



**HAL**  
open science

# Intérêt du renforcement spécifique des muscles respiratoires chez les personnes atteintes de sclérose en plaques

Naïs Hermitte

► **To cite this version:**

Naïs Hermitte. Intérêt du renforcement spécifique des muscles respiratoires chez les personnes atteintes de sclérose en plaques. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03972724

**HAL Id: dumas-03972724**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03972724v1>**

Submitted on 3 Feb 2023

**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.

**AIX-MARSEILLE UNIVERSITÉ**  
**ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION**  
**FORMATION EN MASSO-KINÉSITHÉRAPIE**

**INTÉRÊT DU RENFORCEMENT SPÉCIFIQUE  
DES MUSCLES RESPIRATOIRES CHEZ LES  
PERSONNES ATTEINTES DE SCLÉROSE EN  
PLAQUES**

**HERMITTE Naïs**

**Directrice de mémoire : Mme ROUVIERE Emilie**

1	INTRODUCTION.....	1
1.1	La sclérose en plaques.....	1
1.1.1	Epidémiologie.....	1
1.1.2	Étiologies.....	2
1.1.3	Physiopathologie.....	3
1.1.4	Diagnostic.....	5
1.1.5	Symptômes.....	5
1.1.6	Formes évolutives.....	6
1.2	L'entraînement des muscles respiratoires.....	8
1.2.1	Troubles respiratoires dans la sclérose en plaques.....	8
1.2.2	Moyen d'entraînement des muscles respiratoires.....	9
1.3	Objectifs de la revue et problématisation.....	11
2	METHODE.....	12
2.1	Critères d'éligibilité des études.....	12
2.1.1	Schéma d'étude.....	12
2.1.2	Population / pathologie.....	12
2.1.3	Intervention.....	12
2.1.4	Comparateur.....	13
2.1.5	Critères de jugement.....	13
2.2	Critères d'inclusion et d'exclusion de la revue.....	14
2.3	Méthodologie de recherche des études.....	15
2.4	Méthode d'extraction et d'analyse des données.....	16
3	RESULTATS.....	17
3.1	Description des études.....	17
3.1.1	Processus de sélection des études.....	17
3.1.2	Etudes exclues.....	18
3.1.3	Caractéristiques des études incluses.....	19
3.2	Risques de biais des études incluses.....	21
3.2.1	Biais de sélection.....	21
3.2.2	Biais de détection/de mesure/d'évaluation.....	22
3.2.3	Biais d'attrition/de suivi.....	23

3.2.4	Quantité d'informations statistiques .....	23
3.2.5	Autres types de biais .....	23
3.3	Effets de l'intervention sur les critères de jugement .....	24
3.3.1	Pression expiratoire maximale .....	25
3.3.2	Pression inspiratoire maximale .....	26
3.3.3	Capacité vitale forcée .....	28
3.3.4	Dyspnée .....	28
3.3.5	Fatigue .....	29
3.3.6	Qualité de vie liée à la santé.....	30
4	DISCUSSION .....	31
4.1	Analyse des principaux résultats .....	31
4.1.1	Synthèse des résultats.....	31
4.1.2	Qualité des preuves.....	32
4.2	Applicabilité des résultats en pratique clinique .....	37
4.3	Biais potentiels de la revue .....	38
5	CONCLUSION .....	40
5.1	Implication pour la pratique clinique .....	40
5.2	Implication pour la recherche .....	40
6	BIBLIOGRAPHIE .....	41
	ANNEXES.....	46
	ANNEXE 1 : TABLEAU REGROUPANT LES SYMPTOMES CLINIQUES [5] .....	46
	ANNEXE 2 : DÉTAILS DES ÉTUDES INCLUSES .....	47

## Liste des abréviations

---

CVF : Capacité Vitale Forcée

FSS : Fatigue Severity Scale

HAS : Haute Autorité de Santé

IRM : Imagerie à Résonance Magnétique

MFIS : Modified Fatigue Impact Scale

PEM : Pression Expiratoire Maximale

PIM : Pression Inspiratoire Maximale

SEP : Sclérose en plaques

SNC : Système Nerveux Central

## 1.1 La sclérose en plaques

### 1.1.1 Epidémiologie

La sclérose en plaques est la pathologie neurologique chronique progressive la plus commune chez les jeunes adultes. Elle est décrite par l'INSERM<sup>1</sup> comme étant la première cause de handicap sévère non traumatique dans cette population.

La MSIF<sup>2</sup> en collaboration avec l'OMS<sup>3</sup> a recensé un total de plus de 2.8 millions de personnes atteintes de sclérose en plaques en 2020 à l'échelle mondiale, et environ 1 million en Europe [1]. En France, l'INSERM considère qu'environ 110 000 personnes sont touchées (155 pour 100 000), avec une incidence de 4000 à 6000 nouveaux cas par an. Le taux d'incidence français est de 6.2 nouveaux cas pour 100 000 par an, contre une incidence mondiale de 2.1 nouveaux cas pour 100 000 par an.

La prévalence est en augmentation depuis ces dernières décennies. Les principales explications mises en avant sont le vieillissement de la population, favorisant l'apparition de pathologies neurologiques, ainsi qu'un diagnostic plus précoce et plus certain. [1]

Par ailleurs, il existe une disparité géographique. Les populations des pays proches de l'équateur sont moins touchées que lorsque l'on s'en éloigne. Cette variation en fonction de la latitude est davantage visible en Europe et en Amérique du Nord, zones les plus atteintes, aussi bien au niveau de la prévalence que de l'incidence. [2] Cette notion est à prendre avec recul car il existe des exceptions, mais cela peut tout de même évoquer l'implication de facteurs environnementaux et génétiques.

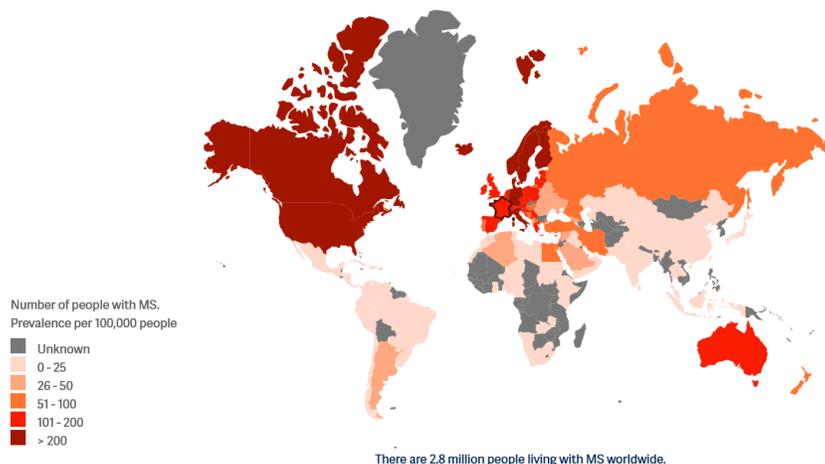


Figure 1 – Prévalence selon les régions du monde – *Atlas of MS (MSIF)*

<sup>1</sup> Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

<sup>2</sup> Fédération Internationale de la Sclérose en Plaques ([www.atlasofms.org](http://www.atlasofms.org))

