132–41.
22. Caballero-Villarraso J, Jiménez-Jiménez MJ, Escribano BM, Agüera E, Santamaría A, Túnez I. Role of Vitamin D in Multiple Sclerosis and Other Neurodegenerative Processes: Bibliometric Analysis and Systematic Review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2019 Jul 2;
23. Lucas RM, Ponsonby A-L, Dear K, Valery PC, Pender MP, Taylor BV, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology*. 2011 Feb 8;76(6):540–8.
24. Breuer J, Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Marziniak M, Mohan H, Bhatia U, et al. Ultraviolet B light attenuates the systemic immune response in central nervous system autoimmunity. *Ann Neurol*. 2014 May;75(5):739–58.
25. Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Handunnetthi L, Giovannoni G, Ramagopalan SV. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PloS One*. 2010 Sep 1;5(9).
26. Waubant E, Mowry EM, Krupp L, Chitnis T, Yeh EA, Kuntz N, et al. Common viruses associated with lower pediatric multiple sclerosis risk. *Neurology*. 2011 Jun 7;76(23):1989–95.
27. Brahic M. Multiple sclerosis and viruses. *Ann Neurol*. 2010 Jul;68(1):6–8.
28. Chantraine A. Rééducation neurologique: guide pratique de rééducation des affections neurologiques. Rueil-Malmaison: Arnette; 2013.
29. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol*. 1983 Mar;13(3):227–31.
30. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 1997 Nov;120 ( Pt 11):2059–69.
31. Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, Rio J, Díaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000 Apr;21(4):702–6.
32. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17(2):162–73.
33. Jeffery DR, Mandler RN, Davis LE. Transverse Myelitis: Retrospective Analysis of 33 Cases, With Differentiation of Cases Associated With Multiple Sclerosis and Parainfectious Events. *Arch Neurol*. 1993 May 1;50(5):532–5.
34. Outrequin G, Boutillier B, “La Moelle Epinière - Anatomie Fonctionnelle” [Internet] consulté le 2 septembre 2019. Disponible sur : <https://www.anatomie-humaine.com/La-moelle-epiniere-2-Anatomie.html>.
35. Sclérose en plaques, Collège des enseignants de Neurologie (France) [Internet] Consulté le 2 septembre 2019, Disponible sur : <https://www.cen-neurologie.fr/deuxième-cycle%20/sclérose-plaques>.
36. Tur C. Fatigue Management in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. 2016 [cited 2019 Sep 2];18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4834309/>
37. Hadjimichael O, Vollmer T, Oleen-Burkey M. Fatigue characteristics in multiple sclerosis: the North American Research Committee on Multiple Sclerosis (NARCOMS) survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2008 Nov 14;6:100.
38. Outrequin G, Boutillier B, “Le Tronc Cérébral - Anatomie Fonctionnelle” [Internet] consulté le 2 septembre 2019. Disponible sur : <https://www.anatomie-humaine.com/Le-Tronc-cerebral.html>.

39. De Morand, A. (2014). *Pratique de la rééducation neurologique* (2ème édition). Issy-Les-Moulineaux, France : Elsevier-Masson.
40. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):907–11.
41. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278–86.
42. Teunissen CE, Iacobaeus E, Khademi M, Brundin L, Norgren N, Koel-Simmelink MJA, et al. Combination of CSF N-acetylaspartate and neurofilaments in multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 Apr 14;72(15):1322–9.
43. Gaetani L, Eusebi P, Mancini A, Gentili L, Borrelli A, Parnetti L, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light chain predicts disease activity after the first demyelinating event suggestive of multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2019 Jul 27;35:228–32.
44. Thompson Anna, Les taux de neurofilaments à chaîne légère du liquide céphalorachidien prédisent l'activité de la maladie dans la sclérose en plaques, *Neurodiem* [Internet], Consulté le 12 septembre 2019. Disponible sur : <https://www.neurodiem.fr/news/cerebrospinal-fluid-neurofilament-light-chain-levels-predict-disease-7vAzLvJN9dfJXNLtUR1tD>.
45. World Health Organization. *International Classification of Functioning, Disability and Health*. Geneva : World Health Organization; 2001.
46. MINISTERE DES SOLIDARITES, DE LA SANTE, ET DE LE FAMILLE. Article L 114 de la LOI n° 2005-102 du 11 février 2005 pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées ; [en ligne]. *Journal officiel*, n° 36 du 12 février 2005 texte n° 1, date de publication. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000809647&categorieLien=id> (2 avril 2019).
47. Cattaneo D, Lamers I, Bertoni R, Feys P, Jonsdottir J. Participation Restriction in People With Multiple Sclerosis: Prevalence and Correlations With Cognitive, Walking, Balance, and Upper Limb Impairments. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017;98(7):1308–15.
48. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 Nov;33(11):1444–52.
49. Meyer-Moock S, Feng Y-S, Maeurer M, Dippel F-W, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014 Mar 25;14:58.
50. Kister I, Bacon TE, Chamot E, Salter AR, Cutter GR, Kalina JT, et al. Natural history of multiple sclerosis symptoms. *Int J MS Care*. 2013;15(3):146–58.
51. Howard RS, Wiles CM, Hirsch NP, Loh L, Spencer GT, Newsom-Davis J. Respiratory involvement in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 1992 Apr;115 ( Pt 2):479–94.
52. Buyse B, Demedts M, Meekers J, Vandegaer L, Rochette F, Kerkhofs L. Respiratory dysfunction in multiple sclerosis: a prospective analysis of 60 patients. *Eur Respir J*. 1997 Jan;10(1):139–45.
53. Yozbatiran N, Baskurt F, Baskurt Z, Ozakbas S, Idiman E. Motor assessment of upper extremity function and its relation with fatigue, cognitive function and quality of life in multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2006 Jul 15;246(1–2):117–22.
54. Bertoni R, Lamers I, Chen CC, Feys P, Cattaneo D. Unilateral and bilateral upper limb dysfunction at body functions, activity and participation levels in people with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2015 Oct 1;21(12):1566–74.
55. Kierkegaard M, Einarsson U, Gottberg K, von Koch L, Holmqvist LW. The relationship between walking, manual dexterity, cognition and activity/participation in persons with multiple sclerosis. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2012 May;18(5):639–46.

56. Wajda DA, Sosnoff JJ. Cognitive-motor interference in multiple sclerosis: a systematic review of evidence, correlates, and consequences. *BioMed Res Int.* 2015;2015:720856.
57. Vermersch P, “Le traitement de fond de la SEP”, ARSEP [Internet] consulté le 4 septembre 2019. Disponible sur : [https://www.arsep.org/library/media/other/docs\\_patients/Traitements-de-Fond-complet-par-P.-Vermersch-Lettre-99-Nov-2017.pdf](https://www.arsep.org/library/media/other/docs_patients/Traitements-de-Fond-complet-par-P.-Vermersch-Lettre-99-Nov-2017.pdf).
58. Haji Abdolvahab M, Mofrad MRK, Schellekens H. Chapter Eight - Interferon Beta: From Molecular Level to Therapeutic Effects. In: Jeon KW, Galluzzi L, editors. *International Review of Cell and Molecular Biology* [Internet]. Academic Press; 2016 [cited 2019 Sep 5]. p. 343–72. (*International Review of Cell and Molecular Biology*; vol. 326). Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1937644816300521>
59. Rommer PS, Milo R, Han MH, Satyanarayan S, Sellner J, Hauer L, et al. Immunological Aspects of Approved MS Therapeutics. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 5];10. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.01564/full#h4>
60. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017 19;376(3):209–20.
61. Feinstein A, Freeman J, Lo AC. Treatment of progressive multiple sclerosis: what works, what does not, and what is needed. *Lancet Neurol.* 2015 Feb 1;14(2):194–207.
62. Gallien P, Nicolas B, Guichet A. Sclérose en plaques et organisation de la rééducation. *EMC - Kinésithérapie - Médecine Phys - Réadapt.* 2009 Jan;5(4):1–13.
63. ANSM, “Traitement médicamenteux de la spasticité” [Internet] (consulté le 6 septembre 2019). Disponible sur : [https://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/9771c86bf98d7af854c30b202846ab35.pdf](https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9771c86bf98d7af854c30b202846ab35.pdf).
64. de Sèze M, Ruffion A, Denys P, Joseph P-A, Perrouin-Verbe B, International Francophone Neuro-Urological expert study group (GENULF). The neurogenic bladder in multiple sclerosis: review of the literature and proposal of management guidelines. *Mult Scler J.* 2007 Aug;13(7):915–28.
65. Phé V, Chartier-Kastler E, Panicker JN. Management of neurogenic bladder in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Urol.* 2016 May;13(5):275–88.
66. Moreau T, Fromont A, “La sclérose en plaques en 2014” [Internet] (Cité le 6 septembre 2019). Disponible sur : <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/20698.pdf>.
67. Freeman JA, Gear M, Pauli A, Cowan P, Finnigan C, Hunter H, et al. The effect of core stability training on balance and mobility in ambulant individuals with multiple sclerosis: a multi-centre series of single case studies. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl.* 2010 Nov;16(11):1377–84.
68. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler J.* 2018 Oct 10;1352458518803785.
69. Xhardez Y, Wardavoit H, Avaux M, Beck P, Bleton J-P. *Vade-mecum de kinésithérapie et rééducation fonctionnelle: techniques, pathologie et indications de traitement pour le praticien.* Paris; Bruxelles: Maloine ; Prodim; 2015.
70. Rampello A, Franceschini M, Piepoli M, Antenucci R, Lenti G, Olivieri D, et al. Effect of aerobic training on walking capacity and maximal exercise tolerance in patients with multiple sclerosis: a randomized crossover controlled study. *Phys Ther.* 2007 May;87(5):545–55.
71. Aghaz A, Alidad A, Hemmati E, Jadidi H, Ghelichi L. Prevalence of dysphagia in multiple sclerosis and its related factors: Systematic review and meta-analysis. *Iran J Neurol.* 2018 Oct 7;17(4):180–8.
72. Ravet H. *Sociologies de la musique.* *Annee Sociol.* 2010 Oct 11;Vol. 60(2):271–303.
73. Conard NJ, Bolus M. Radiocarbon dating the appearance of modern humans and timing of cultural innovations in Europe: new results and new challenges. *J Hum Evol.* 2003 Mar 1;44(3):331–71.

