



# Modalités d'application de la Stimulation Auditive Rythmique dans la prise en charge des patients parkinsoniens : Revue de littérature

Mathieu Marin

## ► To cite this version:

Mathieu Marin. Modalités d'application de la Stimulation Auditive Rythmique dans la prise en charge des patients parkinsoniens : Revue de littérature. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03114915

**HAL Id: dumas-03114915**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03114915>**

Submitted on 19 Jan 2021

**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.

***Modalités d'application de la Stimulation  
Auditive Rythmique dans la prise en charge  
des patients parkinsoniens :  
Revue de littérature***

**MARIN Mathieu**

**Directeur de mémoire : M. VACHEROT**

## Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier mon directeur de mémoire M. VACHEROT pour son aide tout au long de l'année.

Je remercie également l'ensemble de l'équipe pédagogique de l'IFMK Marseille pour la qualité de l'enseignement prodigué au cours de ces quatre années de formation de Masseur-Kinésithérapeute.

Je remercie tout particulièrement mes parents, mon frère Julien et Françoise, pour leur soutien indéfectible au fil de mon parcours atypique. Ce travail, qui est l'aboutissement de quatre années d'études concrétisant un projet de réorientation professionnelle, leur est dédié. Ces personnes ont su chaque jour m'offrir leur amour et trouver les mots réconfortants lorsqu'il fallait.

Enfin, j'adresse un grand merci à toutes les personnes qui m'ont épaulé, aiguillé, et donné du courage jour après jour afin que je puisse mener ce projet à terme. Je cite sans ordre de priorité aucune : Greg, Hugo, Marine, Clément, Rémi, Vanessa, Anaïs, Claire, Marlène, Bobby, Xavier, Julie, Édouard, Pauline, Élian, Anastasia, Mateo, Loïc, Martin, Adel...

## Table des matières

|          |                                                                        |           |
|----------|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b> | <b>Introduction.....</b>                                               | <b>1</b>  |
| 1.1      | <b>La maladie de Parkinson :.....</b>                                  | <b>1</b>  |
| 1.1.1    | Définition.....                                                        | 1         |
| 1.1.2    | Épidémiologie et Étiologie .....                                       | 1         |
| 1.1.3    | Anatomie-Physiopathologie.....                                         | 2         |
| 1.1.4    | Sémiologie.....                                                        | 4         |
| 1.1.5    | Évolution de la maladie.....                                           | 6         |
| 1.1.6    | Echelles de mesure : .....                                             | 6         |
| 1.1.7    | Traitements de la MPI.....                                             | 8         |
| 1.2      | <b>Hypothèses théoriques sur l'intérêt de la RAS .....</b>             | <b>10</b> |
| 1.3      | <b>La Stimulation Auditive Rythmique (RAS) .....</b>                   | <b>11</b> |
| 1.4      | <b>Objectif(s) de la revue de littérature (Question P.I.C.O.).....</b> | <b>11</b> |
| <b>2</b> | <b>Méthode .....</b>                                                   | <b>12</b> |
| 2.1      | <b>Critères d'éligibilité des études pour cette revue.....</b>         | <b>13</b> |
| 2.1.1    | Type d'étude .....                                                     | 13        |
| 2.1.2    | Type de population : .....                                             | 13        |
| 2.1.3    | Type d'intervention : .....                                            | 13        |
| 2.1.4    | Type d'indicateurs : .....                                             | 14        |
| 2.2      | <b>Méthodologie de recherche des données .....</b>                     | <b>14</b> |
| 2.3      | <b>Extraction et analyse.....</b>                                      | <b>16</b> |
| <b>3</b> | <b>Résultats .....</b>                                                 | <b>18</b> |
| 3.1      | <b>Description des études.....</b>                                     | <b>18</b> |
| 3.2      | <b>Risque de biais des études incluses .....</b>                       | <b>23</b> |
| 3.3      | <b>Effet de l'intervention .....</b>                                   | <b>25</b> |
| <b>4</b> | <b>Discussion .....</b>                                                | <b>30</b> |
| 4.1      | <b>Analyse des principaux résultats.....</b>                           | <b>30</b> |
| 4.2      | <b>Applicabilité des résultats en pratique clinique .....</b>          | <b>36</b> |
| 4.2.1    | Taille de l'effet.....                                                 | 36        |
| 4.2.2    | Rapports effets positifs/négatifs .....                                | 37        |
| 4.2.3    | Dimension coût/efficacité.....                                         | 37        |
| 4.3      | <b>Qualité des preuves.....</b>                                        | <b>38</b> |
| 4.4      | <b>Biais potentiels de la revue .....</b>                              | <b>38</b> |
| <b>5</b> | <b>Conclusion .....</b>                                                | <b>39</b> |
| 5.1      | <b>Implication pour la pratique clinique .....</b>                     | <b>39</b> |
| 5.2      | <b>Implication pour la recherche .....</b>                             | <b>40</b> |
|          | <b>Bibliographie .....</b>                                             | <b>41</b> |
|          | <b>Table des illustrations .....</b>                                   | <b>45</b> |

# 1 Introduction

Le terme de « kinésithérapie » serait apparu pour la première fois au XIX<sup>e</sup> siècle, sous la plume de Pehr Henrik Ling, un suédois. Ce dernier a écrit un livre intitulé « *Kinésithérapie, ou Traitement des maladies par le mouvement selon la méthode de Ling* ». Le terme de « massage » existerait lui depuis l'antiquité [1]. La kinésithérapie est une discipline paramédicale, dont la signification provient de l'association du mot Grecque « kinêsis » pour le mouvement et « thérapeûô » pour le fait de servir, prendre soin de la santé de quelqu'un. Le terme international de « physiotherapy » est apparu en 1851 [2]. Parmi les nombreuses pathologies rencontrées en neurologie, une des plus courantes est la Maladie de Parkinson Idiopathique (MPI). Il n'est pas rare pour un thérapeute, de prendre en charge un patient atteint par la MPI nécessitant une prise en charge rééducative visant à pallier ses troubles parkinsoniens devenant de plus en plus envahissants.

## 1.1 La maladie de Parkinson :

### 1.1.1 Définition

La maladie de Parkinson Idiopathique (MPI) a été décrite pour la première fois par le Dr. James Parkinson en 1817 comme une "paralysie secouante"[3]. Il s'agit d'une maladie neurodégénérative chronique et progressive caractérisée par des caractéristiques motrices et non motrices. La maladie a un impact clinique important sur les patients, les familles et les soignants en raison de ses effets dégénératifs progressifs sur la mobilité et le contrôle musculaire. Les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson sont attribués à la perte de neurones dopaminergiques du striatum [4] [5], bien que la présence de symptômes non moteurs indique la perte neuronale dans les zones non dopaminergiques également [6]. Le terme "parkinsonisme" désigne un ensemble de symptômes utilisé pour décrire les caractéristiques motrices du patient parkinsonien, qui comprennent les tremblements au repos, la bradykinésie et la rigidité musculaire [4]. La maladie de Parkinson est la cause la plus fréquente du parkinsonisme, bien qu'il existe également un certain nombre de facteurs secondaires, notamment les maladies présentant les mêmes tableaux cliniques que la maladie de Parkinson et les effets secondaires induits par les médicaments [7]. Par définition, la maladie de Parkinson est une « *Maladie neurodégénérative chronique atteignant de façon sélective les neurones dopaminergiques de la substance noire (aussi appelée le locus niger) du mésencéphale* »[8].

### 1.1.2 Épidémiologie et Étiologie

Au niveau épidémiologique, c'est la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer, et la seconde cause de handicap moteur d'origine neurologique après un accident vasculaire cérébral [9]. A la fin de l'année 2015, 166 712 personnes étaient traitées pour MP en France, soit 2,50 patients pour 1 000 personnes. Dans le courant de l'année, 25 842 personnes étaient nouvellement traitées, soit 0,39 patients pour 1 000 personnes-années. La fréquence augmente progressivement avec l'âge jusqu'à 80 ans ; plus de la moitié des patients ont plus de 75 ans. Les hommes sont atteints environ 1,5 fois plus souvent que les femmes. On estime à un peu plus de 300 000 le nombre de nouveaux cas survenus par an dans le monde [10].

Sur le plan étiologique, des facteurs environnementaux ainsi que génétiques contribuent à l'apparition de la maladie. Au niveau environnemental on retrouve des facteurs tels que l'industrialisation massive, les pesticides, l'eau des puits contaminés par des métaux lourds, les infections bactériennes et virales, l'exposition aux solvants organiques, au monoxyde de carbone et bien d'autres encore. La prédisposition génétique croissante doit être considérée comme un facteur majeur contribuant à la cause sous-jacente. Des chercheurs travaillent sur le sujet afin de déterminer précisément s'il existe un gène responsable de l'apparition de la MPI (park1/alpha-synucléine\_park2/parkine\_park5/protéine UCH-L1...)[11]. Car encore aujourd'hui, malgré l'avancée constante des progrès de la médecine et de la science, il n'est pas possible de guérir de cette pathologie, seulement de ralentir sa progression. Paradoxalement, les personnes n'ayant jamais fumé de tabac ont deux fois plus de risques de développer la maladie de Parkinson. Les femmes post-ménopausées qui ne prennent pas d'hormones de substitution, ou les individus ne consommant pas, ou très peu, de caféine par jour, semblent courir un risque accru (environ 25 % de plus)[3].

### *1.1.3 Anatomie-Physiopathologie*

Le **système nerveux** est un réseau complexe qui permet à un organisme d'interagir avec son environnement. Les composants sensoriels détectent les stimuli environnementaux. Les composants moteurs assurent le mouvement, le contrôle du squelette, des muscles lisses, ainsi que le contrôle des sécrétions glandulaires. Ces deux systèmes sont en relation étroite afin d'apporter une réponse motrice appropriée aux stimuli ou aux entrées sensorielles qui ont été perçues, stockées et traitées. La circulation d'un influx électrique à l'intérieur du système nerveux permet, entre autres, d'initier des tâches élaborées telles que la pensée, le langage, le sentiment, l'apprentissage, la mémoire.

Le système nerveux est communément divisé en deux grandes parties :

- Le système nerveux périphérique, composé de **paires de nerfs** qui prennent racine depuis la moelle épinière pour aller innervier les organes et les structures ostéo-musculaires du corps. Sa fonction principale est de faire circuler l'information sensitivomotrice entre les organes et le système nerveux central. Il comprend également le système nerveux autonome [12] (ou végétatif) et le système nerveux somatique. Ce dernier participe à la relation de l'organisme avec l'extérieur alors que le système nerveux autonome est responsable de la régulation des fonctions vitales internes.
- Le système nerveux central, est constitué de la **moelle épinière** et du **cerveau** (encore appelé encéphale). Au niveau proximal, le cerveau est protégé par la boîte crânienne. Au niveau distal, la moelle épinière est protégée par les vertèbres. Entre les deux se trouve le cervelet, et le tronc cérébral. Le cervelet est situé sous l'encéphale et en arrière du tronc cérébral. Ce dernier, lui, est constitué du bulbe rachidien, du pont et du mésencéphale[13].

Le **mésencéphale** est la partie moyenne du tronc cérébral composée des tubercles quadrijumeaux et des pédoncules cérébraux. Les neurones dopaminergiques constituent le faisceau nigro-strié en se projetant sur le striatum, noyau gris central prenant part à la constitution des **ganglions de la base** (GB) [14] [15]. Parmi eux on compte : le globus pallidus

médial, le globus pallidus latéral, le claustrum, le thalamus, le noyau caudé et le putamen. L'association des deux derniers éléments constitue le striatum (cf. figure 1). Les ganglions de la base sont un ensemble de noyaux sous-corticaux impliqués dans les fonctions motrices (contrôle du mouvement et de la posture), mnésiques et cognitives [15] [16] [17]. Concernant en particulier le comportement moteur, les GB sont impliqués dans plusieurs aspects tels que l'apprentissage moteur, les fonctions exécutives, le comportement, les émotions, l'initiation du mouvement [18]. Leur atteinte touche directement le système pyramidal, à l'origine du contrôle du mouvement volontaire chez le patient parkinsonien. Les premiers symptômes de la maladie apparaissent lorsqu'environ 50% des neurones de la substance noire sont détruits, ce qui équivaut à une perte de la dopamine striatale de 80% [19]. En physiopathologie, cela s'explique par le fait qu'il existe une déposition anormale d'agrégats protéiques intracellulaires (aussi appelés corps de Lewy) dans les neurones dopaminergiques, entraînant une apoptose (mort cellulaire programmée) de ces derniers. Ceci engendre une gliose du tissu, aboutissant à une dénervation progressive du striatum [20]. Afin de confirmer, sur le plan du diagnostic clinique on peut constater une nette dépigmentation de la substance noire de la moelle épinière pathologique (cf. annexe 1).

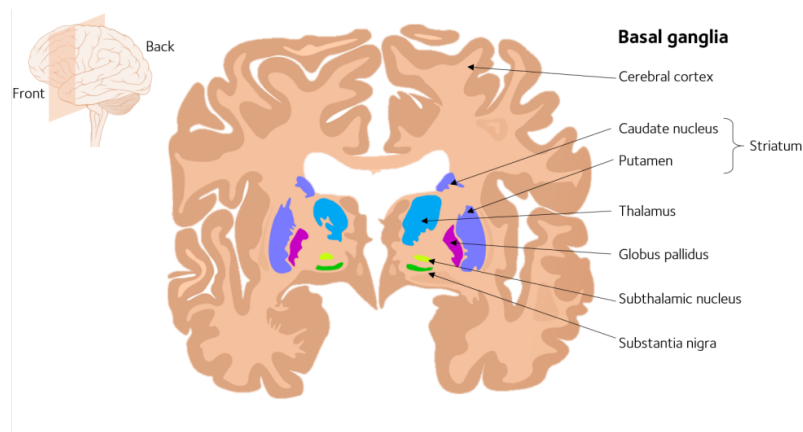


Figure 1 : Coupe frontale de l'encéphale montrant les ganglions de la base

Il existe trois **systèmes dopaminergiques** [19]:

- La voie nigro-striale responsable de la motricité automatique. L'atteinte de la boucle dopaminergique nigro-striée, (cf annexe 2), entraîne la diminution de la synthèse de dopamine au niveau de la substance noire (locus niger), ayant pour conséquence une levée de l'inhibition normalement exercée sur les neurones cholinergiques du striatum (par le biais des neurones Gabaergiques).
- La voie méso-corticolimbique responsable des réactions comportementales (émotivité, anxiété...). C'est ce système qui, lorsqu'il est défaillant, est à l'origine du « syndrome de dysrégulation dopaminergique » que l'on peut essayer d'atténuer en adaptant le traitement médicamenteux.
- La voie tubéro-infundibulaire contrôlant le système endocrinien est située dans l'hypothalamus [21].

Cela explique que les répercussions fonctionnelles de l'atteinte des ganglions de la base se retrouvent sur l'ensemble de l'encéphale touchant aussi bien la motricité, l'humeur, l'attention, la régulation hormonale et glycémique [15].

#### 1.1.4 Sémiologie

L'apparition de la MPI débute très souvent insidieusement, à bas bruit. En effet les symptômes sont évocateurs mais pas assez invalidants pour que le patient consulte son médecin, ou autre thérapeute [7]. De plus, on notera qu'il existe une importante variabilité clinique et évolutive des patients atteints par la maladie de parkinson : « Il existe autant de formes de la maladie qu'il n'existe de patients. » Les symptômes non moteurs peuvent être interprétés à tort comme liés au vieillissement normal ou à d'autres comorbidités, retardant ainsi le diagnostic. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, d'autres signes cliniques, peuvent apparaître. La « **triade parkinsonienne** » chez les patients atteints de la MPI comprend le tremblement, la rigidité et l'akinésie [19]. D'autres signes cliniques associés seront détaillés également.

##### 1.1.4.1 Tremblements

Le **tremblement**, qui se présente souvent comme le symptôme initial, se produit chez environ deux tiers des patients atteints de la maladie de Parkinson.[22] Il débute généralement de manière légère et intermittente, et est mesuré à un niveau de 4 Hz à 6 Hz au repos. L'évolution habituelle est un tremblement unilatéral initial, qui évolue vers une atteinte bilatérale pendant la durée de la maladie[7]. Le tremblement de la MPI est généralement décrit comme un tremblement de la main au repos (« compte ses sous », « émiette », « roule une cigarette »), bien qu'il puisse être présent dans les membres inférieurs, les orteils et les mâchoires. Les situations stressantes ou le fait de demander au patient d'effectuer une tâche mentale peuvent exacerber et aggraver un tremblement de MPI, tandis que le mouvement volontaire, le repos ou le sommeil en diminuent les symptômes[23]. Certains patients atteints de la MPI peuvent présenter un tremblement d'action, par exemple un tremblement qui se manifeste pendant une activité, un geste volontaire. [24]. Bien que le tremblement soit fréquent et socialement invalidant dans la MPI, le thérapeute veillera à informer le patient que ce n'est pas sa priorité d'action lors de sa prise en charge.

##### 1.1.4.2 Bradykinésie/Akinésie

Le terme de **bradykinésie** a été utilisé pour la première fois par James Parkinson pour décrire l'une des caractéristiques de la maladie qui porte aujourd'hui son nom. Il est toutefois reconnu aujourd'hui que la bradykinésie peut faire partie du dysfonctionnement moteur de nombreux troubles du mouvement. La bradykinésie est souvent utilisée comme synonyme de deux autres termes : l'akinésie et l'hypokinésie. Au sens strict, la bradykinésie décrit la lenteur d'un mouvement exécuté, tandis que l'akinésie désigne une pauvreté de mouvement spontané. Une autre manifestation de l'akinésie peut s'observer par le « gel » ou un temps prolongé nécessaire pour initier la marche, tourner ou bien encore lors du passage d'une porte. Ce phénomène est aussi appelé « Freezing of Gait » (FoG) en anglais. L'hypokinésie désigne le fait que, en plus d'être lents, les mouvements sont également plus petits que souhaités, (cf. autres symptômes). Pour l'ensemble de ces raisons, les patients atteints de la MPI peuvent présenter une démarche et des gestes qualifiés à tort de « maladroits » car difficilement contrôlables [22,25]. La bradykinésie est la caractéristique clinique la plus fréquemment observée chez les patients atteints de la MPI. Elle est considérée comme un critère de diagnostic clé. Le trouble apparaît généralement plus tard que le tremblement, bien



que dans certains cas, il puisse être le symptôme initial et que le tremblement puisse ne jamais se développer. Paradoxalement, les patients atteints de bradykinésie peuvent manifester une accélération de leur démarche, aussi appelée festination, dans laquelle leur vitesse de marche augmente. Cela se traduit par des petits pas rapides lors de la marche afin de "rattraper" leur centre de gravité déplacé [7] [20] [22] [24] [26].

#### *1.1.4.3 Hypertonie :*

La troisième caractéristique cardinale majeure de la MPI est la **rigidité**, qui se présente sous la forme d'un tonus musculaire accru ou d'une résistance amplifiée à une gamme de mouvements passifs. Le terme couramment utilisé pour décrire ce phénomène chez les patients atteints de la maladie de Parkinson est "rigidité de la roue dentée". La meilleure façon de décrire ce phénomène est de parler de tension dans le muscle, qui présente de petites secousses ou un effet de cliquet lorsqu'il est déplacé passivement. La rigidité de la roue dentée nécessite un diagnostic sans ambiguïté, car un tremblement essentiel bénin peut également être associé à un phénomène de roue dentée. La rigidité de la MPI peut affecter d'autres parties du corps que les membres, comme le visage, qui peut présenter une expression "masquée" (hypomimie). La rigidité peut être associée à des symptômes douloureux. Bien qu'elle soit souvent diagnostiquée à tort comme une arthrite, une bursite ou une lésion de la coiffe des rotateurs, une épaule douloureuse est l'une des manifestations initiales les plus fréquentes de la maladie de Parkinson [7] [22] [23] [24] [26].

#### *1.1.4.4 Autres symptômes :*

Il existe de nombreux autres signes cliniques associés à la triade parkinsonnienne énoncée précédemment. On retrouve notamment [7] [22] [26] :

- Les **troubles posturaux** : perte d'orientation dans l'espace, manque de coordination dans l'exécution des gestes, dystonie (ex : camptocormie), perte des réflexes posturaux (réactions parachutes) lors d'un déséquilibre ayant pour conséquence une augmentation du risque de chutes...
- Les **troubles cardio-vasculaires** : hypotension orthostatique...
- Les **troubles cognitifs** : déficit attentionnel, amnésie, ralentissement psychomoteur, dysarthrie...
- Les **troubles de l'humeur** : anxiété, stress, irritabilité, labilité de l'humeur, sentiment de persécution, apathie, dépression...
- Les **troubles psychiatriques** : hallucinations, démence, impulsivité difficilement contrôlable...
- Les **troubles digestifs** et uro-génitaux : perte de poids, dysphagie, constipation, problèmes de déglutition, risques de « fausse route » augmenté, hyper sialorrhées, pollakiurie, rétention urinaire, impuissance...
- Les **troubles du sommeil** : insomnie nocturne, somnolence diurne, syndrome des jambes sans repos, apnées du sommeil...
- Les **troubles exécutifs** : dyspraxie, hypo-phonie, micrographie, blépharospasme (fermeture involontaire des paupières) ....
- Les **troubles sensitifs** : douleur à type de crampes, fourmillements désagréables, sensation de chaleur ou de froid inexplicable, perte de l'odorat, paresthésies...