<sup>3</sup> Organisation Mondiale de la Santé

En France, il existe également une hétérogénéité territoriale : on retrouve un gradient Nord-Sud, mais aussi avec une prévalence plus forte à l'Est qu'à l'Ouest, ce qui fait que les régions du Nord-Est sont les plus touchées. [3]

Par ailleurs, il existe une grande prédominance féminine avec un ratio d'environ 3/1. En France, les personnes atteintes de sclérose en plaques sont à 71% de sexe féminin en 2020. [1]

L'âge moyen lors du diagnostic est de 32 ans. En effet, la sclérose en plaques dans sa forme la plus fréquente se déclare généralement entre 20 et 40 ans. [1]

L'espérance de vie est 6 à 10 ans inférieure à la population générale, avec une inculpation de la sclérose en plaque dans plus de la moitié des cas. Les causes de décès retrouvées plus fréquemment que dans la population générale sont les maladies ou infections respiratoires, les troubles ou infections génito-urinaires, les suicides, les problèmes cardio-vasculaires et d'autres types d'infections comme les septicémies. [4]

Le coût économique de la sclérose en plaques a été estimé à 14.6 milliards d'euros en 2010 en Europe et 4.3 milliards de dollars en 2013 aux États-Unis. [5]

### 1.1.2 Étiologies

À ce jour, aucune cause unique n'a été identifiée comme étant responsable de l'apparition de la sclérose en plaques, c'est une maladie multifactorielle. Cependant, de nombreux facteurs semblent être davantage présents dans la population des personnes atteintes, et sont donc la cible d'études pour de potentiels traitements.

#### 1.1.2.1 Facteurs environnementaux

L'hétérogénéité de la répartition géographique des cas et sa plus forte prévalence dans les pays plus nordiques a suggéré l'implication de l'ensoleillement et par conséquent de la **vitamine D** dans l'apparition de cette maladie.

Il a ainsi été montré une relation entre un faible taux de vitamine D dans le sang et le risque de survenue de sclérose en plaques. [6]

Il existe non seulement une variation de l'incidence inter-régions, mais également au sein de mêmes zones au cours de saisons différentes, ce qui reflèterait le taux de vitamine D dans le sang évoluant dans l'année, (avec un taux plus fort après l'été et un plus faible au printemps). Un faible taux augmenterait le risque de déclaration de sclérose en plaques après un syndrome clinique isolé ainsi que la fréquence des poussées dans les formes rémittentes-récurrentes. [7] Une carence en vitamine D peut ainsi être facteur d'apparition mais également de mauvaise évolution clinique. Certaines mutations des gènes liés aux récepteurs de la vitamine D aurait également un impact sur la survenue de la SEP. [8]

Par ailleurs, **l'obésité** a été étudiée comme étant un facteur déterminant de la survenue de sclérose en plaques, en particulier si elle survient lors de l'adolescence, avec une corrélation entre la sévérité de l'IMC et le niveau de risque [9]. De plus, l'obésité augmenterait le risque d'apparition de la forme pédiatrique de la SEP si elle est présente durant l'enfance. [10]

Le **tabagisme** semble aussi impliqué dans l'apparition de la sclérose en plaques, mais également dans l'évolution, le degré de handicap et la qualité de vie. [11]

### 1.1.2.2 *Facteurs infectieux*

Le **virus Epstein-Barr** (EBV) est très répandu dans la population générale<sup>4</sup> et dans la majorité des cas asymptomatique, restant à une phase de latence. Il est cependant à l'origine de la contraction de la mononucléose infectieuse. Celle-ci pourrait augmenter le risque de survenue de la sclérose en plaques, étant donné qu'elle est retrouvée considérablement plus fréquemment chez ces patient·e·s que dans la population générale [12].

D'autres virus, comme l'Herpès virus humain de type 6A [13], ou le cytomégalovirus [14] ont été étudiés et sont plus prévalents dans les populations atteintes de SEP que chez les sujets sains tout comme le virus EBV, ce qui pourrait apporter des pistes de traitement ou de prévention en dosant le taux d'anticorps de certains virus.

### 1.1.2.3 *Facteurs génétiques*

Si la SEP ne se présente pas comme une maladie génétique ou héréditaire, elle comporte toutefois une susceptibilité génétique. Plus de 200 variants génétiques ont été étudiés, la plupart jouant un rôle dans l'immunité.

Le gène HLA-DRB1 est particulièrement ressorti de ces études. Il appartient au système HLA<sup>5</sup> qui possède un important polymorphisme génétique. Il existe un risque majoré de développer une SEP avec la présence de cet allèle [15].

## 1.1.3 Physiopathologie

La sclérose en plaques est une affection inflammatoire chronique du système nerveux central. L'origine précise du mécanisme est encore peu certaine, mais elle présente toutes les caractéristiques d'une maladie auto-immune, où la gaine de myéline entourant les axones des nerfs est la cible du système immunitaire.

En effet, il existe un dérèglement avec des lymphocytes présents en plus grand nombre dans le sang, mais aussi une altération de la barrière hémato-encéphalique (ou hémato-médullaire), normalement isolée de la circulation sanguine [16]. Les **lymphocytes Th17**, également impliqués dans la maladie de Crohn, le psoriasis ou la polyarthrite rhumatoïde, possèdent à leur surface des molécules d'adhérence leur permettant de traverser cette barrière et de pénétrer dans le système nerveux central. Ils y libèrent alors des médiateurs de l'inflammation (cytokines et chimiokines) amplifiant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique et facilitant donc le recrutement d'autres cellules inflammatoires dans le SNC.[17]

D'autres types de lymphocytes T seraient impliqués dans la sclérose en plaques. Les **lymphocytes T cytotoxiques** attaqueraient les axones et les oligodendrocytes. Les **lymphocytes T régulateurs** subiraient une altération de leur fonction suppressive. Celle-ci permet de contrôler les cellules effectrices pro-inflammatoires en limitant leur réponse grâce à la libération de cytokines anti-inflammatoires et à une protéine de surface (**CD39**) dégradant l'ATP extracellulaire et ainsi diminuant la transmission de signaux pro-inflammatoires. [18]

---

<sup>4</sup> 90% de la population mondiale serait infectée [70]

<sup>5</sup> *Human Leucocyte Antigen*, ou complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)

Les **lymphocytes B** jouent également un rôle en activant des cellules comme les macrophages ou les cellules NK<sup>6</sup> qui dégradent la myéline. Il y aurait une augmentation de libération de cytokines pro-inflammatoires et une baisse de cytokines anti-inflammatoires. Les lymphocytes B régulent également les lymphocytes T. [19]

Tous les effecteurs de l'inflammation attaquent ensuite la myéline via les antigènes présents à sa surface. La gaine de myéline entoure les axones et permet leur protection et la rapidité de transmission des influx nerveux. Elle est très présente dans le système nerveux central et y est formée par les oligodendrocytes. Sa destruction et la création d'un tissu cicatriciel engendre une perturbation voire un arrêt des messages nerveux.