74. Horden P, editor. *Music as medicine: the history of music therapy since antiquity*. Aldershot ; Brookfield, USA: Ashgate; 2000. 401 p.
75. Ovidius Naso P, Néraudau J-P. *Les métamorphoses*. Paris: Gallimard; 2006. 620 p. (Collection Folio Classique).
76. Athénée, *Banquet des savans*, traduit, tant sur les Textes imprimés, que sur plusieurs Manuscrits, par M. Lefebvre de Villebrune. Paris, Lamy (de l'imprimerie de Didot jeune), 1789-1791. (Livre XIV, p. 217).
77. PARE AMBROISE *Opera Ambrosii Parei regis primarii et parisiensi chirugi*, Chapitre XXIV, (Paris 1582).
78. Découvrir la musicothérapie, Edith Lecourt, 2005. [Internet]. [cité 8 août 2019]. Disponible sur : [https://www.eyrolles.com/Chapitres/9782708135659/Chap1\\_Lecourt.pdf](https://www.eyrolles.com/Chapitres/9782708135659/Chap1_Lecourt.pdf).
79. Vrait, François-Xavier. « Chapitre premier. Des concepts en développement », François-Xavier Vrait éd., *La musicothérapie*. Presses Universitaires de France, 2018, pp. 9-63.
80. Centre International de Musicothérapie, Historique [Internet]. [cité 27 août 2019]. Disponible sur : <http://musicotherapie.info/le-centre/historique/>.
81. Thaut M, Hoemberg V. *Handbook of Neurologic Music Therapy*. Oxford University Press; 2014. 383 p.
82. Thaut M. *Rhythm, music, and the brain: scientific foundations and clinical applications*. 1st in paperback ed. New York: Routledge; 2008. 247 p. (Studies on new music research).
83. Villeneuve M, Penhune V, Lamontagne A. A piano training program to improve manual dexterity and upper extremity function in chronic stroke survivors. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:662.
84. Albert ML, Sparks RW, Helm NA. Melodic intonation therapy for aphasia. *Arch Neurol*. 1973 Aug;29(2):130–1.
85. Sparks R, Helm N, Albert M. Aphasia rehabilitation resulting from melodic intonation therapy. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 1974 Dec;10(4):303–16.
86. Sparks RW, Holland AL. Method: melodic intonation therapy for aphasia. *J Speech Hear Disord*. 1976 Aug;41(3):287–97.
87. Yamaguchi S, Akanuma K, Hatayama Y, Otera M, Meguro K. Singing therapy can be effective for a patient with severe nonfluent aphasia. *Int J Rehabil Res Int Z Rehabil Rev Int Rech Readaptation*. 2012 Mar;35(1):78–81.
88. Grocke D. Receptive Music Therapy. *Oxf Handb Music Ther* [Internet]. 2016 Jan 21 [cited 2019 Aug 15]; Available from: <https://www.oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780199639755.001.0001/oxfordhb-9780199639755-e-21>
89. Bruscia KE. *Defining music therapy*. 2nd ed. Gilsum, NH: Barcelona Publishers; 1998. 300 p.
90. Guétin S, Soua B, Voiriot G, Picot M-C, Hérisson C. The effect of music therapy on mood and anxiety-depression: an observational study in institutionalised patients with traumatic brain injury. *Ann Phys Rehabil Med*. 2009 Feb;52(1):30–40.
91. “Onde” Wikipedia [Internet] Consulté le 21 juillet 2019, Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Onde>. In.
92. Hecht E, Martin J. *Physique*. Paris: DeBoeck Univ; 1999.
93. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Coquery J-M, Gailly P, Tajeddine N. *Neurosciences*. De Boeck. 2019.
94. Zatorre RJ, Chen JL, Penhune VB. When the brain plays music: auditory-motor interactions in music perception and production. *Nat Rev Neurosci*. 2007 Jul;8(7):547–58.
95. Repp BH, Penel A. Rhythmic movement is attracted more strongly to auditory than to visual

rhythms. *Psychol Res*. 2004 Aug;68(4):252–70.

96. Hallett M. Physiology of free will. *Ann Neurol*. 2016 Jul;80(1):5–12.
97. Buhusi CV, Meck WH. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Oct;6(10):755–65.
98. Zatorre RJ, Halpern AR. Mental concerts: musical imagery and auditory cortex. *Neuron*. 2005 Jul 7;47(1):9–12.
99. Brenet Michel. *Dictionnaire pratique et historique de la musique*. HACHETTE LIVRE - BNF; 2018.
100. Halpern AR, Zatorre RJ. When that tune runs through your head: a PET investigation of auditory imagery for familiar melodies. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 1999 Nov;9(7):697–704.
101. Farrugia N, Jakubowski K, Cusack R, Stewart L. Tunes stuck in your brain: The frequency and affective evaluation of involuntary musical imagery correlate with cortical structure. *Conscious Cogn*. 2015 Sep 1;35:66–77.
102. Minnes P, Carlson P, McColl MA, Nolte ML, Johnston J, Buell K. Community integration: a useful construct, but what does it really mean? *Brain Inj*. 2003 Feb;17(2):149–59.
103. Amengual JL, Rojo N, Veciana de Las Heras M, Marco-Pallarés J, Grau-Sánchez J, Schneider S, et al. Sensorimotor plasticity after music-supported therapy in chronic stroke patients revealed by transcranial magnetic stimulation. *PLoS One*. 2013;8(4):e61883.
104. Rodríguez-Fornells A, Rojo N, Amengual JL, Ripollés P, Altenmüller E, Münte TF. The involvement of audio-motor coupling in the music-supported therapy applied to stroke patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 Apr;1252:282–93.
105. Pereira APS, Marinho V, Gupta D, Magalhães F, Ayres C, Teixeira S. Music Therapy and Dance as Gait Rehabilitation in Patients With Parkinson Disease: A Review of Evidence. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2019 Jan;32(1):49–56.
106. Särkämö T. Cognitive, emotional, and neural benefits of musical leisure activities in aging and neurological rehabilitation: A critical review. *Ann Phys Rehabil Med [Internet]*. 2017 Apr 29 [cited 2017 Aug 2]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877065717300465>
107. Bensa C, Bodiguel E, Brassat D, Laplaud D, Magy L, Ouallet J-C, et al. Recommendations for the detection and therapeutic management of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)*. 2012 Nov;168(11):785–94.
108. Ostermann T, Schmid W. Music therapy in the treatment of multiple sclerosis: a comprehensive literature review. *Expert Rev Neurother*. 2006 Apr;6(4):469–77.
109. Moundjian L, Sarkamo T, Leone C, Leman M, Feys P. Effectiveness of music-based interventions on motricity or cognitive functioning in neurological populations: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017;53(3):466–82.
110. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009 Aug 18;151(4):264–9, W64.
111. Schardt C, Adams MB, Owens T, Keitz S, Fontelo P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2007 Jun 15;7(1):16.
112. Luckmann R. *Evidence-Based Medicine: How to Practice and Teach EBM*, 2nd Edition: By David L. Sackett, Sharon E. Straus, W. Scott Richardson, William Rosenberg, and R. Brian Haynes, Churchill Livingstone, 2000. *J Intensive Care Med - J INTENSIVE CARE MED*. 2001 Jan 1;16:155–6.
113. Verhagen AP, de Vet HC, de Bie RA, Kessels AG, Boers M, Bouter LM, et al. The Delphi list: a criteria list for quality assessment of randomized clinical trials for conducting systematic reviews developed by Delphi consensus. *J Clin Epidemiol*. 1998 Dec;51(12):1235–41.
114. 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 Jun;52(6):377–84.