L'ensemble de ces symptômes n'est pas retrouvé simultanément chez un patient parkinsonien. En revanche, le tableau clinique se dégrade progressivement avec l'évolution de la maladie et l'on retrouve une combinaison plus ou moins importante des signes cliniques énoncés ci-dessus.

#### *1.1.5 Évolution de la maladie*

Comme indiqué dans la définition, la MPI est une **maladie dégénérative chronique**. C'est-à-dire, qu'elle entraîne une dégradation lente et progressive des fonctions motrices et cognitives décrites précédemment. Elle rentre dans le cadre d'une affection de longue durée selon la Haute Autorité de Santé (H.A.S.). [27] L'évolution naturelle de la MPI se fait selon trois phases :

- **Phase initiale** : Les symptômes moteurs de la classique triade parkinsonienne sont encore peu invalidants pour le patient. Il ne se plaint que peu d'une gêne modérée, et de surcroît les traitements médicamenteux proposés permettent un contrôle suffisant des symptômes et lui garantissent un maintien de son niveau d'autonomie compatible avec la poursuite de ses activités quotidiennes personnelles et professionnelles. Cette période, aussi appelée « lune de miel » dure de deux à six ans.
- **Phase intermédiaire** : L'efficacité du traitement décline et les complications motrices apparaissent. Les signes axiaux, absents ou modérés à la phase initiale, s'accroissent et deviennent progressivement « dopa-résistants ». A ce stade d'évolution, le handicap fonctionnel et moteur devient tellement envahissant que son retentissement sur les activités quotidiennes pousse le patient à consulter en vue d'une prise en charge thérapeutique (médecin traitant/masseur-kinésithérapeute).
- **Phase terminale** : Les fonctions motrices sont gravement atteintes. Le patient a perdu toute autonomie et nécessite une aide physique pour les gestes de la vie courante. Lors de cette période, l'aggravation des symptômes se poursuit de façon inexorable. Les tremblements augmentent puis le patient atteint un état grabataire. Des manifestations psychologiques font leur apparition : dépression, pertes de mémoire, confusion voire démence. D'autres troubles comme des crampes, des problèmes de pression artérielle ou des dysfonctionnements urinaires sont également souvent observés.

#### *1.1.6 Echelles de mesure :*

L'évolution de la MPI peut être évaluée via plusieurs **échelles internationales** afin de quantifier les stades de progression. Un outil largement utilisé dans l'évaluation clinique et la classification de la MPI, est l'échelle développée par **Hoehn et Yahr** (H&Y), qui est disponible depuis les années 1960. Dans cette échelle, le degré de déficience est caractérisé par cinq stades, allant de symptômes légers à un état d'alitement. Adaptée pour de nombreuses utilisations différentes et même appliquée à des troubles autres que la MP, elle a été conçue à l'origine pour être une simple échelle descriptive d'échelonnement qui fournissait une estimation générale de la fonction clinique dans la MPI, en combinant les déficits fonctionnels (handicap) et les signes objectifs (déficience) [28] [29] [30]. L'échelle d'évaluation d'Hoehn & Yahr se décompose en plusieurs stades comme présenté ci-après :

| Stade     | Manifestations cliniques                                                    |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------|
| Stade 0   | Aucun signe de la maladie                                                   |
| Stade 1   | Signes unilatéraux n'entraînant pas de handicap dans la vie quotidienne     |
| Stade 1,5 | Atteinte unilatérale et atteinte axiale                                     |
| Stade 2   | Signes à prédominance unilatérale entraînant un certain handicap            |
| Stade 2,5 | Atteinte bilatérale légère à modérée ; une certaine instabilité posturale   |
| Stade 3   | Atteinte bilatérale avec une instabilité posturale ; malade autonome        |
| Stade 4   | Handicap sévère mais possibilité de marche ; perte partielle de l'autonomie |
| Stade 5   | Malade en chaise roulante ou alité ; n'est plus autonome.                   |

*Figure 2 : Les différents stades de l'échelle Hoehn & Yahr*

La deuxième échelle, elle aussi largement utilisée et incluant l'échelle d'Hoehn & Yahr au sein d'un de ses items, est **l'échelle UPDRS** (Unified Parkinson's Disease Rating Scale). Elle sert également de mesure pour quantifier la progression de la maladie de Parkinson et l'efficacité du traitement[31]. La réponse à tous les items de l'échelle demande théoriquement 15 à 25 minutes selon l'état clinique du patient et l'entraînement de l'examineur. Cette échelle comporte 6 sections utilisables séparément :

- Section I : état mental, comportemental et thymique (4 items)
- Section II : activités de la vie quotidienne (13 items)
- Section III, analytique : examen moteur (14 items)
- Section IV : complications du traitement dans la semaine précédant l'examen (11 items)
- Section V : stade de Hoehn et Yahr
- Section VI : échelle de qualité de vie de Schwab et England.

En pratique, l'UPDRS peut être réalisée annuellement dans sa totalité, ou comporter au minimum l'analyse motrice (UPDRS III), le stade de Hoehn et Yahr (UPDRS V) et les activités de la vie quotidienne (UPDRS II). À chaque consultation, l'objectif est néanmoins que l'UPDRS III soit réalisée de façon systématique. La section III de l'échelle UPDRS (UPDRS III) est la plus adaptée à l'évaluation analytique de la motricité dans la maladie de Parkinson[31]. Elle sert surtout de mesure pour quantifier la progression de la maladie, mais elle est également adaptée à l'évaluation de la sensibilité à la L-dopa®.

Il existe également d'autres échelles utilisées dans l'évaluation du patient atteint de la MPI. Parmi elles on notera l'échelle de « Schwab & England - Activities of Daily Living » (S&E-ADL). Elle fait partie d'un des items de l'échelle UPDRS II et évalue les difficultés qu'éprouvent les patients à accomplir les activités ou les tâches quotidiennes. La note finale utilise des pourcentages pour représenter le degré d'effort afin d'accomplir les tâches quotidiennes et de dépendance à l'égard d'autrui que les patients développent. L'échelle d'évaluation de l'équilibre de Berg (Berg Balance Scale – BBS); le questionnaire de la MPI (Parkinson Disease Questionnaire 39) évaluant la fréquence à laquelle les personnes touchées par la maladie de

Parkinson éprouvent des difficultés dans huit dimensions/aspects de la vie, le « test des 10 mètres de marche » (TM10m) et le « test de marche des six minutes » (TM6min) ; sont tout autant d'outils à la disposition du thérapeute afin d'objectiver les progrès ou les déficits des patients quant à leur transfert, leur capacités physiques, et leur qualité de vie.

### 1.1.7 Traitements de la MPI

#### 1.1.7.1 Traitement médical :

Lorsque le patient est diagnostiqué atteint de la MPI, un traitement médicamenteux lui est proposé afin de limiter les symptômes décrits précédemment. L'étiologie et la pathogenèse de la MPI restent pour l'instant mal comprises. Il n'existe actuellement aucun traitement curatif de la MPI. La prise en charge médicamenteuse est principalement axée sur le contrôle des symptômes moteurs. Le caractère chronique de la maladie signifie que les patients doivent prendre, sur le long terme, des médicaments visant à contrôler, ou du moins atténuer les symptômes moteurs, avec des effets secondaires souvent problématiques [26] [32].

- Les médicaments **dopaminergiques (Lévodopa/L-Dopa®)** constituent actuellement la base du traitement de la MPI. Ils visent à pallier la carence en dopamine striatale suite à la dégénérescence des ganglions de la base. Il n'existe pas de protocole précis de stratégie de traitement. Les régimes médicamenteux sont adaptés à chaque patient en fonction de la gravité, de la nature et de la fréquence de ses symptômes, ainsi que des effets secondaires qu'il ressent [23] [29] [30]. C'est parmi les quatre classes médicamenteuses connues, celle qui est la plus efficace.
- Les médicaments **agonistes dopaminergiques** sont apparus sur le marché pour le traitement de la MPI en 1978. Ces médicaments stimulent l'activité du système dopaminergique en se liant aux récepteurs dopaminergiques et, contrairement à la Lévodopa, n'ont pas besoin d'être convertis en dopamine. Les agonistes de la dopamine sont souvent prescrits comme traitement initial de la MPI, en particulier chez les jeunes patients. Cette approche permet de retarder l'utilisation de la Lévodopa, ce qui peut réduire l'impact des complications motrices problématiques comme décrit plus loin [29] [30]. Cette classe de médicaments entraîne moins de risques de dyskinésies et de fluctuations mais provoquent des complications psychiatriques, ainsi que des hypotensions artérielles.
- Les médicaments **inhibiteurs du catabolisme** préservent les niveaux de dopamine endogène encore faiblement sécrétée par la substance nigrostriée. Leur utilisation soulage les symptômes moteurs chez les patients atteints de la MPI et comme pour les agonistes de la dopamine, ils peuvent être utilisés comme option de traitement initial, pour retarder la nécessité d'une thérapie à la Lévodopa, et réduire ainsi le risque de complications motrices induites par la Lévodopa [29] [30]. Ils provoquent des effets secondaires à type d'insomnie, d'hallucinations, de nausées, et de troubles urinaires.
- Les médicaments **anticholinergiques** sont les seuls médicaments qui n'agissent pas sur la carence en dopamine. Ils réduisent l'activité du neurotransmetteur acétylcholine, en agissant comme antagonistes des récepteurs cholinergiques. Bien que leur rôle soit limité et qu'ils ne soient plus que rarement prescrits, ils peuvent présenter un certain avantage réduisant la rigidité et les tremblements dans la MPI [29] [30]. Ils provoquent des effets secondaires à type d'akinésie, de troubles mictionnels, et de confusion mentale.

Lorsque le patient ne présente pas, ou du moins peu de symptômes, après avoir pris son traitement médicamenteux, on dit qu'il est « **On** ». A l'inverse il est dit « **Off** » lorsque les effets du traitement s'estompent (cf. figure 3). Les stratégies visant à réduire la durée pendant laquelle les médicaments ne sont pas efficaces de manière optimale, comprennent : l'augmentation du dosage des médicaments dopaminergiques, l'ajout d'un autre médicament dopaminergique, ou encore, le fractionnement du dosage de Lévodopa en doses plus petites mais plus fréquentes [34].

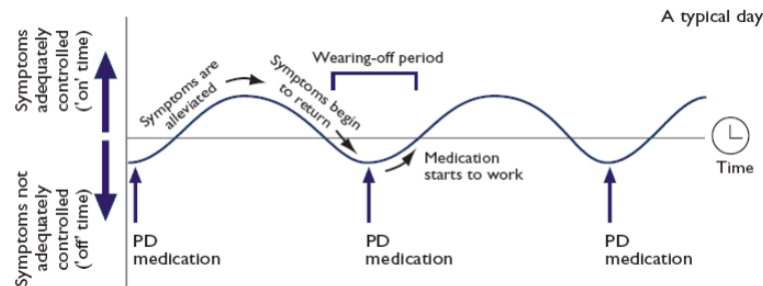


Figure 3: Périodes « on » et « off » du traitement médicamenteux chez le parkinsonien

Les **complications du traitement médicamenteux** sont fréquentes et systématiques. A la phase initiale de la maladie, la marge thérapeutique est large. Au fil des années, cette marge thérapeutique diminue, rendant la prise en charge difficile, et impactant le patient de façon importante. Il existe chez le patient parkinsonien, une complication spécifique à cette maladie, appelée le « syndrome de dysrégulation dopaminergique ». Il se décompose essentiellement en :

- **Troubles du comportement** comme des fluctuations de l'humeur (dépression/phases maniaques), des comportements alimentaires à risque (anorexie/boulimie), des troubles de l'inhibition sexuelle (hypersexualité), des achats compulsifs, des conduites addictives face aux jeux...
- « **Punding** », un comportement moteur stéréotypé non productif, caractérisé par le besoin de manipuler, d'examiner, de monter ou démonter inlassablement des objets sans but précis ou défini.
- **Dépendance** au médicament. Le patient ressent un manque lorsque les effets du médicament cessent, car ceux-ci lui procurent un effet de bien-être.

La gestion de ce syndrome implique généralement une réduction progressive de la Lévodopa. Une admission à l'hôpital peut être nécessaire, si des symptômes d'humeur importants, une hypomanie ou des épisodes psychotiques se développent [34].

#### 1.1.7.2 Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical de la MPI a évolué, passant de procédures ablatives, dans diverses régions du cerveau, à l'**implantation d'électrodes** dans des cibles spécifiques des ganglions de la base. La chirurgie d'implantation d'électrodes, appelée **stimulation cérébrale profonde**, est préférée aux procédures ablatives par de nombreux experts en raison de sa réversibilité et de sa capacité à être effectuée en toute sécurité de manière bilatérale [35]. Il faut néanmoins émettre quelques réserves sur cette technique qui peut s'avérer inefficace, voire aggraver l'état clinique du patient, selon l'implantation des électrodes, le respect des

précautions quant à la fragilité du montage et au fait qu'il existe toujours une période d'affinage, de réglage des paramètres, d'environ un an.

## 1.2 Hypothèses théoriques sur l'intérêt de la RAS

La musique a depuis toujours été assimilée à une forme d'expression émotionnelle, de création ; facilitant l'association, l'intégration et l'organisation sociale des groupes ; accompagnant également les croyances et les idées. « *La valeur thérapeutique de la musique découle des différents rôles émotionnels et sociaux qu'elle joue dans la vie d'une personne et dans la culture d'une société* » [36]. Au XVIIe siècle, le médecin anglais William Harvey a décrit le mouvement des animaux comme "la musique silencieuse du corps" [37]. Au début des années 1990, l'impact thérapeutique de la musique a été bouleversé grâce à l'impulsion de nouvelles recherches scientifiques visant à mesurer le lien entre la musique et les fonctions cérébrales. L'amélioration des outils de recherche tels que l'imagerie par résonance magnétique et l'enregistrement des ondes cérébrales électromagnétiques, permet d'étudier in-vivo les fonctions cognitives du cerveau humain. Lors de la création ou de l'écoute d'une musique, une importante activité cérébrale a pu être analysée. Des recherches ont montré que la **musique a une influence majeure sur le cerveau** en stimulant des processus cognitifs, affectifs et sensorimoteurs physiologiquement complexes. La musique est un langage auditif rigoureusement structuré impliquant une perception, une cognition et un contrôle moteur complexes au sein du système nerveux central. Ce langage sensoriel peut également être utilisé en vue de rééduquer des fonctions sensorimotrices défaillantes. À la fin des années 1990, les chercheurs en musicothérapie ont commencé à classer les différents types d'interventions possibles selon un système désormais connu sous le nom de **thérapie musicale neurologique (NMT)**.

La NMT est définie comme « *l'application thérapeutique de la musique face à des dysfonctionnements cognitifs, affectifs, sensoriels, linguistiques ou moteurs, dus à une maladie ou à une lésion du système nerveux humain* » [36]. Actuellement, il existe vingt techniques différentes que l'on peut inclure dans la NMT. Parmi elles on retrouve par exemple le chant thérapeutique, le développement de la parole et du langage par la musique ou encore la **stimulation auditive rythmique (RAS)**. L'ensemble de ces techniques peut être appliqué efficacement dans le cadre de la rééducation touchant des domaines variés tels que la motricité, la parole, le langage et la perception cognitive. Il est également prouvé que le traitement par la NMT améliore le fonctionnement global et social dans la schizophrénie et/ou les troubles mentaux graves, les symptômes dépressifs et la qualité du sommeil [38]. L'ensemble de ces notions permet de dégager le postulat suivant : dans quelles mesures la musique peut-elle influencer les processus liés au contrôle du mouvement ? Peut-elle aider au rétablissement des fonctions motrices du système nerveux central lésé ? Le rythme est une caractéristique majeure de la musique. Il est intéressant de déterminer si un stimulus sensoriel tel que la musique, qui a une structure complexe, peut influencer le cerveau et permettre au patient parkinsonien de régulariser sa marche.

Des études indiquent que l'activité physique et l'exercice peuvent réduire le risque de développer la MPI, et réduire les symptômes moteurs chez les patients atteints de la MPI [39]. Une activité physique régulière couplée à et des séries d'exercices correctement dosés peuvent, non seulement réduire le risque de développer la MPI dans les populations à risque, mais aussi potentiellement protéger les neurones résiduels en rétablissant le circuit de contrôle moteur dysfonctionnel des ganglions de la base [40]. La répétition, le retour d'informations sensorielles (feedback), l'apprentissage actif selon une tâche définie,



l'application d'un signal externe, l'ajustement de la consigne et de la difficulté de l'exercice en fonction du patient ; sont tout autant de caractéristiques cruciales favorisant la neuroplasticité du cerveau lésé en sollicitant les ganglions de la base [36] [39]. Les symptômes énoncés précédemment, rendent la vie du patient parkinsonien de plus en plus difficile. Le rôle de masseur-kinésithérapeute (MK) est prépondérant afin de répondre à cette problématique. Le but est d'améliorer ses paramètres de marche, son équilibre et ce afin de prévenir une éventuelle chute. Parmi l'ensemble de l'arsenal thérapeutique proposé par la NMT, la RAS est l'outil qui semble être le plus souvent utilisé.

### 1.3 La Stimulation Auditive Rythmique (RAS)

La facilitation de la démarche chez les patients atteints de la maladie de Parkinson grâce à des indices sensoriels a été signalée pour la première fois en 1942 [41]. En 1967, le Dr Trombly remarque qu'un patient qui se "fige" gravement en marchant ne se fige pas en dansant [36]. Il a envisagé la possibilité de fluidifier la démarche du patient en lui faisant entendre des sons. L'action précise des RAS sur le cerveau est inconnue. Elles pourraient fonctionner comme un rappel externe qui supplée la fonction altérée des ganglions basaux défectueux. C'est ainsi que des signaux auditifs ont été appliqués, soit sous forme de musique, soit à l'aide d'un métronome, en combinaison avec d'autres techniques physio thérapeutiques dans le cadre d'un programme de rééducation fonctionnelle avec un suivi à long terme (1 an) [42]. La première étude systématique de l'indigage auditif dans l'entraînement à la marche auprès des patients parkinsoniens a été réalisée par l'équipe du Pr Thaut [5] et celle du Pr Miller [43]. En 1996, ils ont étudié l'effet d'un programme d'entraînement rythmique quotidien de trois semaines à domicile en le comparant à un exercice de marche à rythme libre et sans entraînement spécifique à la marche [36]. Les pré-tests et les Post-test ont été évalués sans indigage rythmique. C'est au cours de cette année que l'équipe du Pr Thaut [5] introduit le terme de **Stimulation Auditive Rythmique (RAS)**.

La RAS peut être définie comme « *l'application de stimuli auditifs rythmiques (temporels) associés à l'initiation et à la facilitation de la démarche et des activités liées à celle-ci, fournissant une référence pour le timing des mouvements* » [5] [44] [45]. Cependant, dans les années 90, on ne savait toujours pas si les améliorations apportées par les RAS sur les paramètres de la marche seraient observées lors de la marche sans indigage et des activités de la vie quotidienne [36]. La RAS peut être constituée d'un rythme, souvent fourni par un métronome [44], ou d'une structure musicale plus complexe [45], ou d'une combinaison des deux (c'est-à-dire d'une musique avec un rythme renforcé) [5], à laquelle l'utilisateur est invité à synchroniser ses mouvements, ou ses pas.

### 1.4 Objectif(s) de la revue de littérature (Question P.I.C.O.)

Au regard de ce que l'on vient d'énoncer précédemment, nous sommes en mesure de nous poser la problématique suivante : « **Quelles sont les modalités d'application de la Stimulation Auditive Rythmique en vue d'une amélioration des paramètres de marche du patient parkinsonien ?** ». Le tableau 1, à la page suivante, regroupe les différents item inclus dans la question de recherche P.I.C.O. (Patient Intervention Comparateur Outcome).

|                           |                                                                                            |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Patient</b>            | Patients Parkinsoniens                                                                     |
| <b>Intervention</b>       | RAS – Stimulation Auditive Rythmique                                                       |
| <b>Comparateurs</b>       | Patients MPI<br>Patients sains                                                             |
| <b>Outcome (résultat)</b> | Vitesse de marche (m/s)<br>Cadence de pas (Pas/min)<br>Longueur d'enjambée/longueur de pas |

*Tableau 1 : mots clefs de l'équation de recherche P.I.C.O.*

Notre but sera, dans un premier temps, d'indiquer la méthode choisie pour réaliser cette revue de littérature. Puis les résultats de chacune des études sélectionnées pour cette revue seront regroupés. Enfin, la partie discussion donnera l'occasion d'analyser les résultats obtenus et d'initier un questionnement professionnel quant à l'effet positif, négatif voire nul de l'intervention thérapeutique sur la catégorie de patients étudiés.