Les lésions sont multifocales, disséminées dans le système nerveux central et elles prédominent dans la substance blanche car elle constitue la principale zone myélinisée (nerf optique, zones périventriculaires, corps calleux, cervelet, moelle spinale...), même si on peut retrouver également des lésions dans la substance grise. Les mécanismes de la forme progressive associent une inflammation plus diffuse dans le SNC et une neurodégénérescence. [20]

Il existe néanmoins une remyélinisation possible par les oligodendrocytes à un certain degré, ce qui explique les récupérations entre les poussées. [21]

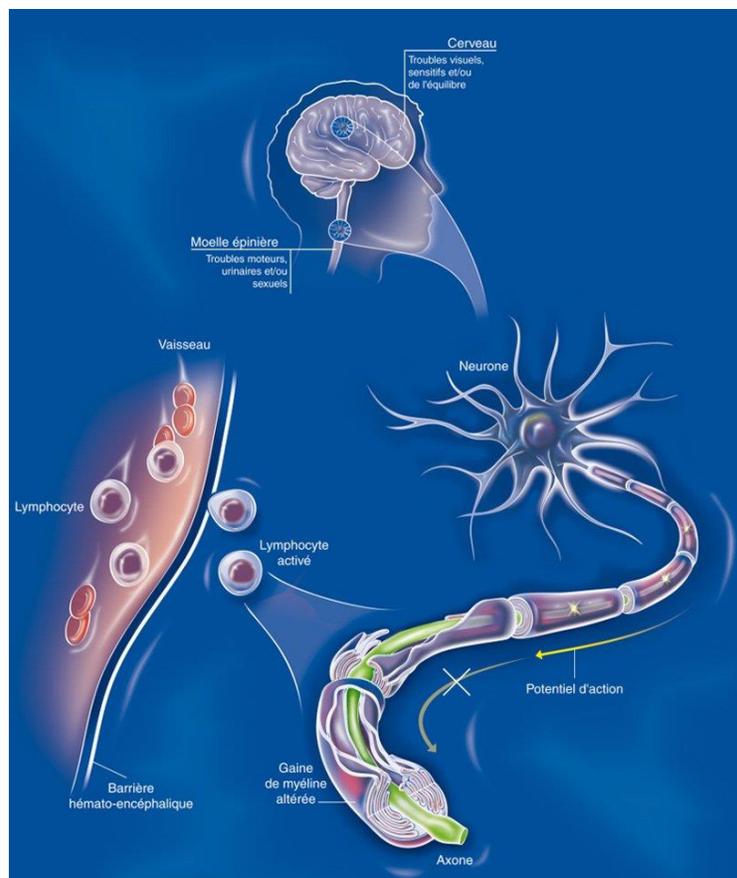


Figure 2 - Illustration de la physiopathologie de la SEP - *INSERM*

<sup>6</sup> Natural Killer

#### 1.1.4 Diagnostic

Le diagnostic de sclérose en plaques est tout d'abord clinique. Il est positif s'il existe une dissémination des symptômes et/ou des lésions dans le temps et dans l'espace.

La **dissémination temporelle** se caractérise par le fait d'avoir eu plusieurs épisodes neurologiques successifs, espacés d'au moins un mois, entre deux poussées. Elle peut donc être mise en évidence par l'anamnèse, mais aussi par des IRM révélant des nouvelles lésions.

La **dissémination spatiale** est également révélée par ces deux moyens, et exprime la présence de lésions à des endroits différents du système nerveux central. Par exemple, une névrite optique et un syndrome pyramidal ne peuvent pas être expliqués par une seule lésion.

On peut utiliser une IRM encéphalique, une IRM médullaire, ou une IRM des nerfs optiques selon les données cliniques et les suspicions de lésions. Celles-ci apparaissent sous la forme d'hypersignal de la substance blanche. [20]

D'autre part, l'analyse du liquide céphalo-rachidien permet de mettre en évidence une inflammation du système nerveux central avec la présence de bandes oligoclonales d'IgG<sup>7</sup> et un index IgG<sup>8</sup> plus élevé. [22]

Le diagnostic différentiel est important à réaliser étant donné qu'il n'existe aucun signe pathognomonique mais seulement un ensemble d'arguments.

#### 1.1.5 Symptômes

Les symptômes de la sclérose en plaques sont très variables puisque les nerfs peuvent être touchés n'importe où dans le système nerveux central. Ainsi, chaque patient-e aura une symptomatologie propre à elle ou lui.

On retrouve cependant principalement des atteintes motrices, sensibles et visuelles. Les patient-e-s auront la plupart du temps des symptômes similaires lors des différentes poussées, avec une aggravation et l'addition d'autres symptômes au cours du temps.

Un des signes les plus fréquents est la **névrite optique rétro-bulbaire**, qui révèle la maladie dans 25% des cas. Environ 70% des personnes atteintes de sclérose en plaques ont déjà présenté ce symptôme. Ce sont les lésions dans le nerf optique qui entraînent cette inflammation oculaire, se caractérisant par une perte partielle ou totale de la vision, avec un scotome central<sup>9</sup>. Elle est accompagnée de douleur augmentée par le mouvement oculaire. [23]

Les symptômes sensitifs représentent 43% des signes cliniques au diagnostic, le plus souvent causés par une **myélite** (lésions dans la moelle épinière). On retrouve des paresthésies, des kinesthésies, ou encore le signe de Lhermitte<sup>10</sup>. [24]

Les manifestations motrices constituent les symptômes initiaux dans 30% à 40% des cas, et surviennent au cours de la maladie chez presque tous les sujets. Les signes moteurs typiquement retrouvés sont

---

<sup>7</sup> Immunoglobulines G (anticorps)

<sup>8</sup> Rapport entre (IgG LCR/IgG sérum) et (albumine LCR/albumine sérum)

<sup>9</sup> Tâche noire dans le champ visuel

<sup>10</sup> Décharge électrique lors d'une flexion cervicale

notamment un syndrome pyramidal (signe de Babinski<sup>11</sup>, hyper-réflexivité, clonus), une parésie et une spasticité. On peut retrouver une claudication.

Les symptômes sensitifs peuvent également se présenter sous la forme d'un syndrome cérébelleux ou d'un syndrome du tronc cérébral (70% des cas). On peut alors avoir des troubles de la coordination avec une ataxie, une dysmétrie, une asynergie ; des difficultés de phonation et de déglutition (dysphagie) ; des troubles de la vision avec un nystagmus<sup>12</sup>, ou encore une oscillopsie<sup>13</sup>. [25]

L'évolution peut amener à une paraplégie spasmodique ou une tétraparésie. De nombreux-ses patient-e-s utilisent les fauteuils roulants, parfois de manière continue mais aussi en rapport à la fatigue ressentie. Des troubles respiratoires peuvent également survenir, cela pouvant entraîner un risque de décès, qui reste cependant rare.