115. Baram Y, Miller A. Auditory feedback control for improvement of gait in patients with Multiple Sclerosis. *J Neurol Sci*. 2007 Mar 15;254(1–2):90–4.

116. Aldridge D, Schmid W, Kaeder M, Schmidt C, Ostermann T. Functionality or aesthetics? A pilot study of music therapy in the treatment of multiple sclerosis patients. *Complement Ther Med*. 2005 Mar;13(1):25–33.

117. Conklyn D, Stough D, Novak E, Paczak S, Chemali K, Bethoux F. A home-based walking program using rhythmic auditory stimulation improves gait performance in patients with multiple sclerosis: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010 Dec;24(9):835–42.

118. Gatti R, Tettamanti A, Lambiase S, Rossi P, Comola M. Improving hand functional use in subjects with multiple sclerosis using a musical keyboard: a randomized controlled trial. *Physiother Res Int J Res Clin Phys Ther*. 2015 Jun;20(2):100–7.

119. Young H-J, Mehta TS, Herman C, Wang F, Rimmer JH. The Effects of M2M and Adapted Yoga on Physical and Psychosocial Outcomes in People With Multiple Sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2018 Aug 6;

120. Learmonth YC, Motl RW, Sandroff BM, Pula JH, Cadavid D. Validation of patient determined disease steps (PDDS) scale scores in persons with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2013 Apr 25;13:37.

121. Wiens ME, Reimer MA, Guyn HL. Music therapy as a treatment method for improving respiratory muscle strength in patients with advanced multiple sclerosis: a pilot study. *Rehabil Nurs Off J Assoc Rehabil Nurses*. 1999 Apr;24(2):74–80.

122. Thaut MH, Peterson DA, Sena KM, McIntosh GC. Musical Structure Facilitates Verbal Learning in Multiple Sclerosis. *Music Percept Interdiscip J*. 2008 Apr 1;25(4):325–30.

123. Thaut MH, Peterson DA, McIntosh GC, Hoemberg V. Music mnemonics aid Verbal Memory and Induce Learning - Related Brain Plasticity in Multiple Sclerosis. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:395.

124. Moore KS, Peterson DA, O'Shea G, McIntosh GC, Thaut MH. The effectiveness of music as a mnemonic device on recognition memory for people with multiple sclerosis. *J Music Ther*. 2008;45(3):307–29.

125. Seebacher B BT. The effect of rhythmic cued motor imagery on walking, fatigue and quality of life in people with multiple sclerosis. *Mult Scler J*. 2015 Sep 1;21(11\_suppl):7–75.

126. Seebacher B, Kuisma R, Glynn A, Berger T. The effect of rhythmic-cued motor imagery on walking, fatigue and quality of life in people with multiple sclerosis: A randomised controlled trial. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2017 Feb;23(2):286–96.

127. Shahraki M, Sohrabi M, Taheri Torbati HR, Nikkhah K, NaeimiKia M. Effect of rhythmic auditory stimulation on gait kinematic parameters of patients with multiple sclerosis. *J Med Life*. 2017 Mar;10(1):33–7.

128. Seebacher B, Kuisma R, Glynn A, Berger T. Effects and mechanisms of differently cued and non-cued motor imagery in people with multiple sclerosis: A randomised controlled trial. *Mult Scler Houndmills Basingstoke Engl*. 2018 Aug 14;1352458518795332.

129. Porter S, McConnell T, Lynn F, McLaughlin K, Cardwell C, Holmes V. Recruiting Participants for Randomized Controlled Trials of Music Therapy: A Practical Illustration. *J Music Ther*. 2014 Dec 1;51(4):355–81.

130. Blythe LaGasse A. Pilot and Feasibility Studies: Application in Music Therapy Research. *J Music Ther*. 2013 Dec 1;50(4):304–20.

131. Aubut J-AL, Marshall S, Bayley M, Teasell RW. A comparison of the PEDro and Downs and Black quality assessment tools using the acquired brain injury intervention literature. *NeuroRehabilitation*. 2013;32(1):95–102.

132. Olivo SA, Macedo LG, Gadotti IC, Fuentes J, Stanton T, Magee DJ. Scales to Assess the Quality of Randomized Controlled Trials: A Systematic Review. *Phys Ther.* 2008 Feb 1;88(2):156–75.
133. Vinciguerra C, De Stefano N, Federico A. Exploring the role of music therapy in multiple sclerosis: brief updates from research to clinical practice. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2019 Jul 12;
134. Villeneuve M, Lamontagne A. Playing piano can improve upper extremity function after stroke: case studies. *Stroke Res Treat.* 2013;2013:159105.
135. Schauer M, Mauritz K-H. Musical motor feedback (MMF) in walking hemiparetic stroke patients: randomized trials of gait improvement. *Clin Rehabil.* 2003 Nov;17(7):713–22.
136. Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR. Rhythmic facilitation of gait training in hemiparetic stroke rehabilitation. *J Neurol Sci.* 1997 Oct 22;151(2):207–12.
137. Ji KS, Emily KE, Sook PE, Shin LD, Jung KK, Eun SJ, et al. Changes in gait patterns with rhythmic auditory stimulation in adults with cerebral palsy. *Neurorehabilitation.* 2011;(3):233–241.
138. Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR, Miller RA, Rathbun J, Brault JM. Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson’s disease patients. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* 1996 Mar;11(2):193–200.
139. Bethoux F, Lowe M, Koenig K, Stough D, Gallagher L, Conklyn D. Effects of Rhythmic Auditory Stimulation on Gait and on Cortical Activation with Mental Imagery of Walking in Patients with MS, CMSC ACTRIMS Cooperative Meeting. Dallas, TX (2014). [Internet] (Consulté le 9 septembre 2019). Disponible sur : <https://cmsc.confex.com/cmsc/2014/webprogram/Paper2764.html>.
140. Thaut MH, McIntosh GC, Hoemberg V. Neurobiological foundations of neurologic music therapy: rhythmic entrainment and the motor system. *Front Psychol.* 2014;5:1185.
141. Bengtsson SL, Nagy Z, Skare S, Forsman L, Forssberg H, Ullén F. Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development. *Nat Neurosci.* 2005 Sep;8(9):1148–50.
142. Swinnen SP, Wenderoth N. Two hands, one brain: cognitive neuroscience of bimanual skill. *Trends Cogn Sci.* 2004 Jan;8(1):18–25.
143. Bengtsson SL, Ullén F, Ehrsson HH, Hashimoto T, Kito T, Naito E, et al. Listening to rhythms activates motor and premotor cortices. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* 2009 Jan;45(1):62–71.
144. Ghai S, Ghai I. Effects of Rhythmic Auditory Cueing in Gait Rehabilitation for Multiple Sclerosis: A Mini Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol* [Internet]. 2018 Jun 11 [cited 2019 Apr 3];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6004404/>
145. Thaut MH, McIntosh GC, Prassas SG, Rice RR. Effect of Rhythmic Auditory Cuing on Temporal Stride Parameters and EMG. Patterns in Hemiparetic Gait of Stroke Patients. *J Neurol Rehabil.* 1993 Mar 1;7(1):9–16.
146. Kanegaonkar RG, Amin K, Clarke M. The contribution of hearing to normal balance. *J Laryngol Otol.* 2012 Oct;126(10):984–8.
147. Zhong X, Yost WA. Relationship between postural stability and spatial hearing. *J Am Acad Audiol.* 2013 Oct;24(9):782–8.
148. Stevens MN, Barbour DL, Gronski MP, Hullar TE. Auditory contributions to maintaining balance. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 2016;26(5–6):433–8.
149. Lin FR, Ferrucci L. Hearing Loss and Falls Among Older Adults in the United States. *Arch Intern Med.* 2012 Feb 27;172(4):369–71.
150. Viljanen A, Kaprio J, Pyykkö I, Sorri M, Pajala S, Kauppinen M, et al. Hearing as a predictor of falls and postural balance in older female twins. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009 Feb;64(2):312–7.
151. Cambier J, Masson M, Masson C, Dehen H. Maladies des noyaux de la base. In: *Neurologie. Issy-Les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012.*