## 2 Méthode

Parmi les revues de littératures disponibles au sein de la recherche scientifique, on compte deux grands types de travaux : une revue de littérature narrative et une revue de littérature systématique. Une revue de littérature narrative ne précise ni les critères d'inclusion ou d'exclusion des études analysées, ni la stratégie de recherche incluant les sources consultées, ni l'extraction et l'analyse des données détaillées de façon rigoureuse, ni l'évaluation de la qualité méthodologique des études choisies. Comme énoncé précédemment, nous avons choisi d'aborder notre problématique au moyen d'une question P.I.C.O. C'est donc naturellement vers une **revue de littérature systématique** que nous avons orienté notre travail. En effet, celle-ci est basée sur des critères précis, une question de recherche claire, une recherche exhaustive, une extraction de données ainsi qu'une analyse détaillée et rigoureuse des études incluses, une évaluation de la qualité méthodologique de ces dernières, ainsi qu'une synthèse qualitative dans notre cas. Il existe quatre grandes différentes thématiques au sein des revues de littératures : « Diagnostique », « Pronostique », « Etiologique », ou « Thérapeutique ». Dans notre cas, nous sommes dans le cadre d'une revue de littérature **thérapeutique**, dont le but est de déterminer l'efficacité d'un traitement (RAS) et ses modalités d'application. Les points que nous tenterons d'éclaircir sont les suivants : Quels réglages doit-on respecter pour une application efficace de la RAS ? A quelle fréquence ? Quel type de stimuli doit-on préférer ? Pendant quelle durée doit-on réaliser l'entraînement ? Combien de répétitions par semaine ? Sur quelle population de patients atteints de la MPI cette thérapie est-elle efficace ? Quel semble être le meilleur outil pour diffuser le signal auditif ? Cette thérapie est-elle applicable dans un environnement familial (maison, travail...) ?



## 2.1 Critères d'éligibilité des études pour cette revue

### 2.1.1 Type d'étude

Afin de résoudre la problématique énoncée plus haut, le choix initial était de ne s'intéresser qu'à des études cliniques randomisées. Devant le peu d'études cliniques randomisées répondant à la problématique sus nommée, il a été décidé d'inclure également des études cliniques non randomisées. Dans le domaine des sciences médicales régies par le principe d'« Evidence Based Practice » (pratique fondée sur les preuves scientifiques), l'étude clinique randomisée (RCT en anglais) est le type d'étude qui permet de vérifier qu'un traitement est efficace ou pas. En effet, le but de ces dernières est de comparer l'effet d'une « intervention thérapeutique » par rapport à un « traitement conventionnel » (parfois aussi assimilé à « aucune intervention ») et d'en distinguer les limites ainsi que les modalités d'application. Cela se réalise en choisissant tout d'abord une population de patients homogène en termes de critères de sélection/d'inclusion (âge, sexe, stade d'évolution de la pathologie...), et en attribuant de manière aléatoire les patients, soit dans le groupe témoin, soit dans le groupe traité. Ce dernier procédé est appelé « randomisation » et a pour but d'éviter le risque de biais de sélection (détaillé plus loin). On parle d'études réalisées en « double aveugle » lorsque ni l'évaluateur (Médecin, Masseuse-kinésithérapeute,) ni le patient n'ont connaissance du groupe auquel ils sont affectés. Afin de respecter un principe éthique évident et de ne pas laisser un groupe sans traitement, certaines études cliniques randomisées, incluent dans leur protocole ce que l'on appelle le « cross-over ». Après une période déterminée par l'examineur, le groupe expérimental auquel le traitement est appliqué, permute avec le groupe contrôle. Le traitement qui était appliqué au groupe expérimental, se retrouve appliqué au groupe contrôle. Certaines des études incluses dans cette revue possèdent cette caractéristique. Des précisions quant aux études incluses et exclues sont données dans le tableau 4.

### 2.1.2 Type de population :

Les patients inclus dans cette revue de littérature sont des **hommes** et des **femmes atteints de la MPI**, classés entre I et IV selon l'échelle d'Hoehn & Yahr, d'un âge moyen **de 70 ans**, sous traitement antiparkinsonien (« on »), et sans distinction quant à l'ancienneté du diagnostic de la maladie. Chaque étude rapporte dans les détails, les raisons d'inclusion et d'exclusion des patients.

### 2.1.3 Type d'intervention :

Dans chaque étude, deux groupes minimum sont constitués (parfois trois). L'un des groupes, appelé « groupe expérimental » bénéficie du traitement étudié au sein de cette revue de littérature, à savoir l'application d'une stimulation auditive rythmique auditive (RAS). Les modalités d'application de cette RAS, à des **fréquences variables**, sont le plus souvent adaptées à la vitesse de marche préférée (VMP) des patients. Afin de déterminer si d'autres modalités d'applications de la RAS sont efficaces ou non, la fréquence des RAS peut varier entre -10% et +10% de la VMP des patients. Chaque étude précise dans son protocole, le type d'appareil utilisé pour générer la RAS : **métronome**, **musique simple**, ou agrémentée d'un son mettant en exergue le tempo de la chanson... Certaines études analysent l'intérêt de l'application de stimuli auditifs, visuels et tactiles. Afin de rester cohérent avec notre

problématique nous écarterons les résultats autres que ceux correspondants aux critères de jugements essentiels décrit ci-dessous. Le temps pendant lequel la RAS est appliquée, ainsi que les détails propres à chacune des études seront décrits plus loin.

#### 2.1.4 Type d'indicateurs :

Afin de pouvoir comparer les résultats des études sélectionnées, nous avons décidé de nous intéresser aux trois paramètres de marche suivants :

- La **vitesse de marche** (mètres/seconde)
- La **cadence** de pas (nombre de pas/minute)
- La **longueur de pas** (mètre).

D'autres paramètres sont parfois étudiés au sein des études, mais, afin de réaliser une extraction et une analyse cohérente, il a été décidé de ne pas prendre en compte ces autres indicateurs.

## 2.2 Méthodologie de recherche des données

Afin d'obtenir le plus grand nombre d'articles sur notre sujet, une recherche approfondie, sur les bases de données scientifiques disponibles en ligne, a été réalisée. On citera en premier lieu la base de données « **PubMed** ». Développée par le Centre américain pour les informations biotechnologiques (NCBI) - dont le but est de faire progresser la science et la santé en donnant accès aux informations biomédicales et génomiques - cette base de données compte plus de 6,1 millions d'articles scientifiques en ligne, et plus de 30 millions de citations émanant de la littérature biomédicale, de journaux scientifiques, et de livres en ligne. PubMed est le principal moteur de recherche de données scientifiques de l'ensemble des domaines de spécialisation de la biologie et de la médecine. Vient ensuite la base de données anglaise « **Cochrane Library** », dont la mission est de promouvoir la prise de décision en matière de santé, fondée sur des données probantes, en produisant des examens systématiques de haute qualité, pertinents et accessibles, ainsi que d'autres données de recherche synthétisées. Leur base de données contient plus de 7.500 revues de littératures disponibles en ligne, dont nous nous sommes inspirés pour réaliser cette revue de littérature. La troisième base de données utilisée, en rapport plus étroit avec la profession de MK, est « **PEDro** » (Physiotherapy Evidence Database). Elle rassemble plus de 46.000 essais randomisés, apportant des preuves scientifiques en massokinésithérapie essentielles au bien-fondé de notre pratique. Enfin pour compléter les recherches et étoffer nos résultats ainsi que l'introduction de cette revue, la littérature grise telle que « Google Scholar », « Science Direct » ou encore « Kinédoc » est incluse dans notre base de données. Des recherches en ligne sur l'ensemble de ces bases de données - depuis la fin de l'année 2019 jusqu'à maintenant - nous ont permis de définir précisément la question P.I.C.O. traitée dans cette revue de littérature : « Quelles sont les modalités d'application de la Stimulation Auditive Rythmique en vue d'une amélioration des paramètres de marche du patient parkinsonien ? ». Il a fallu tout d'abord, lister l'ensemble des mots-clefs nécessaires à l'élaboration de l'équation de recherche, ainsi que leurs synonymes : Stimulation Auditive Rythmique – Signal Auditif Rythmique – Maladie de Parkinson Idiopathique – Démarche – Cadence – Longueur de Pas – Foulée – Enjambée – Vitesse de Marche. A la suite de cela, une équation de recherche par base de données a pu être établie :

- Sur PubMed : (figure 4)

« Auditory cueing » OR « Auditive Stimulation » OR « Rhythmic Stimulation » OR « Music Stimulation » OR « Auditive Stimuli » OR « auditive stimulus » OR « Rhythmic auditive stimulation » AND « parkinson disease » OR « parkinson syndrom » OR « parkinson symptoms » OR « parkinson illness » AND « Freezing » OR « gait frequency » OR « u turn » OR « half turn » OR « stride length » OR « walking pace » OR « fall » OR « step length »

Search (((((((auditory cueing) OR auditive stimulation) OR Rhythmic stimulation) OR music stimulation) OR auditive stimuli) OR auditive stimulus) OR Rhythmic auditive stimulation)) AND (((parkinson disease) OR parkinson syndrom) OR parkinson symptoms) OR parkinson illness)) AND (((((((freezing) OR gait frequency) OR u turn) OR half turn) OR stride length) OR walking pace) OR fall) OR step length)

Figure 4 : Capture d'écran de l'équation de recherche PubMed

- Sur PEDro :

Les mots « Parkinson » et « RAS » sont notés dans le moteur de recherche (figure 5).

Search term (or terms):

Figure 5 : Capture d'écran de l'équation de recherche PEDro

- Sur COCHRANE Library :

Les mots « Parkinson » et « RAS » sont notés dans le moteur de recherche (figure 6).

|                          |                                                                                                                    |                          |                                  |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| Title Abstract Keyword ▼ | <input type="text" value="parkinson"/>                                                                             |                          |                                  |
| AND ▼                    | <table border="1"> <tr> <td>Title Abstract Keyword ▼</td> <td><input type="text" value="ras"/></td> </tr> </table> | Title Abstract Keyword ▼ | <input type="text" value="ras"/> |
| Title Abstract Keyword ▼ | <input type="text" value="ras"/>                                                                                   |                          |                                  |

Figure 6 : Capture d'écran de l'équation de recherche Cochrane

Une fois les recherches effectuées, le travail suivant consiste à extraire puis à analyser les données des différentes études. Pour cela, il faut sélectionner les études, évaluer leur qualité méthodologique, puis en isoler les données importantes pour notre revue, et enfin synthétiser leurs résultats.

### 2.3 Extraction et analyse

L'équation de recherche décrite plus haut nous permet d'obtenir un grand nombre d'articles scientifiques via les différentes bases de données en ligne. Il faut ensuite soigneusement trier parmi tous les résultats obtenus. En effet, beaucoup d'articles contiennent un ou plusieurs mots clés utilisés dans notre équation de recherche. La première **sélection** se fait généralement sur simple lecture du titre de l'article. Il arrive que le titre puisse nous sembler correspondre à notre problématique mais la lecture rapide de l'abstract nous oriente vers l'exclusion de l'article. Puis, la recherche s'effectuant, comme décrit précédemment, sur plusieurs bases de données, il faut veiller à ne pas avoir d'articles en double. Cela donne lieu à un second tri. Enfin, la lecture des études dans leur intégralité est une étape fastidieuse, mais ô combien précieuse, car elle permet d'affiner notre recherche et de se focaliser sur les articles répondant précisément à notre problématique.

L'ensemble de ces étapes permet d'obtenir un nombre réduit d'études (en l'occurrence cinq), par rapport au total initial obtenu avec l'équation de recherche PICO. Reste à vérifier les **propriétés méthodologiques** de chacune des études afin de décider si on inclut, ou exclut, telle ou telle étude. Pour cela, nous avons à notre disposition une grille permettant l'analyse de la validité interne des études : **l'échelle PEDro** aussi appelée en anglais « the PEDro Scale » (Cf. figure 7 – annexe 3). Un diagramme de flux fourni au chapitre suivant synthétise toutes les étapes décrites ci-dessus.

Afin de bénéficier d'une vision synthétique et claire des études conservées après le tri préalablement réalisé, un tableau récapitulatif est dressé (tableau 4). Il regroupe :

- L'auteur principal de l'étude, l'année de parution, le type d'étude.
- Les caractéristiques de la population étudiée à savoir : l'âge, le genre, le stade selon la classification d'Hoehn & Yahr, le nombre total de patients inclus dans l'étude, et leur répartition au sein des groupes.
- Le type d'intervention appliquée au groupe expérimental (la RAS et ses modalités d'application en termes de fréquence, le moyen utilisé pour sa diffusion) et celle appliquée au groupe contrôle (si une intervention est réalisée).
- Les résultats analysés à l'issue de l'étude.

La grille d'évaluation de la validité interne de chaque étude sera également incluse dans notre revue. Elle est composée de onze items mais seulement dix sont considérés. Les critères 2 à 9 permettent de juger de la validité interne de l'étude. Les critères 10 et 11 précisent si l'étude fournit suffisamment de données statistiques (taille d'effet, intervalle de confiance à 95%...) dans le but d'interpréter les résultats de façon plus précise. Il est important de rajouter, que malgré le fait que l'échelle PEDro comporte 11 items, le score final retenu sera évalué sur 10. En effet, le premier critère traite de la validité externe, ou de l'applicabilité de l'étude, il n'est donc pas compté dans le score total. Le calcul du score total se fait en attribuant un point à chacun des items, si et seulement si, il est clairement précisé dans l'étude que le critère est respecté. Si un doute est présent, le point n'est pas attribué.

## Échelle PEDro

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                              |                              |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----|
| 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: |

Figure 7 : Échelle PEDro

Dans un souci de rigueur et de pertinence, un **score minimal de 5/10** est exigé pour inclure une étude au sein de cette revue. L'échelle PEDro n'est pas garante de l'efficacité du traitement proposé dans une étude. Elle permet de juger de sa validité. On peut par exemple avoir une étude notée 9/10 (très bonne qualité méthodologique) mais l'échantillon de population analysé est très faible (n=5 patients), ou le protocole détaillé est discutable. Il faut donc prendre en compte plusieurs éléments relatifs à la pertinence clinique :

- La taille de l'effet du traitement
- Le rapport entre les effets positifs et négatifs du traitement.
- La dimension cout/efficacité.

Par ailleurs, un code couleur est utilisé dans le tableau récapitulatif du score PEDro des études incluses dans cette revue de littérature. Celui-ci permet de distinguer les différents biais détaillés au chapitre 3.

Enfin, suite à l'extraction des résultats, l'analyse des effets statistiques des études sélectionnées, sera réalisée. Ces résultats sont synthétisés sous forme de tableaux en fonction des critères de jugement retrouvés dans l'étude. On retrouve donc un tableau par étude regroupant différentes données :

- La valeur « **p** » qui représente la **significativité statistique**
- La **moyenne** ou la médiane
- **L'intervalle de confiance (IC) ou l'écart-type (ET)**
- La **taille de l'effet** si elle est calculable

Ces tableaux permettent d'avoir une vision d'ensemble de l'aboutissement des différentes études analysées pour notre revue de littérature et de montrer si les résultats sont statistiquement significatifs ou non. Ces derniers sont ensuite interprétés et analysés afin de prouver l'efficacité ou l'inefficacité du traitement proposé. Les dernières étapes consistent à démontrer l'applicabilité ou non des résultats en pratique clinique, et d'évaluer cette revue de littérature grâce à la grille « A.M.S.T.A.R-2 » [46] [47] (cf. annexe 4).

### 3 Résultats

#### 3.1 Description des études

Dans le chapitre précédent, il a été question de décrire avec précision la méthodologie de recherche des articles scientifiques inclus dans cette revue de littérature. Après avoir inscrit l'équation de recherche PICO dans la base de données en ligne « PubMed », « Cochrane Library » et « PEDro », un total de 147 articles a été trouvé. Sur la base de lecture du titre, une première sélection de 68 articles a été réalisée. L'exclusion des doublons a permis d'obtenir 59 articles. Puis la lecture des abstracts de ces 59 études a restreint la sélection à 29 articles. La lecture du texte en intégralité a déterminé 21 études traitant précisément de la problématique de la revue de littérature. Sur ces 21 études, on distingue deux groupes : 16 études sont écartées sur la base des critères d'exclusions mentionnés dans le tableau 3. Les **études retenues** (tableau 2) sont au nombre de **cinq** : **Nieuwboer et al. 2007** [48], **Rochester et al. 2010** [49], **Brodie et al. 2015** [50], **Dalla Bella et al. 2017** [51], **Thaut et al. 2019** [52]. Afin de clarifier cet entonnoir de recherche, un schéma synthétique appelé « diagramme de flux » (figure 8) est proposé page suivante. Un tableau récapitulatif (tableau 4) ces études (auteur, titre, année de parution, source) est également fourni.

| Article | Titre                                                                                                                                                             | Auteur                 | Année | Source                                            |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------|---------------------------------------------------|
| N°1     | Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: The RESCUE trial                                                               | Nieuwboer et al [48]   | 2007  | Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry |
| N°2     | Evidence for motor learning in Parkinson's disease: Acquisition, automaticity and retention of cued gait performance after training with external rhythmical cues | Rochester et al [49]   | 2010  | Brain Research                                    |
| N°3     | Symmetry matched auditory cues improve gait steadiness in most people with Parkinson's disease but not in healthy older people                                    | Brodie et al [50]      | 2015  | Journal of Parkinson's Disease                    |
| N°4     | Gait improvement via rhythmic stimulation in Parkinson's disease is linked to rhythmic skills                                                                     | Dalla Bella et al [51] | 2017  | Scientific Reports                                |
| N°5     | Rhythmic auditory stimulation for reduction of falls in Parkinson's disease: a randomized controlled study                                                        | Thaut et al [52]       | 2019  | Clinical Rehabilitation                           |

*Tableau 2 : Références des études incluses*

Les études sélectionnées respectent les critères d'inclusion et d'exclusion cités précédemment. Trois d'entre elles sont des Études Cliniques Randomisées, dont deux respectent le principe de « cross-over », c'est-à-dire qu'à un moment défini dans le protocole, le groupe contrôle devient le groupe expérimental et inversement. Les deux dernières études sont de simples études cliniques. Toutes ces études sont rédigées en Anglais, et leur publication en ligne s'est faite entre 2007 et 2018. La thérapie appliquée dans chacun de ces articles scientifiques est la RAS que l'on compare à la prise en charge thérapeutique classique.

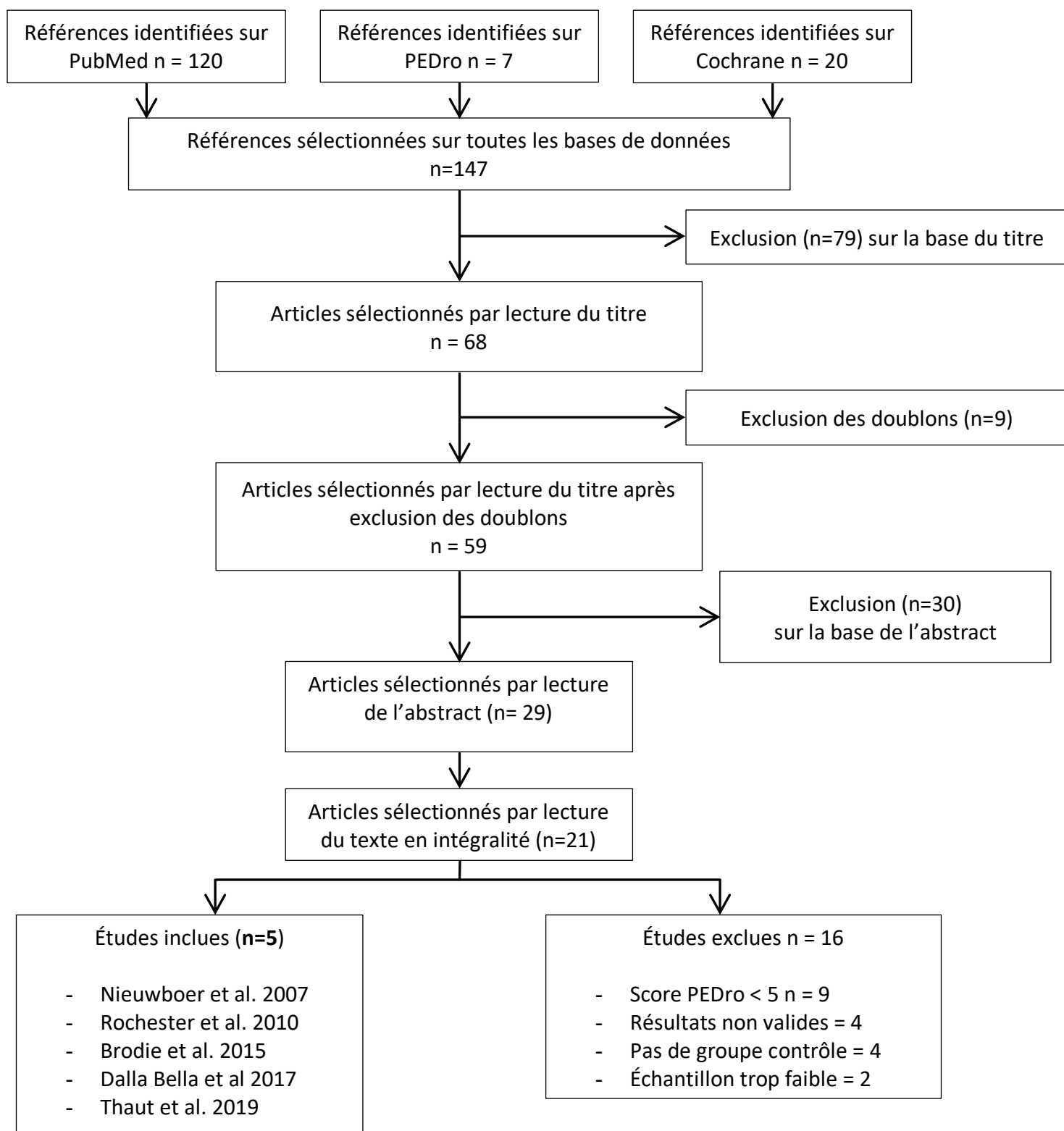


Figure 8 : Diagramme de Flux des études retenues pour la revue de littérature



Dans le tableau qui suit ; il sera noté le titre, l'auteur principal, l'année de publication, et les raisons de l'exclusion, des articles non retenus pour cette revue de littérature.