Des troubles des fonctions sphinctériennes et sexuelles peuvent survenir. Les dysfonctions sphinctériennes sont très fréquentes dans les stades avancés de la SEP (34 à 99%). On retrouve communément une impériosité mictionnelle et une constipation.

Les patient-e-s peuvent également souffrir de troubles cognitifs. Les fonctions les plus communément touchées sont la rapidité et l'efficacité d'intégration, l'attention, la mémoire épisodique, et les fonctions d'exécution. [5]

On retrouve également une augmentation de cas de dépression dans cette population, et les suicides sont plus fréquents que dans la population générale.

Par ailleurs, la fatigue est un symptôme très commun avec 95% des cas y faisant face, à n'importe quel stade de la maladie. Elle constitue un des symptômes les plus handicapants.

Ainsi, la sclérose en plaques présente un tableau clinique pouvant être très hétérogène, et pouvant varier au cours des années.

### 1.1.6 Formes évolutives

L'évolution se caractérise typiquement par des poussées et/ou une progressivité de la maladie.

#### 1.1.6.1 Forme rémittente-récurrente

Cette forme est la plus commune avec environ 85% des patient-e-s touché-e-s. Elle est caractérisée par l'alternance de poussées séparées par des périodes de rémissions de durée variable, durant lesquelles les symptômes régressent.

Une poussée se définit par « l'apparition de symptômes neurologiques nouveaux en l'absence de fièvre ou d'infection qui durent plus de 24 heures. » [17]

---

<sup>11</sup> Extension de l'hallux lors de la stimulation du bord latéral de la face plantaire du pied (réflexe primitif)

<sup>12</sup> Oscillation rythmique et saccadée involontaire du globe oculaire

<sup>13</sup> Perception erronée d'une instabilité de la scène visuelle

### 1.1.6.2 Forme secondairement progressive

75% des cas rémittents-récurents se transforment en forme secondairement progressive. Les symptômes s'aggravent alors de manière constante.

### 1.1.6.3 Forme progressive primitive

Cette forme se retrouve chez 15% des patient·e·s. Elle constitue la forme la plus grave avec un plus mauvais pronostic. Elle se déclare plus tardivement avec un âge médian de 40 ans.

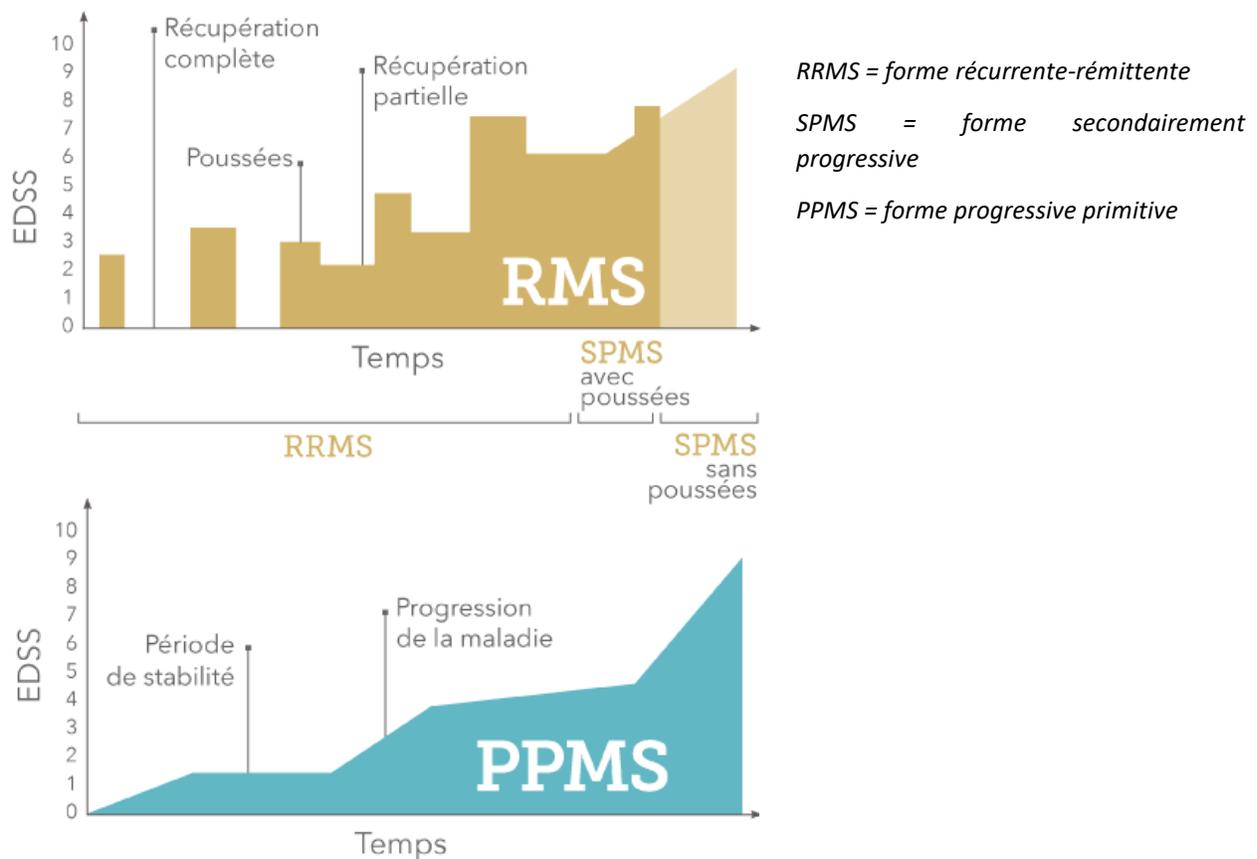


Figure 3 – Schémas des formes évolutives de la SEP - [www. Roche.be](http://www. Roche.be)

### 1.1.6.4 Syndrome clinique isolé

Il désigne le premier épisode de poussée. 85% des formes rémittentes-récurentes commencent par cela. [17]

### 1.1.6.5 Forme pédiatrique

Il existe des cas où la maladie se déclare dans l'enfance, l'âge médian étant autour de 11-12 ans. La présentation clinique est dans l'ensemble similaire à la forme adulte. 95% des cas sont sous la forme de poussées. [26]

## 1.2 L'entraînement des muscles respiratoires

### 1.2.1 Troubles respiratoires dans la sclérose en plaques

Contrairement à des pathologies neuromusculaires périphériques touchant directement des nerfs de la pompe respiratoire, la sclérose en plaques altère la ventilation en démyélinisant les zones du cerveau jouant un rôle dans le contrôle de la respiration.

Ces zones se situent principalement au niveau du tronc cérébral avec les centres bulbaires, régulés par le centre pneumotaxique à la partie supérieure du pont, et le centre apneusique à sa partie inférieure. Les probabilités sont assez faibles pour que ces zones soient touchées dès les premières lésions, il est donc rare de développer des troubles ventilatoires à un stade précoce. Ceci se produit plus souvent à un stade avancé où de nombreuses zones du SNC sont touchées, augmentant les risques d'avoir des zones contrôlant la respiration impactées [27].