152. Morand A de, BARBE J, Genêt F, Peltier M. *Pratique de la rééducation neurologique*. 2014.
153. Lezak P of NP and NMD, Lezak MD, Howieson AP of N and PDB, Howieson DB, Loring P of NDW, Loring DW, et al. *Neuropsychological Assessment*. Oxford University Press; 2004. 1039 p.
154. Baddeley AD, Hitch G. Working Memory. In: Bower GH, editor. *Psychology of Learning and Motivation* [Internet]. Academic Press; 1974 [cited 2018 Jan 23]. p. 47–89. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079742108604521>
155. Atkinson, R. C. and Shiffrin, R. M. (1968). Human memory : A proposed system and its control processe. Stanford University, California. In 1968.
156. Croisile B. Approche neurocognitive de la mémoire. *Gerontol Soc*. 2009 Nov 1;32 / n° 130(3):11–29.
157. “Boucle Phonologique”, LOTERRE CNRS [Internet] Consulté le 14 juillet 2019, Disponible sur : <http://data.loterre.fr/ark:/67375/P66-RVCKRQL-F>. In.
158. “Registre visuo-spatial”, LOTERRE CNRS [Internet] Consulté le 14 juillet 2019, Disponible sur : <http://data.loterre.fr/ark:/67375/P66-DZ76M0DF-8>. In.
159. “Administrateur central”, LOTERRE CNRS [Internet] Consulté le 14 juillet 2019, Disponible sur : <http://data.loterre.fr/ark:/67375/P66-KVN51R57-R>. In.
160. Baddeley null. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn Sci*. 2000 Nov 1;4(11):417–23.
161. Faglioni P, Bertolani L, Botti C, Merelli E. Verbal learning strategies in patients with multiple sclerosis. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2000 Apr;36(2):243–63.
162. Heise RA. The Effects of Encoding and Retrieval Strategies on Retention of Words in Subjects with Multiple Sclerosis. In 1993.
163. Fuso SF, Callegaro D, Pompéia S, Bueno OFA. Working memory impairment in multiple sclerosis relapsing-remitting patients with episodic memory deficits. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010 Apr;68(2):205–11.
164. Ruchkin DS, Grafman J, Krauss GL, Johnson R, Canoune H, Ritter W. Event-related brain potential evidence for a verbal working memory deficit in multiple sclerosis. *Brain J Neurol*. 1994 Apr;117 ( Pt 2):289–305.
165. Kilgour AR, Jakobson LS, Cuddy LL. Music training and rate of presentation as mediators of text and song recall. *Mem Cognit*. 2000 Jul;28(5):700–10.
166. Wolfe DE, Hom C. Use of Melodies as Structural Prompts for Learning and Retention of Sequential Verbal Information by Preschool Students. *J Music Ther*. 1993 Jul 1;30(2):100–18.
167. Hébert S, Peretz I. Recognition of music in long-term memory: are melodic and temporal patterns equal partners? *Mem Cognit*. 1997 Jul;25(4):518–33.
168. Wallace WT. Memory for music: Effect of melody on recall of text. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1994;20(6):1471–85.
169. Peterson DA, Thaut MH. Music increases frontal EEG coherence during verbal learning. *Neurosci Lett*. 2007 Feb 2;412(3):217–21.
170. Laufs H, Kleinschmidt A, Beyerle A, Eger E, Salek-Haddadi A, Preibisch C, et al. EEG-correlated fMRI of human alpha activity. *NeuroImage*. 2003 Aug 1;19(4):1463–76.
171. Calabrese P, Penner IK. Cognitive dysfunctions in multiple sclerosis – a “multiple disconnection syndrome”? *J Neurol*. 2007 May 1;254(2):II18–21.
172. Hackney ME, Earhart GM. Effects of dance on gait and balance in Parkinson’s disease: a comparison of partnered and nonpartnered dance movement. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010 May;24(4):384–92.
173. Hackney ME, Hall CD, Echt KV, Wolf SL. Application of adapted tango as therapeutic

intervention for patients with chronic stroke. *J Geriatr Phys Ther* 2001. 2012 Dec;35(4):206–17.

174. Hokkanen L, Rantala L, Remes AM, Härkönen B, Viramo P, Winblad I. Dance and Movement Therapeutic Methods in Management of Dementia: A Randomized, Controlled Study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(4):771–2.

175. Mandelbaum R, Triche EW, Fasoli SE, Lo AC. A Pilot Study: examining the effects and tolerability of structured dance intervention for individuals with multiple sclerosis. *Disabil Rehabil*. 2016;38(3):218–22.

176. Salgado R, de Paula Vasconcelos LA. The Use of Dance in the Rehabilitation of a Patient with Multiple Sclerosis. *Am J Dance Ther*. 2010 Jun 1;32(1):53–63.

177. Teixeira-Machado L, Arida RM, de Jesus Mari J. Dance for neuroplasticity: A descriptive systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019 Jan 1;96:232–40.

178. Hänggi J, Koeneke S, Bezzola L, Jäncke L. Structural neuroplasticity in the sensorimotor network of professional female ballet dancers. *Hum Brain Mapp*. 2010 Aug;31(8):1196–206.

179. Alexander DC, Hubbard PL, Hall MG, Moore EA, Ptito M, Parker GJM, et al. Orientationally invariant indices of axon diameter and density from diffusion MRI. *NeuroImage*. 2010 Oct;52(4):1374–89.

180. Raglio A, Attardo L, Gontero G, Rollino S, Groppo E, Granieri E. Effects of music and music therapy on mood in neurological patients. *World J Psychiatry*. 2015 Mar 22;5(1):68–78.

181. Schmid W, Aldridge D. Active music therapy in the treatment of multiple sclerosis patients: a matched control study. *J Music Ther*. 2004;41(3):225–40.

182. Koelsch S. Towards a neural basis of music-evoked emotions. *Trends Cogn Sci*. 2010 Mar;14(3):131–7.

183. Brown S, Martinez MJ, Parsons LM. Passive music listening spontaneously engages limbic and paralimbic systems. *Neuroreport*. 2004 Sep 15;15(13):2033–7.

184. Chanda ML, Levitin DJ. The neurochemistry of music. *Trends Cogn Sci*. 2013 Apr;17(4):179–93.

185. BCcogSEP, Groupe de Réflexion sur les Évaluations Cognitives, GRECO [Internet] Consulté le 18 septembre 2019, Disponible sur : <https://sfsep.org/bccogsep/>.

186. Goldenberg RB. Singing Lessons for Respiratory Health: A Literature Review. *J Voice Off J Voice Found*. 2018 Jan;32(1):85–94.

187. Grigoriu AI, Dinomais M, Rémy-Néris O, Brochard S. Impact of injection-guiding techniques on the effectiveness of botulinum toxin for the treatment of focal spasticity and dystonia: A systematic review. *Ann Phys Rehabil Med*. 2015 Sep;58:e79.

188. Viel E. La marche humaine, la course et le saut: biomécanique, explorations, normes et dysfonctionnements. Paris: Masson; 2000.

189. Whittle M. Whittle's gait analysis. 5th ed. Levine D, Richards J, Whittle M, editors. Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone/Elsevier; 2012. 177 p.