| Auteur         | Année | Titre                                                                                                                                                      | Raison de l'exclusion                               |
|----------------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Arias          | 2008  | Effects of rhythmic sensory stimulation (auditory, visual) on gait in Parkinson's disease patients                                                         | Score PEDro 2/10                                    |
| Baram          | 2016  | Closed-loop auditory feedback for the improvement of gait in patients with Parkinson's disease                                                             | Pas de groupe contrôle<br>Score PEDro 2/10          |
| Bryant         | 2019  | An evaluation of self-administration of auditory cueing to improve gait in people with Parkinson's disease MS                                              | Pas de groupe contrôle<br>Score PEDro 2/10          |
| Hausdorff      | 2007  | Rhythmic auditory stimulation modulates gait variability in Parkinson's disease                                                                            | Score PEDro 3/10                                    |
| Cocher de Cock | 2018  | Rhythmic abilities and musical training in Parkinson's disease: do they help?                                                                              | Score PEDro 3/10                                    |
| Howe           | 2003  | Auditory cues can modify the gait of persons with early-stage Parkinson's disease: a method for enhancing parkinsonian walking performance?                | Pas de groupe contrôle<br>Faible échantillon (n=11) |
| Lirani-Silva   | 2019  | Auditory cueing for gait impairment in persons with parkinson disease: a Pilot Study of changes in response with disease progression                       | Score PEDro 2/10<br>Étude pilote                    |
| Pau            | 2016  | Effects of physical rehabilitation integrated with rhythmic auditory stimulation on spatiotemporal and kinematic parameters of gait in Parkinson's Disease | Pas de groupe contrôle                              |
| Picelli        | 2010  | Three-dimensional motion analysis of the effects of auditory cueing on gait pattern in patients with Parkinson's disease: A preliminary investigation      | Score PEDro 3/10<br>Faible échantillon (n=8)        |
| Elston         | 2010  | Do metronomes improve the quality of life in people with Parkinson's Disease? A pragmatic, single-blind, randomized cross-over trial                       | Résultats non interprétables                        |
| Lim            | 2010  | Does cueing training improve physical activity in patients with Parkinson's Disease?                                                                       | Résultats non interprétables                        |
| Morris         | 2009  | A Randomized Controlled Trial of movement strategies compared with exercise for people with Parkinson's Disease                                            | Résultats non interprétables                        |
| Ellis          | 2005  | Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's Disease: a Randomized Controlled Trial                                                 | Protocole RAS non précisé                           |
| Marchese       | 2000  | The role of sensory cues in the rehabilitation of Parkinsonian patients: a comparison of two physical therapy protocols                                    | Résultats non interprétables                        |
| Thaut          | 1996  | Rhythmic auditory stimulation in gait training for Parkinson's disease patients                                                                            | Score PEDro 4/10                                    |
| McIntosh       | 1997  | Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns in patients with Parkinson's disease                                                                 | Score PEDro 4/10                                    |

Tableau 3 : Caractéristiques des études exclues et raison(s) de leur exclusion

| Auteur<br>Année<br>Design                         | Participants                                                                                          | Groupe Expérimental (GE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Groupe Contrôle (GC)                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Critères de jugement                            |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Nieuwboer<br>2007<br>[48]<br><br>RCT- Cross Over  | N = 153<br>H&Y = GE 2,5 (2,5-3)<br>/GC 3(2,5-3)<br>Durée MPI= GE 7 (4-11) /GC 8(4-12)<br>Phase « On » | Age = 67,5(61,5-72)<br>N=76 (48H/28F)<br>I = 9 sessions 30min marche + RAS pdt 3 semaines -stop 3 semaines – Stop 6 semaines<br>RAS=Bip a la fréquence choisie par le sujet<br>Lieu=Domicile                                                                                                                                                       | Age = 69(62,5-73)<br>N=77 (40H/37F)<br>I = Stop 3 semaines - puis 9 sessions 30 min marche + RAS pdt 3 semaines -Stop 6 semaines<br>RAS=Bip a la fréquence choisie par le sujet<br>Lieu=Domicile                                                                                                                                | Vitesse de marche<br>Cadence<br>Longueur de pas |
| Rochester<br>2010<br>[49]<br><br>RCT - Cross Over | N = 153<br>H&Y = GE 2,5 (2,5-3)<br>/GC 3(2,5-3)<br>Durée MPI = GE 7(4-11) /GC 8(4-12)<br>Phase « On » | Age = 67,5(61,5-72)<br>N=76 (48H/28F)<br>I = (9 sessions 30min marche + RAS) pdt 3 semaines -stop 3 semaines – Stop 6 semaines<br>RAS=Bip a la fréquence choisie par le sujet<br>Lieu=Domicile                                                                                                                                                     | Age = 69(62,5-73)<br>N=77 (40H/37F)<br>I = Stop 3 semaines - puis 9 sessions 30 min marche + RAS pdt 3 semaines -Stop 6 semaines<br>RAS=Bip a la fréquence choisie par le sujet<br>Lieu=Domicile                                                                                                                                | Vitesse de marche<br>Cadence<br>Longueur de pas |
| Brodie<br>2015<br>[50]<br><br>Étude Clinique      | N = 30 (10MPI-11AMA-9J)<br>H&Y = 1,9(1,0)<br>Durée MPI = 7,1(4,2)<br>Phase « On »                     | Age = 67,1(4,1)<br>N=10 (7H/3F)<br>I = 5 tests Ø RAS. (=VMP) puis 5 tests/RAS conditions (-10%VMP -5%VMP 0%VMP +5%VMP +10%VMP)<br>RAS= Bip. Lieu=Laboratoire                                                                                                                                                                                       | Age = 65,6(6,9)<br>N=11 (6H/5F)<br>I = 5 tests Ø RAS. (=VMP) puis 5 tests/RAS conditions (-10%VMP -5%VMP 0%VMP +5%VMP +10%VMP)<br>RAS= Bip<br>Lieu=Laboratoire                                                                                                                                                                  | Vitesse de marche<br>Cadence<br>Longueur de pas |
| Dalla Bella<br>2017<br>[51]<br><br>Étude Clinique | N = 34<br>H&Y = 2,0(0,7)<br>Durée MPI =8,0(2,8)<br>Phase « On »                                       | Age = 66,5(7,2)<br>N=14 (9H/5F)<br>I = 2x1min pour déterminer VMP<br>2x1min VMP-10% (n =7) ;<br>2x1min VMP+10% (n=7)<br>Phase 1&3 :8min marche avec RAS- 2min marche Ø RAS<br>Phase 2 : 8min marche RAS (30s RAS, stop 5s, 30s RAS) puis 2 min Ø RAS (30sec marche, stop,30s marche)<br>RAS= Musique + son de cloche sur le tempo<br>Lieu=Clinique | Age = 66,4(7,8)<br>N=20 (10H/10F)<br>I = 2x1min pour déterminer VMP<br>1min VMP-10%. 1min+10%VMP.<br>Phase 1&3 :8min marche avec RAS- 2min marche Ø RAS<br>Phase 2 : 8min marche RAS (30s RAS, stop 5s, 30s RAS) puis 2 min Ø RAS (30sec marche, stop,30s marche)<br>RAS= Musique + son de cloche sur le tempo<br>Lieu=Clinique | Vitesse de marche<br>Cadence<br>Longueur de pas |
| Thaut<br>2019<br>[52]<br><br>RCT                  | N = 47<br>H&Y = GE 3,6/GC 3,4<br>Durée MPI = GE 10,9(5) /GC 11,2(6)<br>Phase « On »                   | Age = 71(7)<br>N=25 (17H/8F)<br>I = 30min de marche RAS/séance - 7x/semaine pendant 24 semaines. RAS fréquences :<br>0-8 semaines 100/105/110%VMP<br>8-16 semaines 105/110/115% VMP<br>16-24 semaines 110/115/120% VMP<br>RAS : Musique + Click de métronome sur les temps<br>Lieu=Laboratoire                                                     | Age = 73(8)<br>N=22 (15H/7F)<br>I = Idem mais stop entre 8 et 16 semaines.<br>RAS fréquences :<br>0-8 semaines : 100/105/110%VMP<br>8-16 semaines : Pas de RAS<br>16-24 semaines : 105/110/115/120% VMP<br>RAS : Musique + Click de métronome sur les temps<br>Lieu=Laboratoire                                                 | Vitesse de marche<br>Cadence<br>Longueur de pas |

Tableau 4: Caractéristiques des études incluses dans la revue

Au total, on compte **417 personnes** dont 240 hommes (58%) et 177 femmes (42%). La moyenne d'âge pour l'ensemble des études est de **68 ans** ; la moyenne la plus basse étant de 66 ans dans l'étude de Dalla Bella [51], la plus haute de 73 ans dans l'étude de Thaut [52]. Pour chaque article, les patients sont atteints de la MPI entre le **stade I et IV** selon **Hoehn et Yahr**, correspondant au stade léger à sévère de la MPI. La durée moyenne de diagnostic de la MPI est d'environ **8 ans**, allant de 3 ans minimum jusqu'à 15 ans. Tous les patients sont **sous médication** lors des tests.

Les autres **critères d'inclusion** des études sont : la capacité de marcher seul dans les études de Thaut [52], Rochester [49] et Brodie [50] ; au moins deux chutes dans l'année pour celle de Thaut [52] ; avoir bénéficié d'un entraînement musical d'au moins un an pour celle de Dalla Bella [51].

Pour toutes les études retenues, les **critères d'exclusion** majeurs sont : ne pas présenter de démence (avoir un score au Mini Mental Score Evaluation (MMSE) > 24) ; ne pas présenter d'atteintes neurologiques (accident vasculaire cérébral, sclérose en plaque, cancer), orthopédiques impactant la marche, ou cardiopulmonaires (broncho-pneumopathie chronique obstructive, infarctus du myocarde). L'étude de Rochester [48] et celle de Nieuwboer [48] précisent que le patient ne doit pas avoir subi d'intervention neurochirurgicale à type de stimulation cérébrale profonde. Les études de Thaut [52], Dalla Bella [51] et Brodie [50] excluent les patients atteints de problèmes d'audition. Celle de Brodie [50] rajoute la déficience visuelle aux critères d'exclusion, alors que celle de Dalla Bella [51] écarte les patients présentant des épisodes de freezing of gait (FOG).

Sur les cinq études, trois études possèdent des **tailles d'échantillons** de patients inférieures à 50, les deux dernières dépassent les 150 patients, ce qui donne des résultats intéressants en termes d'interprétation par rapport à des études avec de plus faibles échantillons.

### 3.2 Risque de biais des études incluses

Comme indiqué précédemment, tous les essais cliniques randomisés ont été évalués grâce à la grille PEDro afin d'analyser la validité interne de chaque étude, sachant que le 1<sup>er</sup> item ne rentre pas dans le calcul du score total. Plus le score est grand, plus importante est la qualité méthodologique de l'étude.

| Auteurs          | Items |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    | Score Total |
|------------------|-------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|-------------|
|                  | 1     | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |             |
| Nieuwboer 2007   | ✓     | ✓ | ✓ | ✓ |   |   | ✓ | ✓ |   | ✓  |    | 7/10        |
| Rochester 2010   | ✓     | ✓ | ✓ | ✓ |   |   | ✓ | ✓ |   | ✓  |    | 7/10        |
| Brodie 2015      | ✓     |   |   | ✓ | ✓ |   | ✓ | ✓ | ✓ | ✓  | ✓  | 7/10        |
| Dalla Bella 2017 | ✓     |   |   | ✓ |   |   |   | ✓ | ✓ | ✓  | ✓  | 5/10        |
| Thaut 2019       | ✓     | ✓ | ✓ | ✓ |   | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓  | ✓  | 9/10        |

Tableau 5: Score PEDro des 5 articles respectant les critères d'inclusion

- Validité externe (critère 1)

Ce critère est respecté dans toutes les études car chacune cite la source de recrutement des patients, et dresse une liste des **critères d'inclusion et d'exclusion**.

- Biais de sélection (critère 2 à 4) :

Sur cinq articles ; seuls trois ont **réparti de façon aléatoire et secrète** les patients. Celui de Brodie [50] et Dalla Bella [51] précisent seulement que les groupes étaient similaires au début de l'étude. Ces deux dernières présentent donc un biais de sélection important.

- Biais d'évaluation (critère 5 à 7) :

Dans l'étude de Dalla Bella [51], aucun des critères concernant le **sujet**, le **thérapeute**, ou l'**examineur en aveugle** ne sont respectés. Elle présente donc un biais d'évaluation important. Celle de Nieuwboer [48], et celle de Rochester [49] n'ont ni patient, ni thérapeute en aveugle. Elles présentent donc un biais d'évaluation modéré. L'étude de Brodie [50] n'inclut pas de thérapeute en aveugle. Celle de Thaut [52] concerne les sujets qui ne sont pas en aveugle. Ces deux dernières ont donc un faible biais d'évaluation.

- Biais de suivi et d'attrition (8 et 9) :

Seules les deux étude de Nieuwboer [48] et de Rochester [49] présentent un biais d'attrition modéré. Les trois autres études remplissent les deux critères : Il n'y a pas eu plus de 15% de **perdus de vue**. De plus, tous les sujets ont reçu le traitement ou suivi l'intervention contrôle, les données d'au moins un des critères de jugement essentiels ayant été analysées « en **intention de traiter** » le cas échéant.

- Biais d'interprétation (critère 10 et 11) :

Les études de Brodie [50], Dalla Bella [51] et Thaut [52] ne présentent pas de biais d'interprétation. Celle de Nieuwboer [48] et de Rochester [49] ne mesurent pas la **taille de l'effet** du traitement.

La validité interne moyenne lors du regroupement de l'ensemble des articles donne un score PEDro de 7/10. Il faudra donc veiller à analyser en détail la pertinence clinique des études.

- Taille de l'effet et précision des résultats :

Les cinq études incluses dans cette revue de littérature, présentent une taille d'échantillon allant de 30 à 153 patients. La source de l'échantillon a été renseignée dans tous les articles, sauf celui de Dalla Bella [51]. Dans toutes les études, les critères de jugement principaux sont la vitesse de marche, exprimée en mètres par seconde (m/s) ; la longueur de pas en mètres (m) ; ainsi que la cadence de pas donnée en nombre de pas effectués par minute (pas/min). Les résultats sont décrits pour chaque étude sous forme de tableaux ou de graphiques. Les études de Brodie [50] et Nieuwboer [48], ne fournissent pas des résultats en moyennes et écarts-type concernant les critères de jugement essentiels, mais sous forme de médiane et d'interquartiles. Il n'est donc pas possible de calculer la taille de l'effet de ces études. Par chance un tableau récapitulatif de l'effet de l'intervention est fourni dans l'étude de Nieuwboer [48], permettant une interprétation précise du traitement.

Les trois autres expriment leurs résultats sous forme de moyennes et d'écart-type. Il est donc possible de calculer la taille de l'effet de l'intervention.

### 3.3 Effet de l'intervention

- Étude de **Nieuwboer** et al **2007** [48]:

Dans cette étude, le protocole indique que les deux groupes bénéficient du traitement : le groupe expérimental (« Early ») suit l'entraînement avec la RAS pendant les trois premières semaines puis plus rien pendant les trois suivantes ; le groupe contrôle (« Late ») suit le schéma inverse. Une période de six semaines supplémentaires est laissée avant de réaliser le dernier test comparatif de l'étude. Le tableau récapitulatif des résultats (tableau 2) ne donne, ni la moyenne, ni l'écart-type de chaque valeur, mais la médiane et les interquartiles. Le calcul de la taille d'effet est néanmoins fourni dans le tableau ci-dessous :

| Table 3 Intervention effects and change at follow-up (test 4 – test 3) |                                       |                                |         |                                                  |         |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|---------|--------------------------------------------------|---------|
|                                                                        | Intervention $\beta$<br>estimate (SE) | Change in units*<br>(% range)† | p Value | Follow-up $\beta$ estimate<br>(SE) test 4-test 3 | p Value |
| <b>Primary outcomes</b>                                                |                                       |                                |         |                                                  |         |
| PG score (0–20)                                                        | ↑ −0.85 (0.3)                         | 4.2%                           | 0.005   | ↓ 0.582 (0.14)                                   | <0.001  |
| <b>Secondary outcomes</b>                                              |                                       |                                |         |                                                  |         |
| <b>Gait and Balance</b>                                                |                                       |                                |         |                                                  |         |
| Speed (m/s)                                                            | ↑ 0.05 (0.02)                         | 5 cm/s*                        | 0.005   | ↓ −0.02 (0.007)                                  | 0.03    |
| Step length (m)                                                        | ↑ 0.04 (0.009)                        | 4 cm*                          | 0.001   | ↓ −0.02 (0.004)                                  | <0.001  |
| Step frequency (steps/min)                                             | ↑ −2.1 (1.19)                         | −2.1 steps/min*                | 0.08    | ↓ 1.24 (0.56)                                    | 0.03    |

Figure 9 : Extrait du tableau 3 de l'étude de Nieuwboer et al 2007 [48]

Nous constatons au niveau de la cadence qu'elle diminue de 2,1 pas/min en moyenne après l'intervention. Le résultat n'est pas significatif. Cette tendance se poursuit (1,24 pas/min) six semaines après l'arrêt du traitement. Ce résultat est significatif.

Au sujet de la vitesse de marche et de la longueur de pas, ces deux paramètres ont respectivement augmenté de 5cm/s et 4cm à la suite de l'intervention, alors qu'on note une diminution de 2cm/s et 2cm six semaines après l'intervention. Les résultats sont significatifs.

- Étude de **Rochester** et al **2010** [49] :

Le protocole d'entraînement, avec la RAS, est le même que pour l'étude précédente. Le test d'évaluation mené à T1, T2, T3 et T4, analyse les critères essentiels de jugement, selon que le patient exécute une simple ou double tâche et suit l'évaluation avec les trois différents types de RAS (Auditif, Visuel, Somatosensoriel). Seuls les résultats concernant la simple tâche sous stimulus auditif seront analysés. Pour commencer, nous analyserons à **T3** les résultats de la taille d'effet ainsi que son intervalle de confiance à 95%, **immédiatement après l'arrêt du traitement**. Nous calculerons également la taille d'effet après la période de **6 semaines sans traitement**, afin d'observer si les effets du traitement perdurent même après l'arrêt de son application.

### Vitesse de marche (m/s) :

| Groupe                    | Temps    | Moyenne ( $\pm$ Écart Type)               | Significativité (p) |
|---------------------------|----------|-------------------------------------------|---------------------|
| Avant Traitement<br>n=153 | T1       | 0,94( $\pm$ 0,25)                         | p < 0,05            |
| Après traitement<br>n=153 | T3       | 1,03( $\pm$ 0,24)                         |                     |
|                           | T4       | 1,05( $\pm$ 0,26)                         | p>0,05              |
| Taille de l'effet T3      | 0,09 m/s | Intervalle de Confiance 95% [0,03 ; 0,15] |                     |
| Taille de l'effet T4      | 0,11 m/s | Intervalle de Confiance 95% [0,05 ; 0,17] |                     |

**A T3 :** On voit donc une taille d'effet positive de 0,09 m/s avec un intervalle de confiance à 95% de [0,03 ; 0,15]. Cela prouve que le traitement est efficace. Ce résultat est significatif.

**A T4 :** On voit donc une taille d'effet positive de 0,11 m/s avec un intervalle de confiance à 95% de [0,05 ; 0,17]. Cela prouve que le traitement est efficace. Ce résultat est significatif avant traitement mais pas pour T4.

### Longueur de pas (m) :

| Groupe                    | Temps  | Moyenne ( $\pm$ Écart Type)               | Significativité (p) |
|---------------------------|--------|-------------------------------------------|---------------------|
| Avant Traitement<br>n=153 | T1     | 0,55( $\pm$ 0,13)                         | p < 0,05            |
| Après traitement<br>n=153 | T3     | 0,60( $\pm$ 0,12)                         |                     |
|                           | T4     | 0,60( $\pm$ 0,13)                         | p>0,05              |
| Taille de l'effet T3      | 0,05 m | Intervalle de Confiance 95% [0,02 ; 0,08] |                     |
| Taille de l'effet T4      | 0,05 m | Intervalle de Confiance 95% [0,02 ; 0,08] |                     |

**A T3 :** On voit donc une taille d'effet positive de 0,05 m avec un intervalle de confiance à 95% de [0,02 ; 0,8]. Cela prouve que le traitement est efficace. Ce résultat est significatif.