La plupart des personnes atteintes de sclérose en plaques ne développent pas de dyspnée ni de baisse de fonction pulmonaire, et il est admis que ce sont plutôt les patient·e·s dans un stade avancé qui présentent des symptômes respiratoires, même si certaines études suggèrent que 20% des patient·e·s déclarent avoir des problèmes respiratoires [24].

On peut toutefois retrouver une insuffisance respiratoire aigüe (lors de poussées sévères, entraînant des lésions bulbaires ou médullaires cervicales), une insuffisance respiratoire chronique (plutôt dans les phases terminales, lorsque les troubles respiratoires deviennent irréversibles avec une faiblesse de certains muscles respiratoires, une inefficacité de la toux, des épisodes d'atélectasie ou d'infection pulmonaire), ou encore des troubles respiratoires du sommeil. Ces complications peuvent aller jusqu'au décès et sont souvent dues à une faiblesse des muscles respiratoires.

Étonnamment, une faiblesse des muscles respiratoires a été observée chez des patient·e·s possédant une fonction pulmonaire normale ou presque normale. D'autres études révèlent la présence d'un dysfonctionnement pulmonaire sans aucun symptôme respiratoire. [28] De plus, les muscles expiratoires sembleraient plus particulièrement touchés, impactant donc l'efficacité de la toux. [29]

La faiblesse des muscles respiratoires peut être expliquée par les troubles neurologiques inhérents à la sclérose en plaques mais également par les conséquences de l'inactivité physique et des complications pulmonaires, qui peuvent entraîner un syndrome restrictif. On peut retrouver différents types d'atteintes respiratoires comme la faiblesse des muscles respiratoires, une dysfonction diaphragmatique, une inefficacité de la toux, et des anomalies des contrôles de la respiration. L'insuffisance respiratoire peut également amplifier les déficits neurologiques existants au niveau cognitif, la fatigue, ou encore l'hypophonie.[30]

## 1.2.2 Moyen d'entraînement des muscles respiratoires

Il existe trois principaux types d'entraînement respiratoire à l'aide d'appareils.

### Les appareils à seuil de pression :

Type *Threshold Inspiratory Muscle Trainer (IMT)* : il donne une pression constante réglable, en fonction de la pression inspiratoire maximale (PIM) du sujet (calculée avec un manomètre). Cet outil permet un entraînement de la force et de l'endurance des muscles respiratoires.

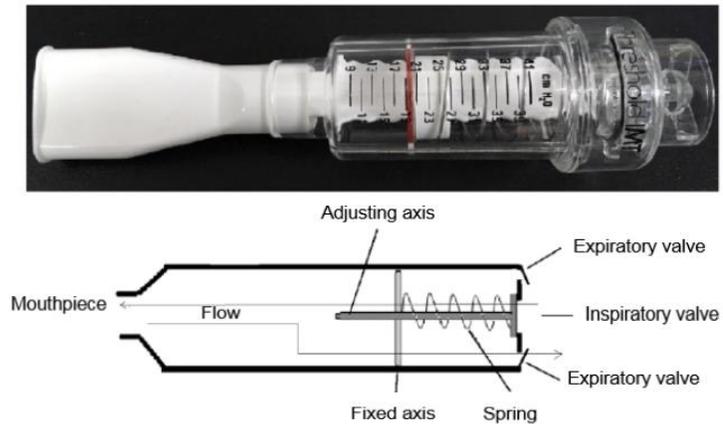


Figure 4 - Threshold Inspiratory Muscle Trainer [31]

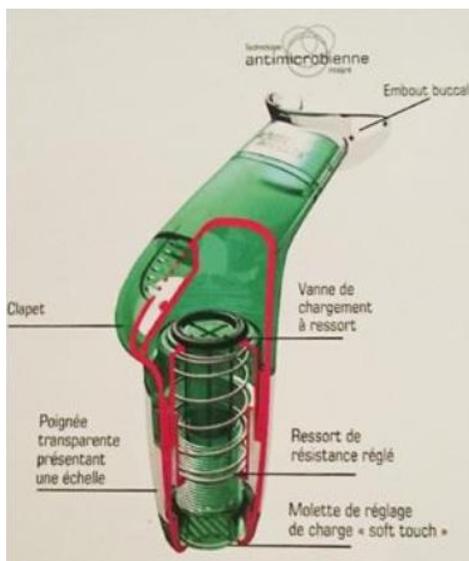


Figure 5 - Fonctionnement du PowerBreathe - PlaMedical

### Le PowerBreathe :

Tout comme le dispositif précédent, c'est un système à seuil. Ce type de fonctionnement a montré une meilleure efficacité que les systèmes à résistance simple chez les patient·e·s présentant une BPCO. [31]

Les dispositifs à résistance simple : plus le diamètre est petit, plus la résistance est grande. L'absence de seuil de pression fait qu'il est possible que le sujet fournisse un débit insuffisant au renforcement ses muscles respiratoires, ce qui constitue l'inconvénient de ce dispositif.

Appareils à pression expiratoire positive (PEP) : ils permettent de donner une résistance à l'expiration, ce qui amène plusieurs bénéfices. Ils aident au désencombrement et au maintien de l'ouverture des voies aériennes distales grâce à cette pression positive. Il existe des appareils qui créent en outre une vibration censée aider au décollage du mucus. Ce type d'appareil améliorerait, en plus des fonctions respiratoires, la toux, la phonation et la déglutition.

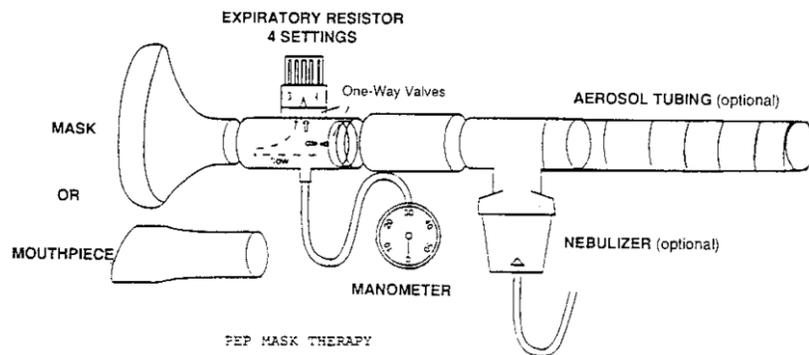


Figure 6 - Fonctionnement d'un appareil à PEP – *Research Gate*<sup>14</sup>

Appareil d'hyperpnée isocapnique :

Le *Spirotiger* : Cet appareil contient un système de ré-inhalation du CO<sub>2</sub> afin d'éviter une hypercapnie provoquée par l'hyperventilation de cet entraînement. Il permet donc surtout d'entraîner l'endurance des muscles respiratoires.