# Annexes

---

**TABLEAU 4 : Caractéristiques des groupes, détails des protocoles, méthodologies statistiques.**

<i>First author and year</i>	<i>Subjects (n)</i>	<i>Sample description, age: (M ± SD)</i>	<i>EDSS</i>	<i>Controls</i>	<i>Music Based Intervention</i>	<i>Overall duration of intervention</i>	<i>Music therapists involved</i>	<i>Statistical analysis</i>
<b>Partie I : Symptômes moteurs</b>								
<i>Wiens MS et al. 1999</i>	20	E: n=10 (1LTFU, f/m NS) age NS ;  C: n=10 (f/m NS) age NS	7-9	MS	Experimental group : three major components: relaxation and diaphragmatic breathing, intonation of syllables, and reading or singing phrases, paragraphs, and simple songs. // Control group had equal exposure to individual attention and cognitive stimulation, <b>but they received no active music therapy.</b>	3 individualized 30-minute music therapy sessions per week for 12 weeks.	Yes	Descriptive statistics (mean, standard deviation, range), paired student's t-test, prediction equation (Wilson, Cooke, Edwards, & Spiro 1984)
<i>Baram Y et al. 2007</i>	25	E: n=14 (10f/4m) age 48,57±8,05 ;  C: n=11 (6f/5m) age 25,45±1,97	3.5-6	<b>non-MS</b>	Production of an auditory feedback cue, responding to the patient's own steps in closed-loop, by a wearable motion sensor and delivered to the patient through ear phones	One session. Examination of each patient comprised three stages, each consisting of the patient walking a straight track of 10 m: baseline (device off), device on, and residual effects (device off)	No	Descriptive statistics (average improvement rate in %, standard deviation), pre-post results
<i>Conklyn D et al. 2010</i>	10	E: n=5 (3f/7m) age 47±10,51 ;  C: n=5 (4f/6m) age 50,2±5,45	NS	MS	RAS at 10% above the spontaneous cadence	RAS : RAS 20 minutes per day every day for the 4 weeks ; Contrôle : 20 minutes per day every day for the 2 weeks (beginning at 3rd week)	Yes	Descriptive statistics (mean, standard deviation), 1-tailed and 2-tailed independent sample t-test, Wilcoxon 2-sample test, Fisher's exact test
<i>Gatti R et al. 2014</i>	19	E: n=9 (5f/4m) 43,3±8,8  C: n=10 (7f/3m) 48,4±10,1  Total (12f/7m) age 46±9.6	NS	MS	Experimental group : sequences of fingers movements at the most compromised hand (9HPT) played on a turned-on keyboard (audio feedback present)  Control group : same intervention but played on a turned-off keyboard (audio feedback absent)	30 minutes a day for 15 days (7.5h)	Yes	Kolmogorov–Smirnov test (data assessment), descriptive statistics (mean ± standard deviations), t-test, Fisher's test, 2-way ANOVA, effect size measure (Cohen's d)

<i>Seebacher B et al. 2015</i>	30	Music cued MI n=34 (25f/9m) age 43,8  Metronome cued MI n=34 (29f/5m) age 45,4  Control n=33 (31f/2m) age 43,1	1.5–4.5	MS	Rhythmic cued motor imagery	17 minutes of motor imagery, six times per week, for 4 weeks, with music (A) or metronome cues (B) and (C) controls.	No	Descriptive statistics (median, range, mean, 95 % confidence interval, raw count as number and %).
<i>Seebacher B et al. 2017</i>	112	Music cued MI n=10 (10f/0m) age 47,3  Metronome cued MI n=10 (7f/3m) age 41,8  Control n=10 (5f/5m) age 46,1	1.5–4.5	MS	Rhythmic cued motor imagery	17 minutes of motor imagery, six times per week, for 4weeks, with music (A) or metronome cues (B), both with verbal cueing, and (C) controls.	No	Descriptive statistics (mean, median, standard deviation), Chi-Square test (baseline characteristics), Kruskal–Wallis test, one-way ANOVA, Two-factor mixed ANOVA, ANOVA effect size, Cohen’s d effect size, post-hoc Bonferroni test
<i>Shahraki M et al. 2017</i>	18	E: n=9 (2m/7f) ; age 40.33 ± 6.67  C: n=9 (2m/7f) ; age 38.11 ± 12.12	3-6	MS	Exercises were gait with rhythmic auditory stimulation by a metronome device, in addition to gait without stimulation for the experimental and control groups, respectively At the beginning of the first session of the training program in the experimental group, the metronome output beat was set at 10% higher than the preferred cadence of each subject (assessed by T10WM) Control group = same measures without metronome	3 weeks, with 30 min duration for each session 3 times a week.	No	Descriptive statistics (mean, standard deviation), Kolmogorov-Smirnov test (data assessment), paired-sample t-test, ANCOVA
<i>Seebacher B et al. 2018</i>	60	MVMI n=19 (15f/4m) âge 45,3 ;  MMI n=20 (16f/4m) âge 44,5 ;  MI n=20 (16f/4m) âge 43,3 ;  1 LTFU	1.5–4.5	MS	music and verbally cued MI (MVMI), music-cued MI (MMI) or MI.	Walking for 17minutes with cued or non-cued MI, six times per week for 4weeks at home	No	Descriptive statistics (mean, median, standard deviation), Paired T-tests, Two-factor mixed ANOVA, ANOVA effect size, Friedman’s ANOVA, Bivariate Spearman’s correlation coefficients

<i>Young HJ et al. 2018</i>	81	M2M n=27 (22f/5m) age 49,67±9,40 ; AY n=26 (20f/6m) age 48,35±9,95 ; Control n=28 (24f/4m) age 47,29±10,33	NS. Use of PDDS 0-6	MS	Effects of movement-to-music (M2M) and adapted yoga (AY), on physical and psychosocial outcomes in people with multiple sclerosis (MS).	Both M2M and AY consisted of three 60-minute sessions per week for 12 weeks	Yes	Descriptive statistics (mean, standard deviation), one-way analysis of variance, ANCOVA, Cohen's d effect sizes
-----------------------------	----	--	---------------------------	----	---	---	-----	---

### Partie II : Symptômes non-moteurs

<i>Aldridge D et al. 2005</i>	20 (14f/6m)	E: n=10 ; C: n=10. Age and sex ratio : NS	0-5,5	MS	Active role of both patient and music therapist on playing instruments or singing (Nordoff-Robbins approach)	three blocks of music therapy in single sessions over the course of one-year (8—10 sessions, respectively)	Yes	Descriptive statistics (mean, median, percentiles), Wilcoxon test, Cohen's d
<i>Moore KS et al. 2008</i>	38	E: Music group n=20 (16f/4m) age 50,25±10,07 C: Spoken group n=18 (14f/4m) age 53,33±9,27	3,5-7	MS	2-group RCT (music and spoken group) to test music as mnemonic device using an adapted version of RAVLT. Melody used was "Skip to My Lou"	15 words list learning and memory through a series of ten learning trials with immediate recall. Follows an interference trial where participants heard and recalled a distracter list, recalling only the first original learned list (immediate and after 20 min). Finally, patients listened to a 50-word list including those of original and interference lists and had 4 s to associate the word to the learned list in spoken or sing format.	Yes	Descriptive statistics (mean, standard deviation), Two-tailed t-tests, two-tailed Pearson's correlations
<i>Thaut MH et al. 2008</i>	20	E: Sung group n=10 (9f/1m) age 51.7±9.3 C: Spoken group n=10 (9f/1m) 53.8±11.2	E: 4.6 (±1.2) ; C: 4.3 (±1.1)	MS	2-group RCT (music and spoken group) to test music as mnemonic device using an adapted version of RAVLT. Melody used was created purposely for the study.	15 word list learning and memory through a series of ten learning trials with immediate recall. Follows an interference trial where participants heard and recalled a distracter list. Recall of the list (M1) was tested immediately after the distractor list and again after a 20-min non-verbal distractor task (M2).	Yes	Descriptive statistics (mean, standard deviation), Two-way ANOVA, two-tailed t-tests
<i>Thaut MH et al. 2014</i>	54 (38f/16m)	E: Sung group 50,3±10,1 C: Spoken group 53,3±9,3 Sex ratio : NS	Spoken group 4.3 (0.9) ; Sung group 4.9 (1.3)	MS	2-group RCT (music and spoken group) to test music as mnemonic device using an adapted version of RAVLT. Melody used was created purposely for the study.	15 word list learning and memory through a series of ten learning trials with immediate recall. Follows an interference trial where participants heard and recalled a distracter list. Recall of the list (M1) was tested immediately after the distractor list and again after a 20-min non-verbal distractor task (M2). EEG recorded during all the tests.	Yes	Descriptive statistics (mean, standard deviation), Two-way ANOVA, regression analysis

**Abbreviations :** ANCOVA : Analysis Of CoVariance ; ANOVA : Analysis Of Variance ; AY : Adapted Yoga ; E : experimental group ; C : control group ; f : female ; LTFU : Lost To Follow-Up ; m : male ; M2M : Movement-To-Music ; MS : Multiple Sclerosis ; MI : Motor Imagery ; MMI : Music-cued MI ; MVMI : Music and Verbally cued MI ; NS : Not Specified ; PDSS : Patient Determined Disease Steps ; RAVLT : Rey's Auditory-Verbal Learning Test ; RCT : Randomized Control Trial.