**A T4 :** On voit donc une taille d'effet positive de 0,05 m avec un intervalle de confiance à 95% de [0,02 ; 0,08]. Cela prouve que le traitement est efficace. Ce résultat est significatif avant traitement mais pas à T4

### Cadence de pas (pas/min) :

| Groupe                    | Temps        | Moyenne (±Écart Type)                      | Significativité (p) |
|---------------------------|--------------|--------------------------------------------|---------------------|
| Avant Traitement<br>n=153 | T1           | 102,08(±11,99)                             | p > 0,05            |
| Après traitement<br>n=153 | T3           | 103,58(±12)                                |                     |
|                           | T4           | 105,06(±11,90)                             |                     |
| Taille de l'effet T3      | 1,5 pas/min  | Intervalle de Confiance 95% [-1,20 ; 4,20] |                     |
| Taille de l'effet T4      | 2,98 pas/min | Intervalle de Confiance 95% [0,29 ; 5,67]  |                     |

**A T3 :** On voit donc une taille d'effet positive de 1,5 pas/min avec un intervalle de confiance à 95% de [-1,20 ; 4,20]. Cela prouve que le traitement est efficace. Ce résultat n'est pas significatif.

**A T4 :** On voit donc une taille d'effet positive de 2,98 pas/min avec un intervalle de confiance à 95% de [0,29 ; 5,67]. Cela prouve que le traitement est efficace. Ce résultat n'est pas significatif.

- Étude de **Brodie et al 2015** [50] :

Les résultats fournis par l'étude ne permettent pas de calculer la taille de l'effet, ni l'intervalle de confiance à 95% ; car les données dont nous disposons sont exprimées sous forme de médianes et d'interquartiles et non pas sous forme de moyennes ni d'écart-type. Nous incluons néanmoins ces résultats dans la discussion.

- Étude **Dalla Bella et al 2017** [51]:

Le protocole indique que deux groupes présentant des âges similaires verront leurs paramètres de marche évalués. Le groupe expérimental, composé de patients sains, ne sera évalué qu'une fois ; tandis que le groupe expérimental aura, lui, trois évaluations distinctes : une au début, une à la fin d'un mois d'entraînement avec la RAS, et la dernière après un mois passé sans traitement, afin de voir la persistance des effets. Ci-dessous en figure 10, un extrait du tableau 2 de l'étude regroupe les résultats des tests du groupe contrôle et du groupe expérimental, en fonction des critères de jugement principaux.

|                                   | Controls      | Patients      |               |               | Comparisons (significance) |             |                  |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------|-------------|------------------|
|                                   |               | Pre           | Post          | Follow-up     | Pre vs Control             | Post vs Pre | Follow-up vs Pre |
|                                   | Mean (SEM)    | Mean (SEM)    | Mean (SEM)    | Mean (SEM)    | P                          | P           | P                |
| <i>Gait - Non-Cued conditions</i> |               |               |               |               |                            |             |                  |
| Cadence (step/min)                | 100.5 (1.8)   | 106.3 (2.3)   | 108.0 (2.2)   | 109.5 (2.2)   | p < 0.05                   | p = 0.05    | p < 0.05         |
| Speed (mm/sec)                    | 964.4 (25.9)  | 898.9 (48.1)  | 952.7 (37.0)  | 961.5 (39.3)  | p = 0.09                   | p = 0.05    | p < 0.05         |
| Stride length (mm)                | 1152.0 (22.3) | 1011.7 (44.8) | 1057.5 (37.8) | 1053.7 (38.7) | p < 0.05                   | p < 0.05    | p < 0.05         |

Figure 10 : Extrait du tableau 2 de l'étude de Dalla Bella et al 2017 [51]

### Vitesse de marche (mm/s) :

| Groupe                      | Temps     | Moyenne (±Écart Type)                       | Significativité (p) |
|-----------------------------|-----------|---------------------------------------------|---------------------|
| Expérimental<br>n=14        | Baseline  | 898,9(±48,1)                                | p < 0,05            |
| Expérimental<br>n=14        | Post      | 952,7(±37)                                  |                     |
|                             | Follow-up | 961,5(±39,3)                                |                     |
| Taille de l'effet Post      | 53,8 mm/s | Intervalle de Confiance 95% [20,46 ; 87,14] |                     |
| Taille de l'effet Follow-up | 62,6 mm/s | Intervalle de Confiance 95% [28,48 ; 96,72] |                     |

Nous pouvons conclure que la vitesse de marche est améliorée de 53,8 mm/seconde en moyenne par le traitement et que ses effets persistent après un mois, car l'amélioration progresse encore de 8,8mm/seconde en moyenne.

### Longueur de pas (m) :

| Groupe                      | Temps     | Moyenne (±Écart Type)                      | Significativité (p) |
|-----------------------------|-----------|--------------------------------------------|---------------------|
| Expérimental<br>n=14        | Baseline  | 1011,7(±44,8)                              | p < 0,05            |
| Expérimental<br>n=14        | Post      | 1057,5(±37,8)                              |                     |
|                             | Follow-up | 1053,7(±38,7)                              |                     |
| Taille de l'effet Post      | 45,8 mm   | Intervalle de Confiance 95% [13,6 ; 78]    |                     |
| Taille de l'effet Follow-up | 42 mm     | Intervalle de Confiance 95% [9,48 ; 74,52] |                     |



Nous pouvons donc conclure que la longueur de pas est améliorée de 45,8 mm en moyenne par le traitement et que son effet persiste après un mois, malgré une baisse de 3,8mm en moyenne de la longueur de pas.

#### Cadence de pas (pas/min) :

| Groupe                      | Temps       | Moyenne (±Écart Type)                      | Significativité (p) |
|-----------------------------|-------------|--------------------------------------------|---------------------|
| Expérimental<br>n=14        | Baseline    | 106,3(±2,3)                                | p < 0,05            |
| Expérimental<br>n=14        | Post        | 108(±2,2)                                  |                     |
|                             | Follow-up   | 109,5(±2,2)                                |                     |
| Taille de l'effet Post      | 1,7 pas/min | Intervalle de Confiance 95% [-0,05 ; 3,45] |                     |
| Taille de l'effet Follow-up | 3,2 pas/min | Intervalle de Confiance 95% [1,45 ; 4,95]  |                     |

Nous pouvons conclure que la cadence est améliorée d'1,7 pas en moyenne par le traitement et que ses effets persistent après un mois, car l'amélioration progresse encore d'un pas et demi par minute en moyenne.

- Étude **Thaut et al 2018** [52]:

Le protocole indique que les deux groupes reçoivent le traitement RAS pendant les 8 premières semaines. Le groupe contrôle ne bénéficie plus du traitement pendant les 8 semaines suivantes, puis reçoit à nouveau le traitement pour les 8 dernières semaines. Le groupe expérimental lui, ne subit pas d'arrêt temporaire du traitement. La taille de l'effet n'est pas calculée au début de l'expérimentation car son résultat ne relève pas d'un grand intérêt dans le cadre de cette revue de littérature. On note néanmoins que le groupe contrôle présente en moyenne des résultats légèrement plus élevés que le groupe expérimental : un pas de plus par minute pour la cadence, cinq mètres de plus par minute pour la vitesse, 9cm de plus de longueur de pas.

Le calcul de la taille de l'effet à la **8<sup>ème</sup> semaine** permet de voir l'impact du traitement au sein des deux groupes, puisque tous les deux l'ont reçu. Il est intéressant de calculer la taille de l'effet à la **16<sup>ème</sup> semaine**, car on peut voir les différences significatives entre le groupe expérimental ayant reçu le traitement et le groupe contrôle ne l'ayant plus reçu depuis 8 semaines. La taille de l'effet à la **24<sup>ème</sup> semaine** n'est pas calculée. En effet, après l'arrêt du traitement pendant huit semaines pour le groupe contrôle, les deux groupes bénéficient du traitement pendant les huit dernières semaines. On utilisera les données trouvées à la 8<sup>ème</sup> et 16<sup>ème</sup> semaine pour la discussion.

#### Vitesse de marche (m/min) :

| Groupe                | Temps      | Moyenne (±Écart Type)                       | Significativité (p) |
|-----------------------|------------|---------------------------------------------|---------------------|
| Expérimental<br>n=27  | Semaine 8  | 59(±17,3)                                   | p > 0,05            |
|                       | Semaine 16 | 62(±15,4)                                   | p < 0,005           |
| Contrôle<br>n=25      | Semaine 8  | 65(±10,4)                                   | p > 0,05            |
|                       | Semaine 16 | 55(±9,8)                                    |                     |
| Taille de l'effet T8  | 6 m/min    | Intervalle de Confiance 95% [-2,03 ; 14,03] |                     |
| Taille de l'effet T16 | 7 m/min    | Intervalle de Confiance 95% [-0,71 ; 14,71] |                     |



**A T8 :** On voit donc une taille d'effet positive de 6 m/min avec un intervalle de confiance à 95% de [-2,03 ; 14,03]. Cela prouve que le traitement est relativement efficace. Il subsiste toujours un effet négatif. Attention car le résultat du groupe contrôle n'est pas significatif.

**A T16 :** On voit donc une taille d'effet positive de 7 m/min avec un intervalle de confiance à 95% de [0,71 ; 14,71]. Cela prouve que le traitement est efficace dans l'ensemble, même s'il faut prendre en compte les valeurs négatives qui dégradent la vitesse de marche. Attention car le résultat du groupe contrôle n'est pas significatif.

#### Longueur de pas (m) :

| Groupe                | Temps      | Moyenne (±Écart Type)                     | Significativité (p) |
|-----------------------|------------|-------------------------------------------|---------------------|
| Expérimental<br>n=25  | Semaine 8  | 1,08(±0,16)                               | p > 0,05            |
|                       | Semaine 16 | 1,15(±0,17)                               | p < 0,005           |
| Contrôle<br>n=22      | Semaine 8  | 1,17(±0,09)                               | p > 0,05            |
|                       | Semaine 16 | 1,0(±0,11)                                |                     |
| Taille de l'effet T8  | 0,09 m     | Intervalle de Confiance 95% [0,02 ; 0,16] |                     |
| Taille de l'effet T16 | 0.15m      | Intervalle de Confiance 95% [0.06 ; 0.24] |                     |

**A T8 :** On voit donc une taille d'effet positive de 0,09m avec un intervalle de confiance à 95% de [0,02 ; 0,16]. Cela prouve que le traitement est efficace. Attention car le résultat du groupe contrôle n'est pas significatif.

**A T16 :** On voit donc une taille d'effet positive de 0,15m avec un intervalle de confiance à 95% de [0,06 ; 0,24]. Cela prouve que le traitement est efficace. Attention car le résultat du groupe contrôle n'est pas significatif.

#### Cadence de pas (pas/min) :

| Groupe                | Temps      | Moyenne (±Écart Type)                      | Significativité (p) |
|-----------------------|------------|--------------------------------------------|---------------------|
| Expérimental<br>n=25  | Semaine 8  | 112(±5,8)                                  | p > 0,05            |
|                       | Semaine 16 | 1,15(±0,17)                                |                     |
| Contrôle<br>n=22      | Semaine 8  | 111(±10,6)                                 |                     |
|                       | Semaine 16 | 1,0(±0,11)                                 |                     |
| Taille de l'effet T8  | 1 pas/min  | Intervalle de Confiance 95% [-3,71 ; 5,71] |                     |
| Taille de l'effet T16 | 6 pas/min  | Intervalle de Confiance 95% [1,70 ; 10,30] |                     |

**A T8 :** On voit donc une taille de l'effet positive de 1 pas/min avec un intervalle de confiance à 95% de [-3,71 ; 5,71]. Cela prouve que le traitement est peu efficace. En effet, les résultats peuvent être négatifs comme positifs : La cadence de pas des patients peut s'améliorer de plus de 5 pas, comme elle peut empirer de plus de 3 pas. Attention car ce résultat n'est pas significatif.

**A T16 :** On voit donc une taille d'effet positive de 6 pas/min avec un intervalle de confiance à 95% de [1,70-10,30]. Cela prouve que le traitement est efficace. Attention car ce résultat n'est pas significatif

- **Synthèse des résultats :**

Lorsque cela est permis, les tailles d'effet, ainsi que leurs intervalles de confiance à 95% concernant chacune des études, sont regroupées dans le tableau ci-dessous :

| Études<br>Outcome | Nieuwboer<br>2007                 | Rochester<br>2010                   | Brodie<br>2015 | Dalla Bella<br>2017                              | Thaut<br>2018                       |
|-------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|----------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Vitesse de marche | Post traitement :<br>+5 cm/s      | T3 : +9 cm/s<br>[3 ; 15]            | N.A.           | Post traitement :<br>+5,38 cm/s [2,04 ; 8,71]    | T8 : + 10 cm/s<br>[3,38 ; 23,38]    |
|                   | Follow-up :<br>-2 cm/s            | T4 : +11 cm/s<br>[5 ; 17]           | N.A.           | Follow-up :<br>+6,26 cm/s [2,848 ; 9,672]        | T16 : + 11,6 cm/s<br>[-1,16 ; 24,5] |
| Longueur de pas   | Post traitement :<br>+4 cm        | T3 : +5 cm<br>[2 ; 8]               | N.A.           | Post traitement :<br>+4,58 cm [1,36 ; 7,8]       | T8 : + 9 cm<br>[2 ; 16]             |
|                   | Follow-up :<br>-2 cm              | T4 : +5 cm<br>[2 ; 8]               | N.A.           | Follow-up :<br>+4,2 cm [0,948 ; 7,452]           | T16 : + 15 cm<br>[6 ; 24]           |
| Cadence de pas    | Post traitement :<br>-2,1 pas/min | T3 : +1,5 pas/min<br>[-1,20 ; 4,20] | N.A.           | Post traitement :<br>+1,7 pas/min [-0,05 ; 3,45] | T8 : + 1 pas/min<br>[-3,71 ; 5,71]  |
|                   | Follow-up :<br>+1,24 pas/min      | T4 : +2,98 pas/min<br>[0,29 ; 5,67] | N.A.           | Follow-up :<br>+3,2 pas/min [1,45 ; 4,95]        | T16 : + 6 pas/min<br>[1,7 ; 10,30]  |

Tableau 6 : Synthèse de résultats des études

## 4 Discussion

### 4.1 Analyse des principaux résultats

Bien que sur l'ensemble des études, les périodes d'intervention soient relativement hétérogènes (entre 1 jour minimum et 24 semaines maximum), la thérapie par la RAS semble avoir un effet sur la vitesse de marche ainsi que sur la longueur de pas des patients parkinsoniens. Cela s'observe immédiatement après l'arrêt du traitement, ainsi qu'à plus long terme. Il n'est pas possible d'en dire autant sur la cadence de marche. Ces effets ont des implications importantes, car la vitesse de marche est un indicateur important de la qualité de vie [53] et de la performance dans la réalisation des activités de la vie quotidienne.

- **VITESSE DE MARCHÉ :**

L'observation des résultats nous indique que dans toutes les études incluses dans cette revue de littérature, la **vitesse de marche** est **augmentée**, tout de suite après un entraînement à la RAS et que cet **effet dure dans le temps**. Nous devons néanmoins pondérer ces résultats.

Les études de Nieuwboer [48] et Rochester [49] ayant des protocoles similaires, réunissent un total de 153 patients, divisés en deux groupes similaires. Tous les patients sont atteints de la MPI depuis en moyenne 7 ans, ont 68 ans d'âge moyen et présentent un score moyen de 2,5-3 selon l'échelle d'Hoehn & Yahr. Les résultats sont donnés sous une forme particulière : les données du groupe « Early » sont couplées à celles du groupe « Late ». Il est dit dans le protocole, que les résultats sont corrigés en utilisant un modèle de statistiques faisant abstraction des erreurs inhérentes aux différences intra-groupes et intergroupes avant l'ajout du traitement, juste après son arrêt et plus tard afin de mesurer son effet à long terme.

L'étude de Nieuwboer [48] précise qu'elle vise à mesurer les effets de l'entraînement et non les effets immédiats de la RAS ; cela implique que les mesures de résultats ont été enregistrées sans la RAS. L'entraînement se déroule au domicile du patient et propose un large programme allant de la marche multidirectionnelle, à la double tâche. Les tests d'évaluation

de la marche sont basés sur des calculs provenant de l'analyse des résultats du TM10. Cela manque d'explications quant à la méthode utilisée pour transformer le score du TM10 en paramètres de marche. De plus, le protocole ne précise pas les modalités d'application des RAS. Il est dit : « *Selon le but de la thérapie employée, les signaux RAS sont généralement délivrés au même rythme que la cadence de marche préférée du patient (adaptée pour l'environnement intérieur et extérieur) ; et celui-ci sera ajusté afin d'augmenter la longueur de pas et la vitesse de marche* ». Cela représente un biais important quant à l'analyse comparative avec les études de Dalla Bella [51] et de Thaut [52]. Cette étude ne fournit pas de données permettant de calculer la taille de l'effet ni son intervalle de confiance à 95%, mais elle fournit ce résultat : +5cm/s de vitesse de marche, avec une significativité  $p=0,005$ .

L'étude de Rochester [49] étudie la même population de patients, ayant suivi le même programme d'entraînement, marchant eux aussi à leur rythme préféré, mais n'utilisant pas les mêmes tests pour évaluer les paramètres de marche. Ces tests se déroulent en laboratoire, utilisent des ordinateurs reliés à des capteurs et permettent de comparer l'effet des trois différents indigages (auditif, visuel, vibratoire) rythmiques. Le calcul de la taille de l'effet à T3 indique une amélioration de +9cm de la vitesse de marche avec un intervalle de confiance à 95% de [3 ; 15]. Cela veut dire que l'intervention améliorera la vitesse de marche de 3cm/s dans le pire des cas et de 15cm/s dans le meilleur des cas. C'est un résultat significatif car  $p < 0,05$ , c'est-à-dire qu'il y a moins de 5% de chances pour que ce résultat soit dû au hasard. Ce résultat - étant plus précis en termes de méthode employée pour son obtention - confirme l'interprétation de l'étude précédente.

L'étude de Dalla Bella [51] nous donne également une taille d'effet positive de +5,38 cm/s avec un intervalle de confiance de [2,046 ; 8,714]. Cela signifie que dans le meilleur des cas l'intervention aura un effet bénéfique de +8,7 cm/s et que dans le pire des cas, la vitesse de marche du patient n'aura augmenté que de 2cm/s. Ce résultat est donné avec un  $p < 0,05$  donc il est significatif. La taille réduite de l'échantillon nous permet d'émettre des réserves quant à l'efficacité de ce traitement sur un plus grand nombre de patients atteints de la MPI. Qui plus est, le groupe contrôle est un groupe de patients sains. Il aurait été intéressant de connaître les résultats de l'application du traitement RAS, sur un groupe de patients parkinsonien, comparé à un autre groupe similaire de patients parkinsoniens sans la RAS.

Le protocole fourni par l'étude de Thaut [52] indique, que pendant les 8 premières semaines, les deux groupes bénéficient du traitement. Tous les patients qui participent à cette étude sont atteints de la MPI. Le calcul de la taille d'effet à T8 permet donc de voir si l'application de la RAS aux deux groupes, est efficace dans l'amélioration de la vitesse de marche. La taille de l'effet à T8 est de 6m/min avec un intervalle de confiance à 95% de [-2,03 ; 14,03]. Si l'on convertit ce résultat en cm/s pour des raisons d'interprétation nous obtenons une taille d'effet à T8 égale à 10cm/s avec un intervalle de confiance à 95% de [-3,38 ; 23,38]. Aucun des résultats n'est significatif. Cela donne une taille d'effet positive mais l'intervalle de confiance est tout de même très large. Cela signifie que l'intervention peut faire ralentir la vitesse de marche de 4cm/s, comme elle peut la faire augmenter de 23,38cm/s. Il peut donc y avoir un faible effet délétère ainsi qu'un large effet positif chez les patients. L'étude nous apprend néanmoins que l'amélioration de la vitesse de marche est très fortement corrélée à la réduction du nombre de chutes chez le patient parkinsonien [52].

Selon deux études non incluses dans cette revue de littérature, grâce à l'utilisation de la RAS, « *La vitesse de marche a généralement augmenté par rapport à la vitesse de base, en particulier avec des fréquences de stimulation plus élevées* » [54] [55]. Cela confirme les résultats que nous avons trouvés. Bien que les protocoles étudient des fréquences allant de -

20% jusqu'à +20% de la cadence de marche préférée du patient et que cela ne soit pas le cas dans toutes nos études, il est intéressant de noter que les meilleurs résultats ont été obtenus avec une fréquence de stimulation comprise entre -10% et +10%.

**L'effet à long terme** (« follow-up ») de l'intervention est également calculé, pouvant aller de 3 semaines à 8 semaines après l'arrêt du traitement. On observe de manière générale que trois études sur quatre notent une amélioration par rapport à l'évaluation lors de l'arrêt immédiat du traitement. Seule l'étude de Nieuwboer [48] fait part d'une diminution de la vitesse de marche de 2cm/s par rapport au précédent test. Cela reste néanmoins une amélioration de +3cm/s par rapport à la vitesse de marche initiale avant l'entraînement avec la RAS. L'étude de Rochester [49] indique une amélioration de 11cm/s avec un intervalle de confiance à 95% de [5 ; 17]. Bien que les résultats ne soient pas significatifs, il est intéressant d'observer que dans tous les cas, le traitement apporte une amélioration allant au minimum de +5cm/s et au maximum de 17cm/s. L'étude de Dalla Bella [51] annonce une amélioration de 6,26m/s avec un intervalle de confiance à 95% de [2,8 ; 9,7]. Ce résultat est significatif. Cela représente, comme pour l'étude de Rochester [49], ou Nieuwboer [48], une augmentation de 8,8 mm/s en moyenne après la période sans intervention. L'étude de Thaut [52] fait état d'une amélioration de 7m/min ce qui, après calcul, revient à augmenter de +11,6cm/s la vitesse de marche. L'intervalle de confiance à 95% étant large, [-0,71 ; 14,71] en m/min, nous dirons que ce résultat est à interpréter avec certaines réserves.