Figure 7 - Spirotiger - *IDIAG Spirotiger*<sup>15</sup>

<sup>14</sup> [https://www.researchgate.net/figure/Positive-expiratory-pressure-therapy-setup-The-key-components-are-the-one-way-valve-the\\_fig4\\_5949552](https://www.researchgate.net/figure/Positive-expiratory-pressure-therapy-setup-The-key-components-are-the-one-way-valve-the_fig4_5949552)

<sup>15</sup> <https://www.maludosolutions-pro.com/produits/spirotiger-idiag-p100-respiration/>

### 1.3 Objectifs de la revue et problématisation

L'entraînement des muscles respiratoires a fait ses preuves dans de nombreux aspects.

Chez des sujets sains et sportifs, il permet l'amélioration de paramètres ventilatoires comme la pression inspiratoire maximale, mais aussi la résistance à la fatigue des muscles respiratoires. [32]

L'intérêt de l'entraînement des muscles respiratoires dans la sclérose en plaques peut se concevoir facilement pour les stades avancés, qui, comme vu précédemment, présentent davantage de troubles respiratoires cliniques. Ces stades avancés nécessitent un entraînement du fait de la faiblesse clinique évidente des muscles, afin de limiter les aggravations.

Néanmoins, l'entraînement des muscles respiratoires à des stades plus précoces semblerait être aussi potentiellement intéressant pour diverses raisons. La prévention est tout d'abord intéressante car l'entraînement des muscles respiratoires pourrait retarder l'apparition de dysfonctions respiratoires, ou de complications. D'autre part, comme vu précédemment, on peut retrouver des dysfonctions pulmonaires à des stades pré-cliniques (ou avant que le patient ne s'en plaigne).

Les *Critères McDonald de 2017* vont aussi dans le sens de la prévention, en admettant désormais le diagnostic après la première poussée (syndrome clinique isolé) [33]. Le diagnostic est donc plus précoce et permet aux patients d'être pris en charge plus rapidement et ainsi de limiter les déficiences.

Des études évaluant l'impact de l'exercice physique dans la sclérose en plaques montrent les bénéfices importants que cela peut engendrer, tant au niveau physique que cognitif. [34] Cependant, les patients peuvent être souvent réticents à l'activité physique, que ce soit à cause de la fatigue ou par appréhension [35]. L'effort physique augmente souvent la perception de l'effort respiratoire. L'effort fatigue les muscles respiratoires, et les muscles respiratoires faibles limitent l'effort. Ceci entraîne donc un cercle vicieux de déconditionnement à l'effort.

L'entraînement des muscles respiratoires a fait l'objet de multiples revues portant sur différentes pathologies neuromusculaires, comme par exemple l'AVC, qui semblent conclure à l'efficacité de ce traitement [36]. Cependant, il persiste un manque de preuves dans la sclérose en plaques, ainsi qu'un manque de protocoles ou de données sur la meilleure efficacité d'un dispositif comparé à un autre.

**Cette revue va donc viser à évaluer la place de l'entraînement des muscles respiratoires chez les personnes atteintes de sclérose en plaques pour améliorer la fonction respiratoire et la qualité de vie comparé à un traitement standard kinésithérapique, un traitement placebo, ou aucun traitement.**

De nouvelles études étant sorties depuis la publication de la dernière revue sur le sujet, un nouvel état des lieux s'impose, afin de définir si un meilleur niveau de preuve peut être établi ou non.

### 2.1 Critères d'éligibilité des études

#### 2.1.1 Schéma d'étude

Cette revue va se limiter à la sélection et l'analyse d'essais cliniques randomisés, ce type d'étude présentant le plus haut niveau de preuves pour des recherches expérimentales thérapeutiques [37]. Il permet en effet une comparabilité initiale en opposant deux groupes issus d'un même échantillon, ce qui permet par la suite de mesurer leurs différences après l'intervention ciblée par la question thérapeutique, et d'en estimer les effets avec plus de sûreté.

#### 2.1.2 Population / pathologie

La population incluse sera des patient·e·s ayant été diagnostiqué·e·s d'une sclérose en plaques. Toutes les formes cliniques de la sclérose en plaques seront incluses, et quel qu'en soit le stade, le score à l'EDSS<sup>16</sup> ou la sévérité de la pathologie. Les formes pédiatriques de la sclérose en plaques seront cependant exclues, seules les personnes majeures seront représentées dans la revue.

#### 2.1.3 Intervention

Cette revue va s'intéresser aux effets du renforcement ciblé des muscles respiratoires.

Elle portera sur le renforcement expiratoire et/ou inspiratoire, et s'intéressera à différentes techniques précédemment décrites utilisant des dispositifs portables visant à renforcer les muscles respiratoires, quelles que soient les modalités du protocole. Toutes durées, intensités, fréquences ou encore lieux (en autonomie à la maison ou au sein d'un centre de rééducation) seront inclus.

Les études évaluant l'efficacité de la pression expiratoire positive avec appareil, de l'entraînement à l'aide d'un « Threshold Inspiratory Muscle Trainer (IMT) », ou d'autres dispositifs d'entraînement respiratoire seront incluses, que ce soient donc des appareils à seuil de pression ou des appareils résistifs simples.

Les articles étudiant l'effet de l'activité physique, ou bien d'exercices de respiration profonde sans appareils ne seront pas inclus. Ce type de rééducation pourrait pourtant induire un renforcement des muscles respiratoires, mais les principes généraux utilisés pour le renforcement des muscles striés, à savoir un renforcement analytique et une charge augmentée (*specificity and overload*) ne sont pas appliqués.[38] Les muscles respiratoires ne sont en effet pas ciblés, et aucune résistance ne serait appliquée.

---

<sup>16</sup>« Expanded Disability Status Scale », échelle spécifique à la sclérose en plaques évaluant le niveau de handicap

### 2.1.4 Comparateur

Les interventions contrôlées pourront comprendre une rééducation kinésithérapique classique, un entraînement physique ou fonctionnel, des exercices de respiration (sans appareil), ou aucune réhabilitation.

Il pourra également être utilisé des appareils ayant un statut placebo comme le *near-zero pressure*, dispositif similaire aux autres mais avec une pression négligeable lorsque l'on souffle ou l'on inspire.

### 2.1.5 Critères de jugement

Les critères de jugement pourront être les suivants :

#### Force des muscles respiratoires :

- Force des muscles inspireurs : **Pression inspiratoire maximale (PIM)** (*maximal inspiratory pressure (MIP)*)
- Force des muscles expirateurs : **Pression expiratoire maximale (PEM)** (*maximal expiratory pressure (MEP)*)

Ces deux données sont obtenues à partir du volume résiduel (VR) pour la PIM et depuis la capacité pulmonaire totale (CPT) pour la PEM, selon la méthode de **Black and Hyatt** [39]. Les mesures sont effectuées en position assise et avec un pince-nez.