**TABLEAU 5 : Détails des résultats obtenus à l'échelle PEDro.**

Critères PEDro	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	TOTAL
<b>Partie I : Symptômes moteurs</b>												
<i>Wiens MS et al. 1999</i>	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	5
<i>Baram Y et al. 2007</i>	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	3
<i>Conklyn D et al. 2010</i>	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	5
<i>Gatti R et al. 2014</i>	1	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	6
<i>Seebacher B et al. 2015</i>	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1	1	6
<i>Seebacher B et al. 2017</i>	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	7
<i>Shahraki M et al. 2017</i>	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	3
<i>Seebacher B et al. 2018</i>	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	1	7
<i>Young HJ et al. 2018</i>	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	7
<b>Partie II : Symptômes non-moteurs</b>												
<i>Aldridge D et al. 2005</i>	1	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	5
<i>Moore KS et al. 2008</i>	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	6
<i>Thaut MH et al. 2008</i>	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	6
<i>Thaut MH et al. 2014</i>	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	7

Qualité de l'étude (/10) :

9-10 : excellente
6-8 : bonne
4-5 : moyenne
≤ 3 : faible

1. Eligibility criteria;
  2. Random allocation;
  3. Concealed allocation;
  4. Baseline comparability;
  5. Blind subjects;
  6. Blind therapists;
  7. Blind assessors;
  8. Adequate follow-up;
  9. Intention-to-treat analysis;
  10. Between-group comparisons;
  11. Point estimates and variability.
- (Note: Eligibility criteria item does not contribute to total score)

**TABLEAU 6A : Détails des résultats obtenus à l'échelle MDBS.**

Critères MDBS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	TOTAL
<b>Partie I : Symptômes moteurs</b>																												
<i>Wiens MS et al. 1999</i>	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	0	<b>12</b>
<i>Baram Y et al. 2007</i>	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	0	<b>13</b>
<i>Conklyn D et al. 2010</i>	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	<b>18</b>
<i>Gatti R et al. 2014</i>	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	<b>18</b>
<i>Seebacher B et al. 2015</i>	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	<b>19</b>
<i>Seebacher B et al. 2017</i>	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	<b>21</b>
<i>Shahraki M et al. 2017</i>	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	<b>15</b>
<i>Seebacher B et al. 2018</i>	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	<b>22</b>
<i>Young HJ et al. 2018</i>	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	<b>21</b>
<b>Partie II : Symptômes non-moteurs</b>																												
<i>Aldridge D et al. 2005</i>	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	<b>16</b>
<i>Moore KS et al. 2008</i>	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	<b>19</b>
<i>Thaut MH et al. 2008</i>	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	<b>18</b>
<i>Thaut MH et al. 2014</i>	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	<b>19</b>

Qualité de l'étude (/28) :

26-28 : excellente
20-25 : bonne
15-19 : moyenne
< 15 : faible

Reporting (Q1-Q10)
External Validity (Q11 - Q13)
Internal Validity - Bias (Q14 - Q20)
Internal Validity - Confounding (Q21 - Q26)
Power (Q27)

**TABLEAU 6B** : Résultats obtenus aux sous-catégories de l'échelle MDBS.

<i>MDBS</i>	<b>Moyenne/Total</b>	<b>Écart-type</b>	<b>Score %</b>
<i>Reporting (Q1-Q10)</i>	7,64 / 11	2,50	69,45
<i>External Validity (Q11 - Q13)</i>	0,21 / 3	0,43	7,00
<i>Internal Validity - Bias (Q14 - Q20)</i>	4,71 / 7	1,49	67,29
<i>Internal Validity : Confounding (Q21 - Q26)</i>	3,64 / 6	1,82	60,67
<i>Power (Q27)</i>	0,31 / 1	0,48	31,00

NB :

- Moyenne = moyennes des valeurs obtenues par l'ensemble des études à chaque sous-catégorie de l'échelle MDBS.
- Score % = [(moyenne des scores de la sous-catégorie/score maximal théorique de la sous-catégorie) x 100].

# ANNEXE I : Licence Elsevier Publishing Group

## ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Sep 03, 2019

---

This Agreement between Rouen University -- Benoit Emeraux ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	4661370710450
License date	Sep 03, 2019
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	The Lancet Neurology
Licensed Content Title	Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria
Licensed Content Author	Alan J Thompson, Brenda L Banwell, Frederik Barkhof, William M Carroll, Timothy Coetzee, Giancarlo Comi, Jorge Correale, Franz Fazekas, Massimo Filippi, Mark S Freedman, Kazuo Fujihara, Steven L Galetta, Hans Peter Hartung, Ludwig Kappos, Fred D Lublin et al.
Licensed Content Date	Feb 1, 2018
Licensed Content Volume	17
Licensed Content Issue	2
Licensed Content Pages	12
Start Page	162
End Page	173
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier article?	No
Will you be translating?	No
Original figure numbers	Table
Title of your thesis/dissertation	Intérêt des thérapies basées sur la musique dans la prise en charge rééducative des symptômes moteurs et non-moteurs des patients atteints de sclérose en plaque : une revue de la littérature
Publisher of new work	Rouen University
Expected completion date	Oct 2019
Estimated size (number of pages)	1
Requestor Location	Rouen University 22, boulevard Gambetta

# ANNEXE II : Licence Nature Publishing Group

## SPRINGER NATURE LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jun 09, 2019

---

This Agreement between Rouen University -- Benoit Emeraux ("You") and Springer Nature ("Springer Nature") consists of your license details and the terms and conditions provided by Springer Nature and Copyright Clearance Center.

License Number	4604740079901
License date	Jun 09, 2019
Licensed Content Publisher	Springer Nature
Licensed Content Publication	Nature Reviews Neuroscience
Licensed Content Title	When the brain plays music: auditory–motor interactions in music perception and production
Licensed Content Author	Robert J. Zatorre, Joyce L. Chen, Virginia B. Penhune
Licensed Content Date	Jul 1, 2007
Licensed Content Volume	8
Licensed Content Issue	7
Type of Use	Thesis/Dissertation
Requestor type	academic/university or research institute
Format	print and electronic
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	3
High-res required	no
Will you be translating?	yes, including original language
Number of languages	1
Circulation/distribution	<501
Author of this Springer Nature content	no
Title	Intérêt des thérapies basées sur la musique dans la prise en charge rééducative des symptômes moteurs et non-moteurs des patients atteints de sclérose en plaque : une revue de la littérature
Institution name	Rouen University
Expected presentation date	Oct 2019
Portions	Figure 1, Figure 3, Box 2 "anatomical connectivity"
Specific Languages	english, french
Requestor Location	Rouen University 22, boulevard Gambetta

ROUEN, Seine Maritime 76000

## ANNEXE III : Modified Sackett Scale

<i>Level</i>	<b>Study Design</b>
1	RCT (PEDro score $\geq$ 6)
2	RCT (PEDro score $<$ 6), prospective controlled trial (non-randomized, cohort studies)
3	Case control
4	One-group pretest–posttest, case series
5	Case report, observational studies, clinical consensus

*Adaptée de Luckmann et al, 2001 (112), par Grigoriu et al. 2015 (187).*

Abbreviations:

- PEDro : Physiotherapy Evidence Database;
- RCT : Randomized Controlled Trials.

# ANNEXE IV : PEDro checklist

## 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 V : Modified Downs and Black checklist

Extrait de : 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.

## Appendix

### Checklist for measuring study quality

#### Reporting

1. *Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?*

yes	1
no	0

2. *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.

yes	1
no	0

3. *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.

yes	1
no	0

4. *Are the interventions of interest clearly described?*

Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.

yes	1
no	0

5. *Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described?*

A list of principal confounders is provided.

yes	2
partially	1
no	0

6. *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).

yes	1
no	0

7. *Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes?*

In non normally distributed data the inter-quartile 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.

yes	1
no	0

8. *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).

yes	1
no	0

9. *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.

yes	1
no	0

10. *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?*

yes	1
no	0

#### External validity

All the following criteria attempt to address the representativeness of the findings of the study and whether they may be generalised to the population from which the study subjects were derived.

11. *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.

yes	1
no	0
unable to determine	0

12. *Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited?*

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. *Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive?*

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. *Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received?*

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. *Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?*

yes	1
no	0
unable to determine	0

16. *If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear?*

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. *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?*

Where follow-up was the same for all study patients the answer should 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. *Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate?*

The statistical techniques used must be appropriate to the data. For example non-parametric 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. *Was compliance with the intervention/s reliable?*

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. *Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)?*

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. 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?

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 concerning the source of patients included in the study.

yes	1
no	0
unable to determine	0

22. 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?

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. Were study subjects randomised to intervention groups?

Studies which state that subjects were randomised should be answered yes except where method of randomisation 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. Was the randomised intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?

All non-randomised 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. Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?

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-randomised 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. Were losses of patients to follow-up taken into account?