Par conséquent nous pouvons voir que, malgré des protocoles d'application différents, des méthodes d'évaluation différentes, l'effet de la RAS est positif et permet d'augmenter la vitesse de marche des patients parkinsonien, après l'arrêt du traitement, ainsi qu'à plus long terme.

- LONGUEUR DE PAS :

La longueur de pas semble être le critère le plus atteint lors de la dégradation des paramètres de marche. En effet d'après l'étude de Morris en 1994 [56], « *l'examen du contrôle de la cadence, pour des vitesses de marche lentes à moyennes, a montré une augmentation de la fréquence des pas en compensation de la réduction de longueur de pas* ». Cette diminution constitue le principal déficit de la marche hypo-kinésique chez le patient parkinsonien. « *En l'absence d'indicateurs externes, la longueur moyenne des foulées était systématiquement plus courte chez les patients atteints de la MPI que chez les patients du groupe contrôle, tant pour la marche à cadence préférée, que pour la marche rapide* » [6]. En appliquant ce raisonnement, c'est donc une augmentation de cette valeur que nous analyserons afin de déterminer si le traitement est efficace.

Dans l'étude de Nieuwboer [48], on observe une amélioration de +4cm de la longueur de pas après l'arrêt du traitement. Cet effet diminue de 2cm mais représente tout de même une augmentation de +2cm par rapport au test précédant l'intervention. L'étude de Rochester [49] indique que la longueur de pas augmente de +5cm après traitement et que l'intervalle de confiance à 95% est de [2 ; 8]. Ce qui, en d'autres termes, souligne que l'intervention permet d'augmenter, de 2cm au minimum, et de 8 cm au maximum, la longueur de pas des patients atteints de MPI. L'étude de Dalla Bella [51] nous renseigne sur l'amélioration de +4,58cm de la longueur de pas juste après traitement, avec un intervalle de confiance à 95% de [1,36 ; 7,8]. L'effet sur le long terme, après un mois sans intervention de type RAS, est positif de +4,2cm avec un intervalle de confiance à 95% de [0,948 ; 7,452]. Là encore, la taille réduite de

l'échantillon ne nous permet pas de généraliser quant à l'efficacité de ce traitement sur un plus grand nombre de patients atteints de la MPI. Le groupe contrôle est un groupe de patients sains. Il eut été intéressant de connaître les résultats de l'application du traitement RAS, sur un groupe de patients parkinsonien, comparé à un autre groupe similaire de patients parkinsoniens sans la RAS.

Enfin, l'étude de Thaut [52] nous confirme qu'à l'arrêt du traitement par RAS, on constate une amélioration de la longueur de pas de +9cm, avec un intervalle de confiance à 95% de [2 ; 16]. Son effet à long terme est toujours positif avec une amélioration de +15cm, ayant pour intervalle de confiance à 95% de [6 ; 24].

L'analyse de l'ensemble de ces chiffres nous montre que malgré des protocoles et des échantillons de patients différents (certains sont classés II, et d'autres sont classés IV sur l'échelle H&Y...) la RAS permet d'augmenter de manière positive et efficace la longueur de pas des patients parkinsoniens. Cela apporte un point essentiel dans l'analyse de l'intérêt de la stimulation auditive externe rythmique sur les paramètres de la marche du patient parkinsonien. En effet si la vitesse de marche, ainsi que la longueur de pas sont améliorées, avec l'application de la RAS, alors la démarche du patient devrait être plus harmonieuse, et surtout plus sûre, évitant ainsi les risques de chutes, et de FoG [20] [57] [56]. Cela voudrait alors inclure une cadence de pas, modifiée elle aussi.

- CADENCE :

L'analyse de l'ensemble des résultats nous montre que la cadence de pas des patients parkinsoniens varie en fonction des études. On retrouve des résultats positifs dans les études de Rochester [49], Dalla Bella [51] et Thaut [52]; et négatifs puis positifs dans celle de Nieuwboer [48]. Un effet positif correspond ici à une augmentation de la fréquence des pas, c'est-à-dire du nombre de pas par minute, et un effet négatif correspond à une réduction de la fréquence des pas. On notera que les intervalles de confiance sont larges dans l'ensemble, et parfois même présentent des valeurs négatives.

L'étude de Nieuwboer [48] indique une réduction de la cadence de pas de -2,1 pas/min après le traitement. Ce résultat n'est pas significatif avec une valeur de  $p=0,08$ . Six semaines plus tard, elle indique une cadence de pas qui augmente de +1,24 pas/min. Ce résultat est significatif avec une valeur de  $p=0,03$ .

L'étude de Rochester [49] note une croissance constante de la cadence de pas. Au bout des trois semaines d'entraînement avec la RAS, la cadence augment de +1,5 pas/min avec un intervalle de confiance à 95% de [-1,20 ; 4,20]. Après une période de six semaines sans traitement, la cadence de pas augmente de presque 3 pas/min avec un intervalle de confiance à 95% de ces résultats ne sont pas significatifs, avec des valeurs respectives de  $p=0,28$  et  $p=0,85$ .

L'étude de Dalla Bella [51] nous montre une amélioration de la cadence de pas de +1,7 pas/min après l'arrêt du traitement avec un intervalle de confiance à 95% de [-0,05 ; 3,45]. Un mois plus tard, les résultats indiquent toujours une amélioration de +3,2 pas/min, avec un intervalle de confiance à 95% de [1,45 ; 4,95]. Ces résultats sont significatifs. Cela veut donc dire que dans le premier cas, la RAS a permis d'augmenter la cadence de pas des patients de +3 pas comme elle a pu la faire baisser. Dans le second cas, l'effet à long terme aura permis d'améliorer au minimum de +1,45 pas, et au maximum 4,95 pas.

L'étude de Thaut [52] obtient des résultats similaires en termes d'évolution. La cadence de pas est augmentée de +1 pas/min à la 8<sup>ème</sup> semaine, juste après l'arrêt du traitement, avec un intervalle de confiance à 95% de [-3,71 ; 5,71]. Ce résultat n'est pas significatif. Après 8 semaines sans traitement, la cadence de pas est augmentée de +6 pas/min avec un intervalle de confiance à 95% de [1,7 ; 10,30]. Ce résultat non plus n'est pas significatif.

Comme la cadence de marche chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson est souvent plus élevée que celle des patients sains, « *une augmentation de la longueur de pas et de la vitesse de marche avec une cadence constante correspondrait à une normalisation du schéma de marche* » [36].

Nous constatons que dans l'ensemble la cadence de marche a augmenté. Or nous savons que dans les études de Thaut [52] et Dalla Bella [51], la fréquence de RAS était appliquée à des valeurs comprises entre -10 et +20% de la cadence de marche préférée du patient. Dans les deux autres, cela n'est pas précisé. Nous sommes en mesure de nous interroger sur les raisons de cette augmentation globale, alors que les protocoles n'ont pas été les mêmes. Est-ce parce que les patients parkinsoniens adaptent leur cadence de marche aux stimuli qu'ils reçoivent, quelle que soit la fréquence à laquelle ils sont délivrés [56] ? L'augmentation de la cadence, simultanément avec l'augmentation de la vitesse de marche et de la longueur de pas, est-elle physiologique pour le patient parkinsonien ?

L'étude, dont les résultats n'ont pas pu être inclus dans l'interprétation précédente ; est **l'étude de Brodie** et al 2015 [50]. Celle-ci se distingue des autres études par deux aspects principaux : d'une part elle ne dure qu'un jour, et n'analyse l'efficacité de la RAS que lors de son application, sans évaluer ses effets à court ou long terme. D'autre part, la synchronisation de la RAS n'est pas appliquée de la même manière que dans les autres études. En effet, les quatre autres études utilisent des RAS aux signaux symétriques, ne tenant pas compte du caractère asymétrique et aléatoire de la marche du patient parkinsonien. L'étude de Brodie [50] nous précise que les patients sont évalués pour déceler leur cadence de marche préférée, puis que les stimuli de la RAS sont appliqués à cette cadence, en respectant l'asymétrie de leur marche physiologique. En effet « *peu de personnes sont exactement symétriques en termes de morphologie ou de mouvements et les effets d'un signal symétrique sur la stabilité de la démarche ne sont pas concluants* » [50]. L'objectif est d'étudier si la correspondance entre les signaux RAS et la symétrie (ou l'asymétrie) intrinsèque d'un individu, affecte la stabilité de la marche, sa symétrie et le confort qu'apportent ces signaux chez les patients parkinsoniens, en les comparant au groupe contrôle du même âge (66 ans) et au groupe contrôle des sujets plus jeunes (30 ans). Une distinction est faite entre l'asymétrie de la marche et sa régularité. Brodie précise au cours de cette étude que, « *l'asymétrie n'est pas affectée par l'évolution du diagnostic de la MPI, mais est associée au vieillissement* » [50]. Les résultats de cette étude indiquent qu'en l'absence de RAS, les patients parkinsoniens ont une vitesse de marche et une longueur de pas réduites, mais une cadence augmentée par rapport au groupe contrôle du même âge. Lors d'entraînements, indépendamment de la symétrie des RAS, les participants semblaient maintenir la symétrie de leur démarche au détriment d'un temps de latence régulier. Le moment où le talon entre en contact avec le sol est toujours en décalage (anticipé ou retardé). Le temps de latence n'est pas affecté de manière plus significative dans le groupe de patients parkinsoniens que dans le groupe contrôle du même âge. L'étude indique que lorsque l'application de la RAS est adaptée à l'asymétrie de la démarche et à la cadence habituelle du groupe de patients parkinsoniens, la régularité de leur

démarche s'améliore (fluidité de la mobilité de la tête, variabilité du temps d'appui diminuée), mais il n'y a pas de changements significatifs dans les paramètres de la marche (longueur de pas, vitesse de marche, cadence). Six personnes parmi le groupe des patients parkinsoniens, et six patients du groupe contrôle du même âge, ont été définis comme étant des marcheurs asymétriques. Pour ces douze participants, les entraînements sous RAS asymétriques ont été comparés aux entraînements sous RAS symétriques. Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes, mais certaines tendances ( $p \geq 0.10$ ) indiquent que des signaux correspondant à une asymétrie intrinsèque naturelle peuvent améliorer les troubles de la marche [50]. Le caractère asymétrique de la marche d'un patient parkinsonien est un aspect qu'il serait intéressant d'inclure dans les protocoles de futures études, car peu d'appareils délivrant les RAS proposent d'intégrer l'asymétrie dans leur programme. Les résultats fournis sont donnés en médianes et interquartiles, donc le calcul de la taille de l'effet n'est pas possible.

Concernant le **type de stimulation**, la RAS n'a pas été appliquée de la même manière dans toutes les études. En effet, seules les études de Thaut [52] et Dalla Bella [51] renseignent les fréquences d'application de la RAS. Les deux autres études ([48] [49]) ne l'ont pas fait en détail. Elles précisent juste que la RAS est réglée en accord avec la fréquence de marche préférée du patient. Cela représente un biais important car, malgré une évolution positive des trois critères de jugement de la marche, il est impossible de comparer ces études avec les deux autres. On peut dire que la RAS, appliquée à une fréquence comprise entre -10% et +20%, permettait d'améliorer la vitesse de marche, la longueur de pas et dans certains cas, d'améliorer la cadence de pas. La revue de littérature de Lim 2005 [44] annonce que ces trois paramètres sont sensiblement améliorés par la RAS. Les études qu'il a pu inclure dans sa revue, à cause de leur trop faible qualité méthodologique, ne lui permettaient pas, à l'époque, de prouver scientifiquement son applicabilité sur une population plus importante. Or les études incluses dans cette revue de littérature sont plus récentes, d'une taille d'échantillon plus importantes et d'une qualité méthodologique correcte. Les stimuli proposés lors des tests étaient différents selon les études. Dans celle de Nieuwboer [48], Rochester [49] et Brodie [50], le signal émis est un simple « bip » électronique. Dans celles de Dalla Bella [51] et de Thaut [52], c'est en revanche l'extrait d'une musique sans parole (d'un genre folklorique où classique) qui est employé, dont le tempo est rendu plus facilement perceptible par l'ajout d'un son de métronome un temps sur deux. Cela rend la comparaison des résultats difficile car, le fait d'avoir une musique en plus de la RAS type « métronome », peut avoir des effets positifs ou négatifs sur les paramètres de marche du patient parkinsonien. Une musique pourrait avoir un effet d'entrain qui fausserait les résultats obtenus, ou bien encore provoquer des émotions parasites pour la validité scientifique des tests réalisés. A l'inverse, certains patients se plaignent parfois du caractère lassant et répétitif de la stimulation auditive rythmique au moyen d'un « bip » [58].

Enfin, l'intérêt qu'apporte l'étude de Dalla Bella [51], c'est qu'elle intègre un aspect trop souvent mis de côté, dans l'ensemble des études consultées : Quelles sont les **capacités rythmiques** du patient parkinsonien ? Tous ses patients réalisent un test (le BAASTA test) permettant d'analyser la qualité de synchronisation rythmique de leurs doigts avec un stimuli auditif de fréquence variable. Il en résulte que les patients n'ayant pas de prédisposition naturelle ou acquise à se calquer sur un rythme externe, risquent fort de ne pas bénéficier des effets positifs de la thérapie étudiée dans cette revue [59] [51] [60].

Tous les patients, inclus dans cette étude étaient sous **médication continue**. Il n'y a pas eu d'interruption de traitement lors des tests. Ceci présente un biais dans la mesure ou notre revue de littérature n'inclut que des patients parkinsoniens d'un stade avancé, sous traitement médicamenteux. Il serait intéressant de réaliser une étude comparant l'efficacité de l'application de la RAS chez des patients parkinsoniens de stades légers sans traitements, et chez des patients d'un stade plus avancé suivant un traitement. A ce propos, l'étude de Brodie [50], précise que l'application de la RAS sur des patients parkinsoniens ne présentant pas de troubles de la marche, voyaient la RAS comme une gêne de type « stimulation en double-tâche » les invalidant, plus que cela ne les aidait.

## 4.2 Applicabilité des résultats en pratique clinique

### 4.2.1 Taille de l'effet

Lors de la lecture d'un article scientifique, il n'est pas rare de lire, en première intention, la conclusion de l'auteur ou les résultats. Cela pose un problème quant au biais d'interprétation de l'auteur. Il est en effet très naturel que l'interprétation des résultats soit faite via un ensemble de biais cognitifs. La plupart des auteurs ont tendance à enjoliver ou surestimer les résultats. On appelle cela un **spin**. C'est pourquoi il est important de ne pas s'en tenir aux simples résultats ainsi qu'aux écarts-type, mais de bien prendre en compte les différences intergroupes à l'aide de la taille d'effet et de son intervalle de confiance à 95%. Si l'effet est positif, cela prouve que l'intervention est efficace (ou pas selon le but recherché). Mais si l'interprétation n'inclut pas l'intervalle de confiance, alors il est difficile de valider scientifiquement le résultat de l'étude. Toutes les valeurs analysées dans les études incluses constituent des variables continues, données parfois sous forme de moyennes et d'écarts-types. Un calcul de la taille d'effet est donc judicieux. Son interprétation par rapport à l'intervalle de confiance à 95% est d'autant plus décisive. Prenons par exemple l'étude de Thaut [52], à T8, la taille d'effet sur la vitesse de marche est de +10cm/s avec un intervalle de confiance à 95% de [-3,38 ; 23,38]. Cela prouve que le traitement peut améliorer la vitesse de marche de +23,4cm/s au maximum mais qu'il a autant de risque de la faire diminuer de presque -4cm/s. On ne peut donc rien dire de ce résultat. Sans doute parce que la taille de l'échantillon renseigné n'est pas assez grande. Rappelons que la significativité ( $p < 0,05$ ) provient d'un consensus établi parmi les scientifiques, selon lequel un résultat significatif voudrait dire qu'il y a moins de 5% de chances que ce résultat soit le fruit du hasard.

Concernant la vitesse de marche, l'ensemble des études fournit des résultats de taille d'effet positifs compris entre +5 et +10cm/s à court terme, et entre +3 et +11,6cm/s à plus long terme. Les intervalles de confiance à 95% sont globalement tous positifs, ce qui traduit un effet positif de l'intervention sur la vitesse de marche.

Concernant la longueur de pas, la taille d'effet est comprise entre +4 et +9cm à court terme, et entre +2 et +15cm à plus long terme. Les intervalles de confiance sont tous positifs. Cela permet de dire que le traitement apporte un effet bénéfique sur la longueur de pas des patients parkinsoniens.

Concernant la cadence de pas, la taille d'effet est comprise entre -2,1 et +1,7 pas/min à court terme et entre +0,86 et +6 pas/min à plus long terme. Seul l'intervalle de confiance à 95% de l'étude de Dalla Bella [51] est positif. Les deux autres sont négatifs et positifs. On ne peut rien en conclure de probant. Rappelons que la vitesse de marche et la longueur de pas du patient parkinsonien se retrouvent diminuées dans la marche pathologique, avec une



cadence de pas qui augmente sensiblement par effet compensatoire [36]. On constate que le traitement par RAS agit donc de façon efficace sur la vitesse de marche et sur la longueur de pas. Cela va de pair avec les résultats de l'étude de Morris qui dit que la cadence des patients parkinsoniens s'adapte à beaucoup de fréquences de RAS externes [56]. Les tailles d'effet des résultats sont donc plutôt encourageantes, malgré des valeurs négatives de certaines limites inférieures.

#### 4.2.2 *Rapports effets positifs/négatifs*

Il est reconnu depuis de nombreuses années que l'utilisation de stimulations rythmiques externes favorise la normalisation des paramètres de la marche pathologique chez le patient parkinsonien [41] [43]. L'**application** de cette **stimulation permet de régulariser la longueur de pas et la vitesse de marche** chez des patients présentant un risque important de FoG ou de chute. Si le patient ne souffre pas de troubles majeur (orthopédiques, cardiovasculaires, neurologiques, psychiatriques...), alors l'utilisation de la RAS - comme traitement visant à régulariser les paramètres de marche du patient parkinsonien - offre une alternative efficace à inclure dans l'arsenal thérapeutique du MK.

Si l'on tient compte des effets négatifs, aucune étude ne rapporte de chute avérée lors de l'entraînement avec la RAS. Cela nécessite tout de même des précautions lors de son utilisation, comme l'assistance d'un MK lors des tests, pour les patients risquant de chuter fréquemment.

#### 4.2.3 *Dimension coût/efficacité*

Les **appareils** utilisés pour diffuser la stimulation auditive rythmique externe sont relativement **peu onéreux** et **peu encombrants**. Leur acquisition - par le thérapeute ou le patient - ne semble pas être un frein, d'autant plus que leur utilisation ne requiert qu'une formation basique. En revanche, le matériel utilisé pour l'analyse précise des paramètres de la marche est beaucoup plus onéreux. Mais si l'on s'en tient aux résultats des études de cette revue de littérature, le renouvellement des tests n'est pas nécessaire et la simple utilisation de l'émetteur de RAS suffit pour améliorer les paramètres de marche du patient parkinsonien. L'achat d'un tel outil et l'incorporation dans la prise en charge des patients parkinsoniens semblent donc être indiqués.

D'un point de vue plus général, le développement des applications destinées à être utilisées sur le smartphone des patients laisse augurer des jours meilleurs quant à l'inclusion de ce programme de rééducation de la marche par l'entraînement avec les RAS dans les activités de la vie quotidienne des patients. En effet, imaginer qu'une application puisse utiliser la base de données musicales stockée sur le téléphone du patient - en adaptant le rythme des musiques diffusées à la cadence de ses pas - est une piste de recherche intéressante. L'attrait de ces applications mobiles réside dans la récupération des données sur le smartphone à l'issue de chaque séance, avec transmission instantanée au thérapeute. Celui-ci interprète par la suite des résultats fiables obtenus dans un environnement familier. Une correction des paramètres d'application de la RAS est donc possible à distance, apportant un confort certain aux patients et permettant d'envisager une rééducation à distance. Certaines applications telles que CuPID-System®[61], BeatHealthProject®[62], ou encore ListenMe®[63], donnent déjà des résultats prometteurs pour l'avenir.

### 4.3 Qualité des preuves

La Haute Autorité de Santé (HAS), propose un tableau résumant les différents grades de recommandation, en fonction de la qualité des preuves fournies par les études. Le but de cette classification est d'apporter la plus grande transparence dans la réalisation de cette revue de littérature. Ces recommandations sont classées en 3 grades ; A, B ou C selon les modalités suivantes :

- Le grade A correspond à une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuves.
- Le **grade B** correspond à une présomption scientifique établie par des études de niveau de preuve moyen.
- Le grade C correspond à un faible niveau de preuve scientifique, résultant de l'inclusion d'études de moindre niveau de preuves.