#### Fonction pulmonaire :

- **Capacité vitale forcée (CVF)** : mesurée avec la spirométrie forcée, elle consiste en une inspiration maximale et une expiration maximale la plus rapide.
- VEMS (Volume expiratoire maximal en une seconde) (*Forced expiratory volume at one second (FEV1)*)
- Ventilation volontaire maximale (*Maximal voluntary ventilation*)
- DEM (débit expiratoire maximal à 25, 50 ou 75% de la capacité vitale forcée) (*midexpiratory flow rate/FEF25-75% forced expiratory flow*)
- VEMS/CVF (*FEV1/FVC*) : représente le Coefficient de Tiffeneau utilisé entre autres pour détecter un syndrome obstructif

#### Dyspnée :

**L'échelle de Borg** : On retrouve l'échelle modifiée, plus commune, allant de 0 (rien ressenti) à 10 points (très très dur) et l'échelle originale allant de 6 à 18 points.

#### Toux :

Evaluation de la force de toux volontaire grâce à la DEP à la toux (*voluntary peak cough flow*).

#### Oxygénation :

Oxymétrie des gaz du sang artériel : saturation en oxygène.

#### Impacts fonctionnels :

- Test des 6 minutes (*the 6-Minute Walk (6MW) distance*)
- La vitesse de marche : *Gait velocity (GV)*
- Transfert assis-debout : *The Sit-to-Stand Test (SST)*

- La montée d'escaliers : *The Functional Stair Test (FST) / timed stair climb*
- Equilibre : *Balance test (BAL)*
- Force de préhension : mesurée avec un dynamomètre
- The Physical Activity Disability Scale
- Indépendance fonctionnelle des activités quotidiennes : Barthel index

### Qualité de vie et impacts physico-mentaux

Qualité de vie liée à la santé :

- Les échelles **SF-36** (36-item short-form health survey) ou **SF-12** (version abrégée de la SF-36) permettent de l'évaluer sur les quatre dernières semaines.
- L' **EuroQoL (EQ) 5D VAS** [40] : échelle visuelle analogique de 0 à 100 sur la santé perçue le jour même, avec 0 la pire santé que l'on puisse imaginer et 100 la meilleure santé que l'on puisse imaginer.

La fatigue : tout comme la douleur, c'est un symptôme subjectif. Il fait partie des symptômes les plus fréquents et invalidants pour ces patients. La fatigue se définit comme une perte subjective d'énergie physique et/ou mentale gênant les activités quotidiennes. La **fatigue Severity Scale (FSS)** et la **Modified Fatigue Impact Scale (MFIS)** sont les échelles les plus communes permettant d'objectiver cet handicap.

- La FSS est un auto-questionnaire de 9 questions graduées de 1 (fort désaccord) à 7 (très d'accord), le score minimal est donc de 9 et le score maximal est de 63.
- La MFIS est un auto-questionnaire de 21 questions graduées de 1 à 4, se basant sur les quatre dernières semaines.

La douleur physique : échelle visuelle analogique (EVA)

Auto-efficacité : Multiple Sclerosis Self-Efficacy (MSSE) Scale

### Autres :

Polysomnographie : peut révéler une activité phasique du diaphragme

Sniff test : comme son nom l'indique, consiste en une inspiration rapide et forte, utilisée souvent pour attester d'une potentielle paralysie ou parésie diaphragmatique.

## 2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion de la revue

Aucune restriction de publication ne sera appliquée à la revue, afin de ne pas exclure d'articles potentiellement intéressants pour des raisons arbitraires.

Ainsi, ni la langue utilisée dans le texte entier de la revue, ni la date de publication ne feront l'objet d'une exclusion. Si une langue non comprise (autre que l'anglais ou le français) est incluse dans la revue, le logiciel traducteur DeepL<sup>17</sup> sera utilisé.

---

<sup>17</sup> [www.deepl.com](http://www.deepl.com)

D'autre part, seront exclus :

- Les articles ne s'intéressant pas uniquement à une population atteinte de sclérose en plaque
- Tout article n'ayant pas opté pour l'utilisation d'un dispositif portable pour entraînement respiratoire
- Les articles ayant un groupe contrôle aux données initiales non-similaires au groupe interventionnel

## 2.3 Méthodologie de recherche des études

### 2.3.1.1 Sources documentaires :

Les bases de données électroniques investiguées seront PubMed, Cochrane, PEDro, Science Direct et Web of Science.

Des registres d'études seront également investigués.

Une recherche dans les références des revues sur le sujet et des articles sélectionnés sera aussi effectuée.

### 2.3.1.2 Mots-clés :

Mots-clés utilisés avec leur traduction en français correspondante :

Multiple sclerosis	Sclérose en plaque
MS	SEP
Respiratory muscle training	Entraînement des muscles respiratoires
Inspiratory muscle training	Entraînement des muscles inspiratoires
Expiratory muscle training	Entraînement des muscle expiratoires
Breathing exercises	Exercices respiratoires

### 2.3.1.3 Equation de recherche :

Les équations de recherche sont adaptées à chaque base de données utilisées afin d'optimiser la pertinence et l'efficacité de la recherche, car elles peuvent avoir un mode de fonctionnement différent.

**PubMed, Web of science, Science Direct, Cochrane :**

*((multiple sclerosis) OR (ms)) AND ((respiratory muscle training) OR (expiratory muscle training)) OR (inspiratory muscle training) OR (breathing exercises)*

**PEDro :** Cette base de données ne permet pas l'association de plusieurs opérateurs booléens, ainsi sont additionnées plusieurs recherches :

*"multiple sclerosis" AND "respiratory muscle training"*

*"multiple sclerosis" AND "inspiratory muscle training"*

*"multiple sclerosis" AND "breathing exercises"*

*"multiple sclerosis" AND "respiratory training"*

L'équation de recherche emploie seulement les parties Population et Intervention de la *méthode PICO* utilisée pour formuler la question de recherche. En effet, il est préférable d'avoir une recherche plus large et ne pas rater d'études pouvant intéresser la revue, que d'avoir une question trop précise, bien que permettant d'effectuer un tri moins conséquent.

## 2.4 Méthode d'extraction et d'analyse des données

Le **logiciel Covidence**<sup>18</sup> permettra d'effectuer le tri des doublons et la sélection des articles. Les références de chaque base de données y seront importées, puis un premier tri sera effectué en lisant le titre et le résumé. Enfin, les textes entiers des études possédant les critères d'éligibilités seront recherchés.

La qualité méthodologique des études finalement sélectionnées sera analysée grâce à **l'échelle PEDro**. [41]

Les résultats intéressant la revue seront ensuite relevés, et les tailles d'effet seront calculées si les études ne les fournissent pas. Celles-ci seront émises à travers des intervalles de confiance à 95%. Cela sera calculé à l'aide d'un **tableau Excel**.

Le **logiciel RevMan 5** sera utilisé pour produire un diagramme en forêt afin d'illustrer les résultats des calculs d'estimation d'effet pour chaque critère de jugement. Des moyennes standardisées avec leur intervalles de confiance à 95% seront obtenues. Une moyenne générale sera donnée et représentera l'effet moyen.

Une analyse en sous-groupes en fonction de l'EDSS et du type d'intervention sera effectuée si le nombre d'études le permet, afin de voir si une éventuelle hétérogénéité est seulement statistique ou bien également clinique (due à une population ou une intervention hétérogène).