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. 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%?

Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.

	Size of smallest intervention group	
A	$<n_1$	0
B	$n_1-n_2$	1
C	$n_3-n_4$	2
D	$n_5-n_6$	3
E	$n_7-n_8$	4
F	$n_8+$	5

# ANNEXE VI : Expanded Disability Status Scale (EDSS)

## L'échelle EDSS (Expanded Disability Status Scale)

Kurtzke JF. Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale. *Neurology* 1983; 33: 1444-1452

SCORE	CRITERES
0.0	Examen neurologique normal (tous systèmes fonctionnels (SF) à 0; SF 1 mental acceptable).
1.0	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes d'atteinte d'une des fonctions (SF 1, à l'exclusion du SF mental).
1.5	Absence de handicap fonctionnel, signes minimes dans plus d'un SF (plus d'un SF 1, à l'exclusion du SF mental).
2.0	Handicap minime d'un des SF (1 SF 2, les autres 0 ou 1).
2.5	Handicap minime dans 2 SF (2 SF 2, les autres 0 ou 1).
3.0	Handicap modéré dans un SF (1 SF score 3, les autres 0 ou 1) ; ou atteinte minime de 3 ou 4 fonctions (3 ou 4 SF 2 ; les autres 0 ou 1), mais malade totalement ambulatoire.
3.5	Totalement ambulatoire, mais atteinte modérée dans un SF (SF 3) et 1 ou 2 SF 2; ou 2 SF 3 ; ou 5 SF 2 (les autres 0 ou 1).
4.0	Malade totalement autonome pour la marche, vaquant à ses occupations 12h par jour malgré une gêne fonctionnelle relativement importante : 1 SF à 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 500 m environ sans aide ni repos.
4.5	Malade autonome pour la marche, vaquant à ses occupations la majeure partie de la journée, capable de travailler une journée entière, mais pouvant parfois être limité dans ses activités ou avoir besoin d'une aide minime, handicap relativement sévère : un SF 4 (les autres 0 ou 1), ou association de niveaux inférieurs dépassant les limites des degrés précédents. Capable de marcher 300m environ sans aide ni repos.
5.0	Capable de marcher environ 200 m sans aide ni repos, handicap suffisamment sévère pour entraver l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
5.5	Capable de marcher environ 100 m sans aide ni repos ; handicap suffisamment sévère pour empêcher l'activité d'une journée normale. (En général un SF 5, les autres 0 ou 1, ou association de niveaux plus faibles dépassant ceux du grade 4.0).
6.0	Aide unilatérale (cane, canne anglaise, béquille) constante ou intermittente nécessaire pour parcourir environ 100 m avec ou sans repos intermédiaire. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
6.5	Aide permanente bilatérale (cannes, cannes anglaises, béquilles) nécessaire pour marcher 20 m sans s'arrêter. (En général association de SF comprenant plus de 2 SF 3+).
7.0	Incapable de marcher plus de 5 m même avec aide ; essentiellement confiné au fauteuil roulant; fait avancer lui-même son fauteuil et effectue le transfert; est au fauteuil roulant au moins 12 h par jour. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+; très rarement, SF 5 pyramidal seulement).
7.5	Incapable de faire plus de quelques pas; strictement confiné au fauteuil roulant; a parfois besoin d'une aide pour le transfert; peut faire avancer lui-même son fauteuil mais ne peut y rester toute la journée; peut avoir besoin d'un fauteuil électrique. (En général association de SF comprenant plus d'un SF 4+).
8.0	Essentiellement confiné au lit ou au fauteuil, ou promené en fauteuil par une autre personne; peut rester hors du lit la majeure partie de la journée; conserve la plupart des fonctions élémentaires; conserve en général l'usage effectif des bras. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
8.5	Confiné au lit la majeure partie de la journée ; garde un usage partiel des bras ; conserve quelques fonctions élémentaires. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.0	Patient grabataire ; peut communiquer et manger. (En général SF 4+ dans plusieurs systèmes).
9.5	Patient totalement impotent, ne peut plus manger ou avaler, ni communiquer. (En général SF 4+ dans presque tous les systèmes).
10.0	Décès lié à la SEP.

## ANNEXE VII : Glossaire

Cours avancé de « Physiologie, méthodes d'explorations et troubles de la marche » de David GASQ, François MOLINIER, Jean-Michel LAFOSSE (Université Paul Sabatier, Faculté de Médecine de Toulouse)

### Chapitres : 3.2 Paramètres spatio-temporels ; 3.3 Analyse quantifiée de la marche

Source : [http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/physiologie/doc/Physiologie&MethodesExploMarche\\_P2R.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/physiologie/doc/Physiologie&MethodesExploMarche_P2R.pdf)

#### Paramètres spatiaux de la marche :

- **Longueur de pas** : correspond à la distance (en mètres) de progression vers l'avant du pied oscillant par rapport à l'autre, mesurée entre les 2 talons controlatéraux lors de la phase de double appui (Figure 9 et 10B).
- **Largeur du pas** : correspond à la distance entre l'axe de progression et la partie médiane du talon
- **Enjambée (ou cycle de marche)** : correspond à la distance séparant 2 contacts au sol du talon d'un même membre successivement. L'enjambée correspond à la réalisation 2 pas dans le langage courant.
- **L'angle du pas** : correspond à l'angle ouvert en avant formé entre l'axe de progression et l'axe du pied (talon - deuxième métatarsien).

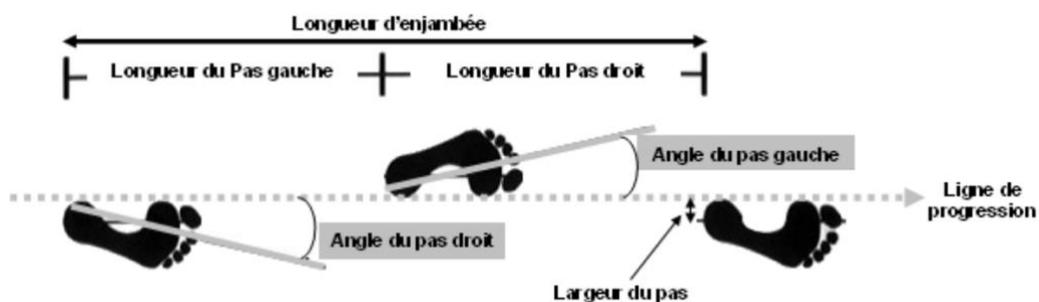


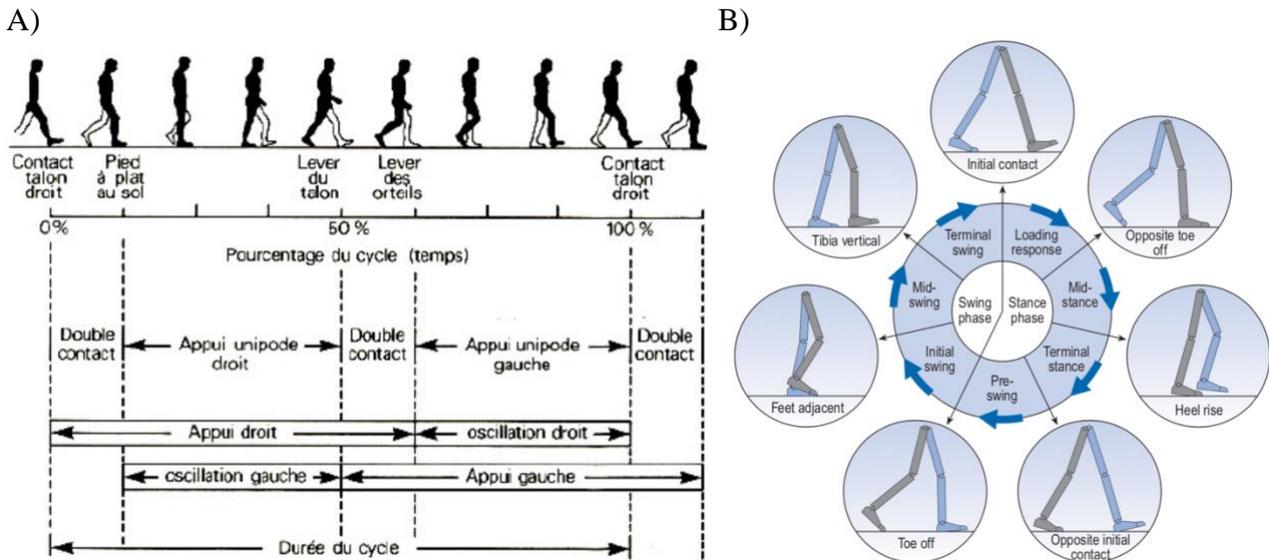
Figure 9 : Paramètres spatiaux de la marche humaine (Source : [http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/physiologie/doc/Physiologie&MethodesExploMarche\\_P2R.pdf](http://www.medecine.ups-tlse.fr/pcem2/physiologie/doc/Physiologie&MethodesExploMarche_P2R.pdf)).