Ces grades de recommandations sont spécifiés dans le tableau ci-après :

| Grade des recommandations                 | Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A<br>Preuve scientifique établie          | Niveau 1<br>- essais comparatifs randomisés de forte puissance ;<br>- méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ;<br>- analyse de décision fondée sur des études bien menées.                                                    |
| B<br>Présomption scientifique             | Niveau 2<br>- essais comparatifs randomisés de faible puissance ;<br>- études comparatives non randomisées bien menées ;<br>- études de cohortes.                                                                                   |
| C<br>Faible niveau de preuve scientifique | Niveau 3<br>- études cas-témoins.<br>Niveau 4<br>- études comparatives comportant des biais importants ;<br>- études rétrospectives ;<br>- séries de cas ;<br>- études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale). |

Figure 11 : Tableau récapitulatif des grades de recommandation de l'H.A.S.

En lisant cette grille de recommandation, il apparaît que notre revue de littérature se trouve dans la **catégorie B** de présomption scientifique. En effet, l'absence de méta-analyse ainsi que le faible nombre de patients inclus dans les études, ou encore leurs qualités méthodologiques, ont décidé de ce choix de grade.

### 4.4 Biais potentiels de la revue

Pour évaluer cette revue de littérature, la grille « **A.M.S.T.A.R-2** » (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) a été utilisée [63] [64]. La première version a vu le jour en 2007, et elle permettait **l'évaluation critique des revues systématiques**. Depuis 2017, l'inclusion d'autres critères a permis de mettre au point une version plus précise. Composée de 16 questions, avec parfois des sous questions pour un total de 18 réponses, la grille

d'évaluation « A.M.S.T.A.R-2 » ne permet pas d'obtenir de score. Son évaluation détaillée est fournie en annexe 4.

L'absence de mention de protocole pourrait présenter un biais méthodologique, de même que la sélection des articles qui n'a pas été faite en concertation avec d'autres personnes pour décider des études à garder ou de celles à exclure. Certaines données ne permettent donc pas de calculer avec précision, la taille d'effet du traitement, ni son intervalle de confiance à 95%. C'est le choix systématique d'articles bénéficiant d'une qualité méthodologique rigoureuse qui nous a poussé à volontairement écarter de nombreuses études moins sérieuses. Nous regrettons sincèrement à ce stade de nos recherches, le manque de recherche d'un consensus sur une méthodologie d'envergure liée à la RAS et à l'entretien de la marche chez les patients parkinsoniens. On note que la recherche d'articles en se servant des mots MeSH aurait pu nous fournir une liste plus exhaustive. L'utilisation du MeSH (Medical Subject Headings), thésaurus de référence dans le domaine biomédical, aurait sans doute augmenté le nombre d'études récoltées sur les différents moteurs de recherche en ligne. La version bilingue est souvent utilisée comme outil de traduction, ainsi que pour l'indexation et l'interrogation de bases de données en français.

## 5 Conclusion

Cette revue de littérature, analysant les différentes modalités d'application de la stimulation auditive rythmique, afin d'améliorer les paramètres de marche du patient parkinsonien, a permis de faire l'état des lieux de l'avancée des connaissances sur le sujet. Il est désormais possible d'envisager les diverses implications de cette intervention dans la pratique clinique, aussi bien que pour la recherche.

### 5.1 Implication pour la pratique clinique

Dans l'ensemble, les études montrent que les résultats de l'application de la RAS dans la rééducation de la marche chez le patient parkinsonien, est efficace. Ces chiffres sont à analyser avec précaution. Les tailles d'effets, et leurs intervalles de confiance, sont globalement positives mais la différence d'application de la RAS d'une étude à l'autre, l'hétérogénéité des populations incluses, ne permettent pas de conclure de façon définitive. En termes d'applicabilité, les protocoles diffèrent trop les uns des autres pour qu'on puisse dégager une conduite générale à tenir. Les modalités d'application de la RAS restent trop souvent mal détaillées, ne permettant pas de formuler des hypothèses tangibles, ou de trouver un consensus, quant à la fréquence précise à laquelle il faut régler la stimulation externe, où encore sur la durée d'un entraînement optimal, du nombre de répétitions par semaine. Tout ce que l'on peut a priori affirmer, selon certaines études ; c'est que l'emploi de la RAS, à une fréquence plus faible que la cadence de marche préférée du patient, permet de réduire le nombre de FoG, chez les populations souvent touchées par ce symptôme. Tandis que ceux ne présentant que très rarement des FoG, voient leurs paramètres de marche améliorés par une application de RAS à une fréquence souvent égale à +10% de leur fréquence de marche préférée. Il semblerait intéressant de coupler cette thérapie avec un programme d'entraînement adapté visant au renforcement musculaire global, au maintien de l'autonomie, à la poursuite des activités de la vie courante, ainsi qu'à la lutte contre l'apparition progressive des symptômes invalidants propres à cette maladie chronique.

Avec un impact négatif minime sur leur qualité de vie, on peut donc en conclure que la Stimulation Auditive Rythmique (RAS) externe améliore la vitesse de marche des patients parkinsoniens, ainsi que la longueur de foulée. Cette conclusion reste plus timorée quant à la cadence de pas. L'effet étant soit positif, soit négatif selon les études. Compte tenu de son faible coût financier et de son utilisation relativement simple, cet outil bénéficierait d'une utilisation plus fréquente dans la prise en charge rééducative de la maladie de parkinson. Il est néanmoins important d'évaluer au préalable la capacité rythmique des patients susceptibles de suivre ce type d'entraînement, ainsi que le degré d'évolution de leur maladie. En effet lorsque les patients ne présentent pas d'habileté à suivre un rythme externe, l'emploi de la RAS semble inefficace. De même que les patients ne présentant pas encore de troubles majeurs de la marche, peuvent estimer l'emploi de la RAS comme un gêne de type « double-tâche » les handicapant plus qu'autre chose dans la réalisation de leurs activités quotidiennes.

## 5.2 Implication pour la recherche

De nombreux travaux supplémentaires restent à fournir afin de guider le MK dans l'utilisation de la RAS pour prévenir les troubles de la marche des patients parkinsoniens. Malgré une épidémiologie, traduisant une fréquence croissante de cas de MPI au sein de la population et le fait qu'aucun traitement curatif n'a pour le moment été trouvé, l'avancée de la recherche scientifique sur le sujet reste malheureusement encore trop faible. Des études cliniques randomisées de meilleure qualité méthodologique, incluant un plus grand nombre de patients et détaillant précisément la fréquence d'application de la RAS, apporteraient des réponses intéressantes à notre questionnement. La standardisation d'un protocole de traitement, utilisé dans plusieurs études et comparant des groupes de patients parkinsoniens de stades différents, à un groupe contrôle de sujets sains, permettrait de tirer des conclusions plus probantes.

Dans la prise en charge spécifique à chaque patient atteint de la MPI, l'utilisation de la thérapie par stimulation auditive rythmique externe semble être une méthode prometteuse et peu onéreuse, dont les modalités restent encore à préciser, si l'on veut fournir des lignes directrices simples aux thérapeutes et aux patients, afin qu'ils l'intègrent davantage dans leur rééducation quotidienne.

## Bibliographie

- [1] Kinésithérapie @ fr.wikipedia.org n.d.
- [2] Terlouw DTJ. THE ORIGIN OF THE TERM 'PHYSIOTHERAPY.' vol. 11. 2006. <https://doi.org/10.1002/pri>.
- [3] Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. Lancet 2009;373:2055–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60492-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60492-X).
- [4] Ghai S, Ghai I, Schmitz G, Effenberg AO. Effect of rhythmic auditory cueing on parkinsonian gait: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2018;8:1–19. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16232-5>.
- [5] 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 1996;11:193–200. <https://doi.org/10.1002/mds.870110213>.
- [6] Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. The pathogenesis of gait hypokinesia in parkinson's disease. Brain 1994;117:1169–81. <https://doi.org/10.1093/brain/117.5.1169>.
- [7] DeMaagd George, PharmD B, Ashok Philip PI. Parkinson's Disease and its Management. Pharm Ther 2015;40:504–10. <https://doi.org/10.1136/bmj.308.6923.281>.
- [8] Definition de la maladie de Parkinson @ www.franceparkinson.fr n.d. <https://www.franceparkinson.fr/la-maladie/presentation-maladie-parkinson/>.
- [9] Dorsey E.R., MD M, Constantinescu R. M, Thompson J.P. B, Biglan K.M., MD M, Holloway R.G., MD M, Kieburtz K., MD M, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 [5]. Neurology 2007;69:223–4. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000271777.50910.73>.
- [10] Moisan F Moutengou E, Boussac-Zerebska M, Carcaillon-Bentata L, Elbaz A KS. Fréquence de la maladie de Parkinson en France. Données nationales et régionales 2010-2015. Saint-Maurice : Santé publique France. 2018.
- [11] Schapira AH, Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. Mov Disord 2011;26:1049–55. <https://doi.org/10.1002/mds.23732>.
- [12] Waxenbaum Joshua A., Vamsi R, Varacallo M. Anatomy, Autonomic Nervous System @ www.ncbi.nlm.nih.gov 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539845/>.
- [13] Ludwig PE, Vamsi R, Matthew V. Neuroanatomy, Central Nervous System (CNS) @ www.ncbi.nlm.nih.gov 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442010/>.
- [14] Chinta SJ, Andersen JK. Dopaminergic neurons. Int J Biochem Cell Biol 2005;37:942–6. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.09.009>.
- [15] Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. Trends Neurosci 1989;109:700–6. <https://doi.org/10.1093/jhered/esy024>.
- [16] Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci 1990;13:266–71. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(90\)90107-L](https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90107-L).

- [17] Packard MG, Knowlton BJ. Learning and Memory Functions of the Basal Ganglia. *Annu Rev Neurosci* 2002;25:563–93. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142937>.
- [18] Schmidt R, Leventhal DK, Mallet N, Chen F, Berke JD. Canceling actions involves a race between basal ganglia pathways. *Nat Neurosci* 2013;16:1118–24. <https://doi.org/10.1038/nn.3456>.
- [19] Hsiao-Chun Cheng P, Christina M. Ulane, MD P, Robert E. Burke M. Clinical Progression in Parkinson’s Disease and the Neurobiology of Axons. *Natl Inst Heal* 2010;67:3–44. <https://doi.org/10.1002/ana.21995.Clinical>.
- [20] Grabli D, Karachi C, Welter ML, Lau B, Hirsch EC, Vidailhet M, et al. Normal and pathological gait: What we learn from Parkinson’s disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:979–85. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302263>.
- [21] Devlin K, Alshaikh JT, Pantelyat A. Music Therapy and Music-Based Interventions for Movement Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019;19. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-1005-0>.
- [22] Maetzler W, Liepelt I, Berg D. Progression of Parkinson’s disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol* 2009;8:1158–71. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70291-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70291-1).
- [23] Hallett M. Parkinson’s disease tremor: Pathophysiology. *Park Relat Disord* 2012;18:S85–6. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(11\)70027-x](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(11)70027-x).
- [24] Ruiz PJG, Catalán MJ, Carril JMF. Initial motor symptoms of Parkinson disease. *Neurologist* 2011;17:18–20. <https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e31823966b4>.
- [25] Berardelli A., Rothwell JC, P.D.Thompson, Hallet M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson’s disease. *Brain* 2001;124:2131–46. <https://doi.org/10.1093/brain/124.11.2131>.
- [26] Jankovic J. Parkinson’s disease: Clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:368–76. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>.
- [27] Haute Autorité de Santé. *Maladie de Parkinson - ACTES ET PRESTATIONS - AFFECTION DE LONGUE DURÉE* 2017.
- [28] Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement Disorder Society Task Force report on the Hoehn and Yahr staging scale: Status and recommendations. *Mov Disord* 2004;19:1020–8. <https://doi.org/10.1002/mds.20213>.
- [29] Martinez-Martin P, Skorvanek M, Rojo-Abuin JM, Gregova Z, Stebbins GT, Goetz CG. Validation study of the hoehn and yahr scale included in the MDS-UPDRS. *Mov Disord* 2018;33:651–2. <https://doi.org/10.1002/mds.27242>.
- [30] Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism : onset , progression , and mortality. *Neurology* 1967;17.
- [31] Goetz Christopher G. M, Poewe Werner M, Rascol Olivier M, Cristina Sampaio M, Glenn T. Stebbins P. The Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations. *Mov Disord* 2003;18:738–50. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511777486.018>.

- [32] Insha Z, Amrina S, Ehtishamul H. Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease. *Park. Dis. Pathog. Clin. Asp.*, 2018, p. 129–44.  
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch7> Abstract:
- [33] Insha Z, Amrina S, Ehtishamul H. Pharmacological Treatment of Parkinson's Disease. *Park. Dis. Pathog. Clin. Asp.*, 2018, p. 129–44.  
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.15586/codonpublications.parkinsonsdisease.2018.ch7> Abstract:
- [34] Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review. *JAMA - J Am Med Assoc* 2014;311:1670–83. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3654>.
- [35] Wagle Shukla A, Okun MS. Surgical Treatment of Parkinson's Disease: Patients, Targets, Devices, and Approaches. *Neurotherapeutics* 2013;11:47–59.  
<https://doi.org/10.1007/s13311-013-0235-0>.
- [36] Thaut MH, Hoemberg V. *Handbook of Neurologic Music Therapy*. 2014.
- [37] Nombela C, Hughes LE, Owen AM, Grahn JA. Into the groove: Can rhythm influence Parkinson's disease? *Neurosci Biobehav Rev* 2013;37:2564–70.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.003>.
- [38] Kamioka H, Tsutani K, Yamada M, Park H. Effectiveness of music therapy: a summary of systematic reviews based on randomized controlled trials of music interventions. *Dove Press* 2014;38:39–51. <https://doi.org/10.2147/PPA.S61340>.
- [39] Fisher BE, Wu AD, Salem GJ, Song J, Lin CH (Janice), Yip J, et al. The Effect of Exercise Training in Improving Motor Performance and Corticomotor Excitability in People With Early Parkinson's Disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1221–9.  
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.01.013>.
- [40] Hou L, Chen W, Liu X, Qiao D, Zhou FM. Exercise-induced neuroprotection of the nigrostriatal dopamine system in Parkinson's disease. *Front Aging Neurosci* 2017;9.  
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00358>.
- [41] Von Witzleben HD. Methods of Treatment in Post-encephalitic Parkinsonism @ [www.cambridge.org](http://www.cambridge.org). *J Ment Sci* 1942;583. <https://doi.org/10.1192/bjp.88.373.583-a>.
- [42] Gauthier L, Dalziel S, Gauthier S. The benefits of group occupational therapy for patients with Parkinson's disease. *Am J Occup Ther Off Publ Am Occup Ther Assoc* 1987;41:360–5. <https://doi.org/10.5014/ajot.41.6.360>.
- [43] Miller RA, Thaut MH, McIntosh GC, Rice RR. Components of EMG symmetry and variability in parkinsonian and healthy elderly gait. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol - Electromyogr Mot Control* 1996;101:1–7.  
[https://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)00209-X](https://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00209-X).
- [44] Lim I, van Wegen E, de Goede C, Deutekom M, Nieuwboer A, Willems A, et al. Effects of external rhythmical cueing on gait in patients with Parkinson's disease: A systematic review. *Clin Rehabil* 2005;19:695–713.  
<https://doi.org/10.1191/0269215505cr906oa>.
- [45] De Bruin N, Doan JB, Turnbull G, Suchowersky O, Bonfield S, Brown LA, et al. Walking with music is a safe and viable tool for gait training in parkinson's disease: The effect

of a 13-week feasibility study on single and dual task walking. *Parkinsons Dis* 2010;2010. <https://doi.org/10.4061/2010/483530>.

- [46] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017;358:1–9. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>.
- [47] Shea, B., Reeves, B.C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran J. AMSTAR 2 : un outil d'évaluation des revues systématiques d'études randomisées et d'études d'observation (non randomisées) 2017. <https://www.nccmt.ca/fr/referentiels-de-connaissances/interrogez-le-registre/307>.
- [48] Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, Jones D, Van Wegen E, Willems AM, et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: The RESCUE trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:134–40. <https://doi.org/10.1136/jnnp.200X.097923>.
- [49] Rochester L, Baker K, Hetherington V, Jones D, Willems AM, Kwakkel G, et al. Evidence for motor learning in Parkinson's disease: Acquisition, automaticity and retention of cued gait performance after training with external rhythmical cues. *Brain Res* 2010;1319:103–11. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.01.001>.
- [50] Brodie MAD, Dean RT, Beijer TR, Canning CG, Smith ST, Menant JC, et al. Symmetry matched auditory cues improve gait steadiness in most people with Parkinson's disease but not in healthy older people. *J Parkinsons Dis* 2015;5:105–16. <https://doi.org/10.3233/JPD-140430>.
- [51] Dalla Bella S, Benoit CE, Farrugia N, Keller PE, Obrig H, Mainka S, et al. Gait improvement via rhythmic stimulation in Parkinson's disease is linked to rhythmic skills. *Sci Rep* 2017;7:1–11. <https://doi.org/10.1038/srep42005>.
- [52] Thaut MH, Rice RR, Braun Janzen T, Hurt-Thaut CP, McIntosh GC. Rhythmic auditory stimulation for reduction of falls in Parkinson's disease: a randomized controlled study. *Clin Rehabil* 2018;33:34–43. <https://doi.org/10.1177/0269215518788615>.
- [53] Ellis T, De Goede CJ, Feldman RG, Wolters EC, Kwakkel G, Wagenaar RC. Efficacy of a physical therapy program in patients with Parkinson's disease: A randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:626–32. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2004.08.008>.
- [54] Howe TE, Lövgreen B, Cody FWJ, Ashton VJ, Oldham JA. Auditory cues can modify the gait of persons with early-stage Parkinson's disease: A method for enhancing parkinsonian walking performance? *Clin Rehabil* 2003;17:363–7. <https://doi.org/10.1191/0269215503cr6210a>.
- [55] Willems AM, Nieuwboer A, Chavret F, Desloovere K, Dom R, Rochester L, et al. The use of rhythmic auditory cues to influence gait in patients with Parkinson's disease, the differential effect for freezers and non-freezers, an explorative study. *Disabil Rehabil* 2006;28:721–8. <https://doi.org/10.1080/09638280500386569>.
- [56] Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. Ability to modulate walking cadence remains intact in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1532–4. <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.12.1532>.



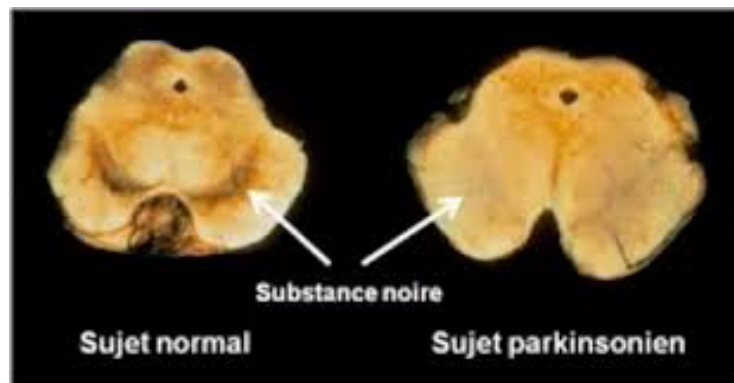
- [57] Morris ME, Iansek R, Matyas TA, Summers JJ. Stride length regulation in Parkinson's disease: Normalization strategies and underlying mechanisms. *Brain* 1996;119:551–68. <https://doi.org/10.1093/brain/119.2.551>.
- [58] Spaulding SJ, Barber B, Colby M, Cormack B, Mick T, Jenkins ME. Cueing and gait improvement among people with Parkinson's disease: A meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:562–70. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2012.10.026>.
- [59] Cochen De Cock V, Dotov DG, Ihalainen P, Bégel V, Galtier F, Lebrun C, et al. Rhythmic abilities and musical training in Parkinson's disease: do they help? *Npj Park Dis* 2018;4:1–8. <https://doi.org/10.1038/s41531-018-0043-7>.
- [60] Dalla Bella S, Farrugia N, Benoit CE, Bégel V, Verga L, Harding E, et al. BAASTA: Battery for the Assessment of Auditory Sensorimotor and Timing Abilities. *Behav Res Methods* 2017;49:1128–45. <https://doi.org/10.3758/s13428-016-0773-6>.
- [61] Ginis P, Nieuwboer A, Dorfman M, Ferrari A, Gazit E, Canning CG, et al. Feasibility and effects of home-based smartphone-delivered automated feedback training for gait in people with Parkinson's disease: A pilot randomized controlled trial. *Park Relat Disord* 2016;22:28–34. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.11.004>.
- [62] Timoney J, Ward T, Villing R, Lazzarini V, Conway E, Czesak D. The Beathealth Project: Synchronising Movement and Music 2015.
- [63] Lopez WOC, Higuera CAE, Fonoff ET, de Oliveira Souza C, Albicker U, Martinez JAE. Listenmee® and Listenmee® smartphone application: Synchronizing walking to rhythmic auditory cues to improve gait in Parkinson's disease. *Hum Mov Sci* 2014;37:147–56. <https://doi.org/10.1016/j.humov.2014.08.001>.