**Principaux paramètres temporels de la marche :**

- **La cadence :** nombre de pas par minute.
- **La vitesse de marche :** déterminée par une relation mathématique entre la cadence (enjambées/min) et la longueur d’enjambée (mètre). Elle est exprimée en mètres par seconde, et se calcule avec la formule suivante :

$$\text{Vitesse de marche (m.s-1)} = (\text{Longueur d'enjambée} \times \text{Cadence})/120$$

- **Temps d’appui bipodal :** (en secondes ou en % du cycle de marche) correspond à la durée moyenne des temps de double appui lors d’un cycle de marche.
- **Temps d’appui unipodal :** (en secondes ou en % du cycle de marche) correspond à la durée moyenne du temps d’appui unipodal lors d’un cycle de marche droit ou gauche. Le temps d’appui unipodal d’un coté correspond au temps oscillant controlatéral.



**Figure 10A et 10B :** A) Diagramme longitudinal du cycle de la marche humaine (D’après Viel et al. 2000 (188)) ; B) Diagramme circulaire du cycle de la marche humaine (D’après Whittle et al. 2012 (189)).

# ERRATUM

**Certains paragraphes de la version imprimée du manuscrit ont été modifiés après relecture :**

**Page 41, lire :** « Dans une étude récente, Gaetani et collaborateurs (43) ont étudié sur 32 patients, de manière rétrospective, la valeur pronostique du taux de NFCL dans la détermination du risque d'évolution vers une SEP active. Comme le rapporte Anna Thompson (44), l'objectif était de déterminer une valeur seuil permettant d'identifier les personnes qui présenteront une SEP active de celles qui resteront stables lors des évaluations cliniques et du suivi IRM ultérieurs. Les auteurs (43) renaient la valeur seuil de 500 pg/ml en dosage immunoenzymatique des NFCL du LCR, permettant de discriminer rétrospectivement la stabilité ou l'évolution des patients vers la maladie avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 83 %. »

**Et non pas :** « Dans une étude récente, Gaetani et collaborateurs (43) ont étudié sur 32 patients de manière rétrospective la valeur pronostique du taux de NFCL dans la définition du risque d'activité ultérieure de la maladie. L'objectif était de déterminer une valeur seuil permettant d'identifier les personnes qui présenteront une SEP active de celles qui resteront stables cliniquement et sur les IRM de suivi. Les auteurs renaient une valeur seuil reproductible du dosage immunoenzymatique des NFCL du LCR à 500 pg/ml, permettant de discriminer rétrospectivement la stabilité ou l'évolution vers la maladie avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 83 %. »

**Page 79, lire :** « Les séances quotidiennes duraient 30 minutes, pour une période totale de 15 jours (7,5 heures) ». **Et non pas :** « Les séances duraient 30 minutes réparties sur 3 semaines ».

**Page 79, lire :** « La rééducation reçue par le groupe intervention consistait en des exercices de prononciation monosyllabique (à visée de relaxation) réalisés préalablement à des exercices de respiration diaphragmatique (chant, ou textes déclamés en rythme). » **Et non pas :** « La rééducation reçue par le groupe intervention consistait en des exercices monosyllabiques de relaxation réalisés préalablement à des exercices de respiration diaphragmatique réalisés en chantant ou déclamant en rythme des textes. »

**Page 80, lire :** « Six études portaient sur l'utilisation des stimulations auditives rythmiques (SAR) chez des patients atteints de SEP (115,117,119,125–128) et utilisaient les SAR selon différentes modalités. Leur qualité était « moyenne » selon les échelles MDBS ( $18 \pm 3,46$ ) et PEDro ( $5,6 \pm 1,67$ ). Young HJ et collaborateurs (119) étudiaient quant à eux une technique appelée *movement-to-music* (M2M) dont la qualité était « bonne » aux deux échelles MDBS (score = 21) et PEDro (score = 7). » **Et non pas :** « Six études portaient sur l'utilisation des stimulations auditives rythmiques (SAR) chez des patients atteints de SEP (114,121,123–127) et utilisaient les SAR selon différentes modalités. Young HJ et al. (127) étudiaient quant à eux une technique appelée *movement-to-music* (M2M). »

**Page 81, lire :** « Il n’existait pas de changement notable dans le groupe contrôle qui ne bénéficiait pas de l’indication sonore ». **Et non pas :** « Il n’existait pas de changement notable dans le groupe contrôle lors de l’indication sonore ».

**Page 100, lire :** « Nous recommandons la réalisation d’un plus grand nombre d’essais contrôlés randomisés, avec des effectifs plus élevés concernant les techniques de MT suivantes :

- Effets des techniques de musicothérapie active (instruments à vent, techniques de chant) sur la fonction respiratoire des patients atteints de SEP,
- Intérêt spécifique de la pratique du piano sur la motricité fine (dextérité) aux membres supérieurs,
- Intérêt spécifique des SAR dans la prise en charge des troubles de l’équilibre,
- Et enfin, effets des techniques de danse adaptée sur la motricité des membres inférieurs et sur les troubles de l’équilibre.

Ces études devraient systématiquement avoir comme objectifs secondaires les effets de la MT sur la thymie, la perception de la douleur et la qualité de vie des patients atteints de SEP. »

**Et non-pas :** « Nous recommandons la réalisation d’un plus grand nombre d’essais contrôlés randomisés, avec des effectifs plus élevés. Ces travaux devraient cibler préférentiellement l’intérêt des techniques de musicothérapie (instrument à vent, technique de chant) dans la prise en charge des symptômes respiratoires, et l’intérêt spécifique des SAR dans la prise en charge des troubles de l’équilibre, et des techniques de danse adaptées sur la motricité des membres inférieurs et les troubles de l’équilibre. »

# Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

# Intérêt des thérapies basées sur la musique dans la prise en charge rééducative des symptômes moteurs et non-moteurs des patients atteints de sclérose en plaques : une revue de la littérature

**Auteur : EMERAUX Benoît**

**Soutenue le 4 Octobre 2019**

**128 pages**

**Jury de Thèse :** Professeur Éric VERIN (Président de Jury), Docteur Lucie TAMBOSCO (Directeur de Thèse), Professeur David MALTÊTE, Docteur David WALLON, Docteur Bertrand BOURRE.

---

## Résumé

**INTRODUCTION :** Il existe un intérêt grandissant concernant le recours aux techniques de musicothérapie (MT) dans la prise en charge rééducative de pathologies neurologiques (maladies de Parkinson et Alzheimer, lésions cérébrales acquises, démences). Les résultats fonctionnels dans ces indications semblent indiquer que la MT pourrait constituer une approche intéressante dans la prise en charge rééducative des patients atteints de sclérose en plaques (SEP).

**MÉTHODE :** Une revue de la littérature a été réalisée à partir des bases de données Pubmed, Cochrane Library, et Science Direct. La qualité méthodologique des études était évaluée à l'aide des échelle Modified Sacket Scale (MSS), PEDro et Modified Downs and Black Scale (MDBS).

**RÉSULTATS :** 13 articles ont été inclus, dont 11 essais contrôlés randomisés (ECR) et 2 essais contrôlés non-randomisés. 8 études présentaient un haut niveau de preuve selon l'échelle MSS. La qualité moyenne des études était "medium" au vu des échelles PEDro ( $5,91 \pm 1,22$ ) et MDBS ( $17,77 \pm 3,03$ ). Les résultats principaux de chaque étude ont été présentés sous forme de tableaux et détaillés en 2 grandes parties : actions sur les symptômes moteurs et sur les symptômes non-moteurs.

**DISCUSSION :** Les Stimulations Auditives Rythmiques améliorent les paramètres spatio-temporels de la marche et les techniques d'Entraînement Mnémotechniques Musicales sont efficaces dans la rééducation des troubles de la mémoire de travail. L'ensemble des techniques de MT active et passive améliorent les troubles thymiques et la qualité de vie des patients. Nous recommandons la réalisation d'un plus grand nombre d'ECR à grands effectifs concernant les différentes techniques de MT.

**Mots clés :** sclérose en plaques, musicothérapie, rééducation, motricité, cognition, thymie, stimulations auditives rythmiques, entraînement mnémotechnique musical.