## Table des illustrations

|                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Coupe frontale de l'encéphale montrant les ganglions de la base.....             | 3  |
| Figure 2 : Les différents stades de l'échelle Hoehn & Yahr.....                             | 7  |
| Figure 3: Périodes « on » et « off » du traitement médicamenteux chez le parkinsonien ..... | 9  |
| Figure 4 : Capture d'écran de l'équation de recherche PubMed.....                           | 15 |
| Figure 5 : Capture d'écran de l'équation de recherche PEDro.....                            | 15 |
| Figure 6 : Capture d'écran de l'équation de recherche Cochrane .....                        | 15 |
| Figure 7 : Échelle PEDro .....                                                              | 17 |
| Figure 8 : Diagramme de Flux des études retenues pour la revue de littérature .....         | 20 |
| Figure 9 : Extrait du tableau 3 de l'étude de Nieuwboer et al 2007 [48] .....               | 25 |
| Figure 10 : Extrait du tableau 2 de l'étude de Dalla Bella et al 2017 [51] .....            | 27 |
| Figure 11 : Tableau récapitulatif des grades de recommandation de l'H.A.S.....              | 38 |
| Tableau 1 : mots clefs de l'équation de recherche P.I.C.O. ....                             | 12 |
| Tableau 2 : Références des études incluses .....                                            | 19 |
| Tableau 3 : Caractéristiques des études exclues et raison(s) de leur exclusion .....        | 21 |
| Tableau 4: Caractéristiques des études incluses dans la revue.....                          | 22 |
| Tableau 5: Score PEDro des 5 articles respectant les critères d'inclusion.....              | 23 |
| Tableau 6 : Synthèse de résultats des études .....                                          | 30 |

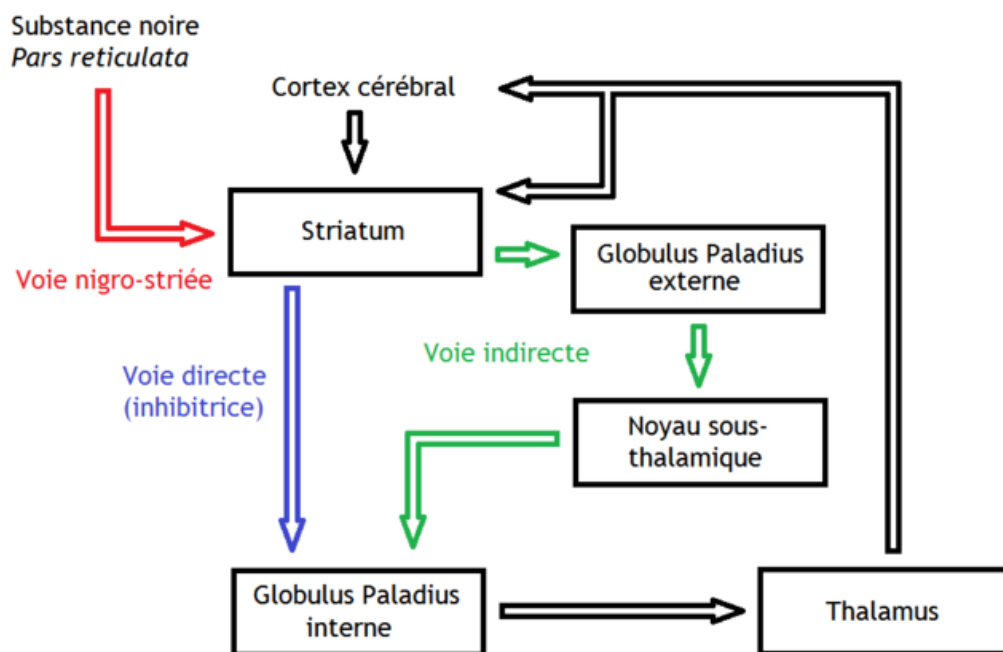
## Annexes

### Annexe 1



*Dépigmentation de la substance noire chez un patient parkinsonien*

### Annexe 2



*Physiologie de la boucle dopaminergique nigro-striée*

## Annexe 3

### Échelle PEDro

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----|
| 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.

Dernière modification le 21 juin 1999. Traduction française le 1 juillet 2010

### Précisions pour l'utilisation de l'échelle PEDro:

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tous les critères | <b>Les points sont attribués uniquement si le critère est clairement respecté.</b> 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 <i>répartition aléatoire</i> 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 <i>assignation secrète</i> 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 <i>critères de jugement</i> 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 " <i>en aveugle</i> " 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 " <i>en aveugle</i> " 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 " <i>en aveugle</i> " si le sujet l'est aussi.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Critère 8         | Ce critère est respecté uniquement si l'article mentionne explicitement <i>à la fois</i> le nombre de sujets initialement répartis dans les groupes <i>et</i> 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 <i>analyse en intention</i> 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 <i>intergroupe</i> 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 <i>estimation de l'effet</i> 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 <i>estimations de la variabilité</i> 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.                                                                                                   |

### *Échelle PEDro (en Français)*

## Annexe 4

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                |
| For Yes:<br><input checked="" type="checkbox"/> Population<br><input checked="" type="checkbox"/> Intervention<br><input checked="" type="checkbox"/> Comparator group<br><input checked="" type="checkbox"/> Outcome                                                                                                                                                                       | Optional (recommended)<br><input checked="" type="checkbox"/> Timeframe for follow-up                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> Yes<br><input type="checkbox"/> No                                         |
| <b>2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?</b>                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                |
| For Partial Yes:<br>The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:<br><br><input checked="" type="checkbox"/> review question(s)<br><input checked="" type="checkbox"/> a search strategy<br><input checked="" type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria<br><input checked="" type="checkbox"/> a risk of bias assessment                | For Yes:<br>As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:<br><br><input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i><br><input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity<br><input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol                                                                                                                                           | <input type="checkbox"/> Yes<br><input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes<br><input type="checkbox"/> No |
| <b>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                |
| For Yes, the review should satisfy ONE of the following:<br><input checked="" type="checkbox"/> <i>Explanation for including only RCTs</i><br><input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for including only NRSI</i><br><input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for including both RCTs and NRSI</i>                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input checked="" type="checkbox"/> Yes<br><input type="checkbox"/> No                                         |
| <b>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                |
| For Partial Yes (all the following):<br><br><input checked="" type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)<br><input checked="" type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy<br><input checked="" type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)                                                                     | For Yes, should also have (all the following):<br><br><input checked="" type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies<br><input checked="" type="checkbox"/> searched trial/study registries<br><input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field<br><input checked="" type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature<br><input checked="" type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review | <input type="checkbox"/> Yes<br><input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes<br><input type="checkbox"/> No |
| <b>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                |
| For Yes, either ONE of the following:<br><input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include<br><input type="checkbox"/> OR two reviewers selected a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder selected by one reviewer. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/> Yes<br><input checked="" type="checkbox"/> No                                         |



AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                          |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--|------------------------------------------|---------------------------------------|--|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--|--|-----------------------------|--|--|---------------------------------------------|
| <p><b>6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?</b></p> <p>For Yes, either ONE of the following:</p> <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies</td> <td><input type="checkbox"/> Yes</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> No</td> </tr> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                          |                                             | <input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/> Yes                 | <input checked="" type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.                                          | <input checked="" type="checkbox"/> No                                                                                                                |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| <input type="checkbox"/> at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <input type="checkbox"/> Yes                                                                                                             |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies <u>and</u> achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <input checked="" type="checkbox"/> No                                                                                                   |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| <p><b>7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?</b></p> <table border="0"> <tr> <td>For Partial Yes:</td> <td>For Yes, must also have:</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Partial Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> No</td> </tr> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                          |                                             | For Partial Yes:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | For Yes, must also have:                     |                                                                                                                                                                                                                                                        | <input checked="" type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review | <input checked="" type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Partial Yes    |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> No          |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| For Partial Yes:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | For Yes, must also have:                                                                                                                 |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <input checked="" type="checkbox"/> Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study                           | <input checked="" type="checkbox"/> Yes     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Partial Yes        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> No                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| <p><b>8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?</b></p> <table border="0"> <tr> <td>For Partial Yes (ALL the following):</td> <td>For Yes, should also have ALL the following:</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> described populations</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> described population in detail</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Yes</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> described interventions</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)</td> <td><input type="checkbox"/> Partial Yes</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> described comparators</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)</td> <td><input type="checkbox"/> No</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> described outcomes</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> described research designs</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> described study's setting</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td><input checked="" type="checkbox"/> timeframe for follow-up</td> <td></td> </tr> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                          |                                             | For Partial Yes (ALL the following):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | For Yes, should also have ALL the following: |                                                                                                                                                                                                                                                        | <input checked="" type="checkbox"/> described populations                                                                                             | <input checked="" type="checkbox"/> described population in detail                                             | <input checked="" type="checkbox"/> Yes | <input checked="" type="checkbox"/> described interventions                                                                                                             | <input checked="" type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)                                    | <input type="checkbox"/> Partial Yes    | <input checked="" type="checkbox"/> described comparators                                                                                                               | <input checked="" type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)                                      | <input type="checkbox"/> No          | <input checked="" type="checkbox"/> described outcomes |  |                                             | <input checked="" type="checkbox"/> described research designs | <input checked="" type="checkbox"/> described study's setting |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> timeframe for follow-up |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| For Partial Yes (ALL the following):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | For Yes, should also have ALL the following:                                                                                             |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> described populations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input checked="" type="checkbox"/> described population in detail                                                                       | <input checked="" type="checkbox"/> Yes     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> described interventions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <input checked="" type="checkbox"/> described intervention in detail (including doses where relevant)                                    | <input type="checkbox"/> Partial Yes        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> described comparators                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <input checked="" type="checkbox"/> described comparator in detail (including doses where relevant)                                      | <input type="checkbox"/> No                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> described outcomes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                          |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> described research designs                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <input checked="" type="checkbox"/> described study's setting                                                                            |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <input checked="" type="checkbox"/> timeframe for follow-up                                                                              |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| <p><b>9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?</b></p> <table border="1"> <tr> <td colspan="3"> <p><b>RCTs</b></p> <table border="0"> <tr> <td>For Partial Yes, must have assessed RoB from:</td> <td>For Yes, must also have assessed RoB from:</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i></td> <td><input checked="" type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i></td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Yes</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</td> <td><input type="checkbox"/> Partial Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> No</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Includes only NRSI</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td colspan="3"> <p><b>NRSI</b></p> <table border="0"> <tr> <td>For Partial Yes, must have assessed RoB:</td> <td>For Yes, must also have assessed RoB:</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i></td> <td><input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i></td> <td><input type="checkbox"/> Yes</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> from selection bias</td> <td><input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</td> <td><input type="checkbox"/> Partial Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> No</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Includes only RCTs</td> </tr> </table> </td> </tr> </table> |                                                                                                                                          |                                             | <p><b>RCTs</b></p> <table border="0"> <tr> <td>For Partial Yes, must have assessed RoB from:</td> <td>For Yes, must also have assessed RoB from:</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i></td> <td><input checked="" type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i></td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Yes</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</td> <td><input type="checkbox"/> Partial Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> No</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Includes only NRSI</td> </tr> </table> |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        | For Partial Yes, must have assessed RoB from:                                                                                                         | For Yes, must also have assessed RoB from:                                                                     |                                         | <input checked="" type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i>                                                                                                  | <input checked="" type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i>                                            | <input checked="" type="checkbox"/> Yes | <input checked="" type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality) | <input checked="" type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome | <input type="checkbox"/> Partial Yes |                                                        |  | <input type="checkbox"/> No                 |                                                                |                                                               | <input type="checkbox"/> Includes only NRSI | <p><b>NRSI</b></p> <table border="0"> <tr> <td>For Partial Yes, must have assessed RoB:</td> <td>For Yes, must also have assessed RoB:</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i></td> <td><input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i></td> <td><input type="checkbox"/> Yes</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> from selection bias</td> <td><input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</td> <td><input type="checkbox"/> Partial Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> No</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Includes only RCTs</td> </tr> </table> |                                                             |  | For Partial Yes, must have assessed RoB: | For Yes, must also have assessed RoB: |  | <input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i> | <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i> | <input type="checkbox"/> Yes | <input type="checkbox"/> from selection bias | <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome | <input type="checkbox"/> Partial Yes |  |  | <input type="checkbox"/> No |  |  | <input type="checkbox"/> Includes only RCTs |
| <p><b>RCTs</b></p> <table border="0"> <tr> <td>For Partial Yes, must have assessed RoB from:</td> <td>For Yes, must also have assessed RoB from:</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i></td> <td><input checked="" type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i></td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Yes</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</td> <td><input type="checkbox"/> Partial Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> No</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Includes only NRSI</td> </tr> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                          |                                             | For Partial Yes, must have assessed RoB from:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | For Yes, must also have assessed RoB from:   |                                                                                                                                                                                                                                                        | <input checked="" type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i>                                                                                | <input checked="" type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i>                  | <input checked="" type="checkbox"/> Yes | <input checked="" type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality) | <input checked="" type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome | <input type="checkbox"/> Partial Yes    |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> No          |                                                        |  | <input type="checkbox"/> Includes only NRSI |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| For Partial Yes, must have assessed RoB from:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | For Yes, must also have assessed RoB from:                                                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> unconcealed allocation, <i>and</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input checked="" type="checkbox"/> allocation sequence that was not truly random, <i>and</i>                                            | <input checked="" type="checkbox"/> Yes     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | <input checked="" type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome | <input type="checkbox"/> Partial Yes        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> No                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Includes only NRSI |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| <p><b>NRSI</b></p> <table border="0"> <tr> <td>For Partial Yes, must have assessed RoB:</td> <td>For Yes, must also have assessed RoB:</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i></td> <td><input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i></td> <td><input type="checkbox"/> Yes</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> from selection bias</td> <td><input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome</td> <td><input type="checkbox"/> Partial Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> No</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td><input type="checkbox"/> Includes only RCTs</td> </tr> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                             | For Partial Yes, must have assessed RoB:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | For Yes, must also have assessed RoB:        |                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i>                                                                                                 | <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i>                          | <input type="checkbox"/> Yes            | <input type="checkbox"/> from selection bias                                                                                                                            | <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome            | <input type="checkbox"/> Partial Yes    |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> No          |                                                        |  | <input type="checkbox"/> Includes only RCTs |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| For Partial Yes, must have assessed RoB:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | For Yes, must also have assessed RoB:                                                                                                    |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| <input type="checkbox"/> from confounding, <i>and</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/> methods used to ascertain exposures and outcomes, <i>and</i>                                                    | <input type="checkbox"/> Yes                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| <input type="checkbox"/> from selection bias                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | <input type="checkbox"/> selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome            | <input type="checkbox"/> Partial Yes        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> No                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> Includes only RCTs |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| <p><b>10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?</b></p> <table border="0"> <tr> <td>For Yes</td> <td></td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies</td> <td><input checked="" type="checkbox"/> Yes</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> No</td> </tr> </table>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                          |                                             | For Yes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                              | <input checked="" type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies | <input checked="" type="checkbox"/> Yes                                                                                                               |                                                                                                                | <input type="checkbox"/> No             |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| For Yes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                          |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
| <input checked="" type="checkbox"/> Must have reported on the sources of funding for individual studies included in the review. Note: Reporting that the reviewers looked for this information but it was not reported by study authors also qualifies                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <input checked="" type="checkbox"/> Yes                                                                                                  |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <input type="checkbox"/> No                                                                                                              |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                              |                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                       |                                                                                                                |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                         |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                          |                                      |                                                        |  |                                             |                                                                |                                                               |                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                             |  |                                          |                                       |  |                                                       |                                                                                       |                              |                                              |                                                                                                                               |                                      |  |  |                             |  |  |                                             |

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p><b>11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| <p><b>RCTs</b><br/>For Yes:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis<br/> <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present.<br/> <input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity </div> <div> <input type="checkbox"/> Yes<br/> <input type="checkbox"/> No<br/> <input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted </div> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| <p><b>For NRSI</b><br/>For Yes:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis<br/> <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present<br/> <input type="checkbox"/> AND they statistically combined effect estimates from NRSI that were adjusted for confounding, rather than combining raw data, or justified combining raw data when adjusted effect estimates were not available<br/> <input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review </div> <div> <input type="checkbox"/> Yes<br/> <input type="checkbox"/> No<br/> <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted </div> </div> |  |
| <p><b>12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |  |
| <p>For Yes:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs<br/> <input type="checkbox"/> OR, if the pooled estimate was based on RCTs and/or NRSI at variable RoB, the authors performed analyses to investigate possible impact of RoB on summary estimates of effect. </div> <div> <input type="checkbox"/> Yes<br/> <input type="checkbox"/> No<br/> <input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted </div> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
| <p><b>13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| <p>For Yes:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs<br/> <input checked="" type="checkbox"/> OR, if RCTs with moderate or high RoB, or NRSI were included the review provided a discussion of the likely impact of RoB on the results </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Yes<br/> <input type="checkbox"/> No </div> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  |
| <p><b>14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
| <p>For Yes:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results<br/> <input type="checkbox"/> OR if heterogeneity was present the authors performed an investigation of sources of any heterogeneity in the results and discussed the impact of this on the results of the review </div> <div> <input type="checkbox"/> Yes<br/> <input checked="" type="checkbox"/> No </div> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |
| <p><b>15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
| <p>For Yes:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias </div> <div> <input type="checkbox"/> Yes<br/> <input type="checkbox"/> No<br/> <input checked="" type="checkbox"/> No meta-analysis conducted </div> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |

AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both

|                                                                                                                                                        |                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <b>16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?</b> |                                         |
| For Yes:                                                                                                                                               |                                         |
| <input checked="" type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR                                                                     | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest                              | <input type="checkbox"/> No             |

**To cite this tool:** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

*Grille A.M.S.T.A.R-2 (en Anglais)*

## Annexe 5

*Liste des abréviations utilisées dans le tableau 4 :*

I = Intervention

N = Nombre de patients

H = Homme

F = Femme

RCT = Random Control Trial = Etudes Cliniques Randomisées

RAS = Rhythmic Auditive Stimulation

MPI = Maladie de Parkinson Idiopathique

H&Y = Échelle de Hoehn & Yahr

GE = Groupe Expérimental

GC = Groupe Contrôle

VMP = Vitesse de Marche Préférée = Preferred Walking Cadence



## RESUME :

**Contexte :** L'utilisation de l'indigage auditif rythmique externe, dans le but d'améliorer les paramètres de la marche chez les patients parkinsoniens, est connu pour être efficace depuis de nombreuses années. Néanmoins il en résulte qu'à ce jour, aucun consensus - quant aux caractéristiques de fréquences efficaces, à la durée des séances ainsi qu'à leurs répétitions par semaine - n'est établi.

**Objectif :** Cette revue systématique a été menée afin de déterminer les modalités d'applications et l'impact de l'indigage rythmique auditif externe sur la démarche des patients atteints de la MPI.

**Méthodologie :** La recherche s'est faite sur trois bases de données en ligne : PEDro, MEDLINE et Cochrane Library. Sur les 147 études récupérées, cinq études incluant 417 participants, ont répondu à nos critères d'inclusion et d'exclusion prédéfinis. Quatre études évaluent les effets de la RAS à court terme, ainsi que les effets à plus long terme après l'arrêt du traitement. La dernière étudie l'impact à court terme d'une RAS symétrique (ou asymétrique) sur la marche d'un individu.

**Résultats :** On observe un effet positif global sur la vitesse de marche, ainsi que sur la longueur de pas. En revanche, on note que l'application de la RAS provoque un effet aussi bien positif que négatif sur la cadence de pas des patients parkinsoniens.

**Conclusion :** Cette revue permet de conclure qu'il n'existe pas une seule fréquence de stimulation qu'il est possible d'appliquer systématiquement à tous les patients parkinsoniens. Il faut tout d'abord évaluer les prédispositions rythmiques des patients, afin que l'entraînement leur soit bénéfique. Il faut ensuite adapter la fréquence de la RAS - entre -10% et +10% de leur cadence préférée de marche – pour que leurs paramètres de marche s'améliorent.

**Mots-Clés :** Maladie de Parkinson Idiopathique – Stimulation Auditive Rythmique – Longueur de pas – Vitesse de marche – Cadence de pas.

## ABSTRACT :

**Context:** The use of external rhythmic auditory stimulation to improve gait parameters in Parkinson's disease patients, has been known to be effective for many years. However, to date no consensus has been reached yet regarding the effective frequency of RAS during training, the sessions' duration and their weekly repetition.

**Purpose:** to determine the application modalities and the impact of external auditory rhythmic cueing onto the gait of IPD's patients.

**Method:** The search was conducted on three online databases: PEDro, MEDLINE and Cochrane Library. Of the 147 studies retrieved, five studies with 417 participants met our predefined inclusion and exclusion criteria. Four studies evaluated the RAS's short-term's effects, as well as long-term's effects after treatment was discontinued. The last study investigated the short-term effect of symmetrical (or asymmetrical) RAS on individual's gait parameters.

**Results:** There is an overall positive effect on walking speed, as well as step length. On the other hand, the RAS application has either a positive or a negative effect on IPD's patients walking cadence.

**Conclusion:** This review leads to the conclusion that there is not only one stimulation's frequency that can be systematically applied to all Parkinson's patients. It is first necessary to evaluate the patients' rhythmic abilities, so they can benefit from training. Then, RAS frequency must be adapted between -10% and +10% of their preferred walking pace, to improve their gait parameters.

**Key-words:** Idiopathic Parkinson's Disease (IPD) – Rhythmic Auditory Stimulation (RAS) – Step length – Walking speed – Cadence.