La gradation des recommandations sera effectuée avec le **système GRADE** (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).

La différence minimale cliniquement pertinente (MCID<sup>19</sup>) sera recherchée dans la littérature afin de la comparer aux différences obtenues dans les résultats de cette revue et déterminer la portée de l'estimation de l'effet.

Enfin, le risque de biais de cette revue sera évalué à l'aide de la grille **AMSTAR-2**.

*Les études seront désignées (en gras et italique) seulement par le nom du/de la principal-e auteur-e de l'étude, par soucis de lisibilité.*

---

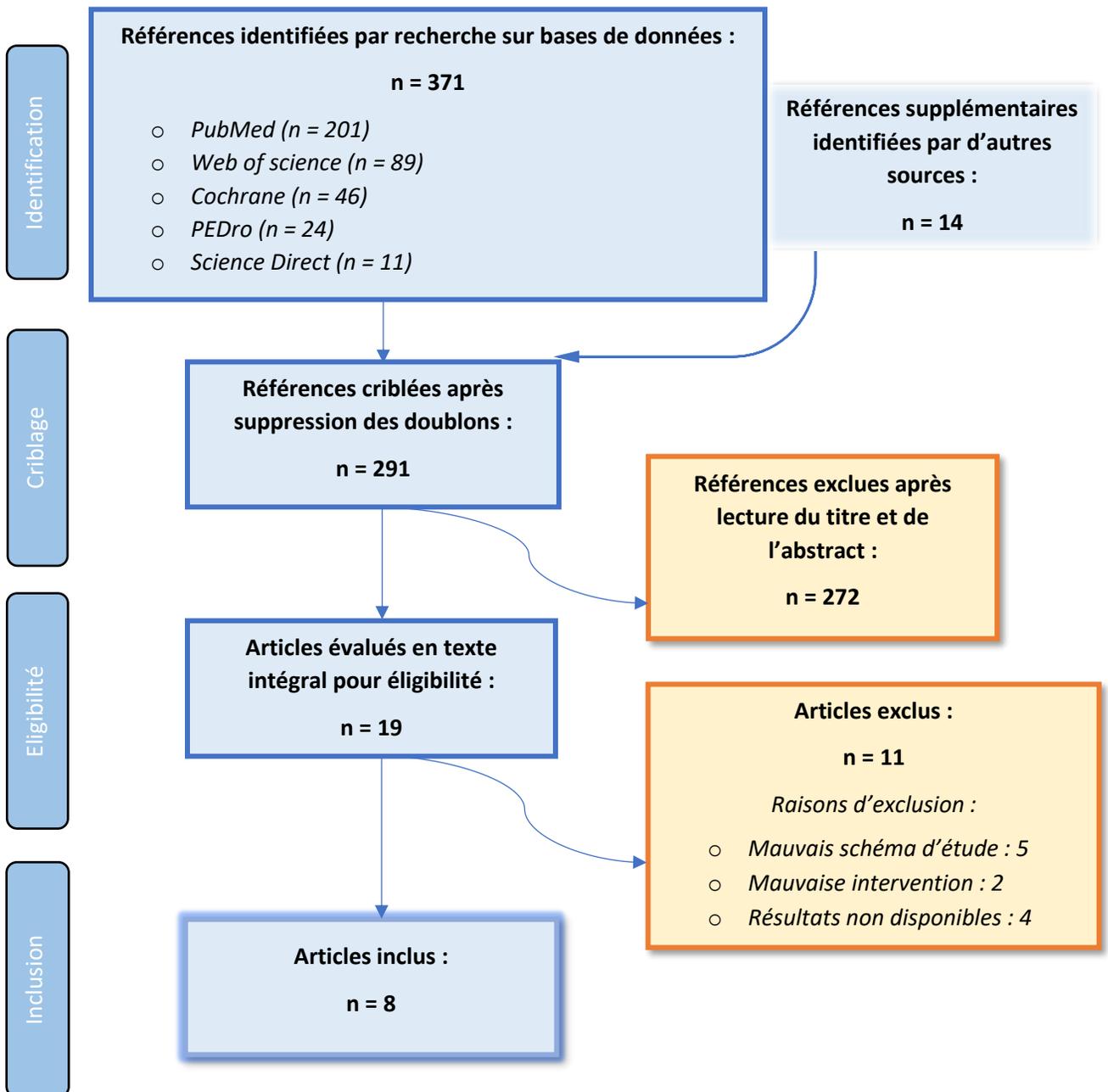
<sup>18</sup> [www.covidence.org](http://www.covidence.org)

<sup>19</sup> Minimal Clinically Important Difference

### 3.1 Description des études

#### 3.1.1 Processus de sélection des études

*Diagramme de flux PRISMA [42] :*



Les dernières recherches sur les bases de données ont été effectuées en **mars 2022** selon la méthode présentée précédemment.

**385 références** ont été **identifiées** en ajoutant des références relevées dans les registres *ICTRP* (International Clinical Trials Registry Platform), *CENTRAL* (Cochrane Central Register of Controlled Trials), et *ClinicalTrials.gov*. Des références ont aussi été recherchées dans des revues sur le sujet et dans les articles sélectionnés.

**94 doublons** ont été supprimés à l'aide du logiciel **Covidence**. Le criblage s'est ensuite déroulé en pré-sélectionnant les articles tout d'abord par leur titre afin d'éliminer les articles hors-sujets, puis en lisant plus attentivement le résumé afin d'en relever ceux éligibles.

**272 articles** ont ainsi été **exclus**, avec comme raisons d'exclusions un hors-sujet (ex : expérimentation sur animaux...) ; une mauvaise population (ex : sujets sains, pathologie neurologique autre) ; une mauvaise intervention (ex : exercices physiques non ciblés sur les muscles respiratoires, utilisation d'outils non-admis) ; un mauvais schéma d'étude (ex : étude descriptive, série de cas, étude cas-contrôle).

**19 articles** ont été évalués en **texte intégral** et **11** ont été **exclus**. Le tableau suivant recense les raisons d'exclusions de ces articles.

Finalement, **8 articles** ont été **inclus** dans cette revue.

### 3.1.2 Etudes exclues

*Tableau exposant les études exclues et leurs raisons d'exclusion*

Nom de l'étude	Raison de l'exclusion
Chiara 2006 [43]	Essai non randomisé (sujets du groupe contrôle sains)
Chiara 2007 [44]	Idem
Donzé 2018	Pas de résultats disponibles, pas de réponse de la part des responsables de l'étude
Huang 2020 [45]	Essai non randomisé (étude intragroupe avant/après sans groupe contrôle)
Kezele 2019 [46]	Mauvaise intervention (exercices respiratoires sans appareil)
Mutluay 2007 [47]	Mauvaise intervention (exercices respiratoires sans appareil)
Olgıati 1989	Texte entier introuvable
Pfalzer 2011 [48]	Même échantillon que <i>Fry 2007</i> (inclus), groupes contrôles quasi-identiques
Sapienza 2006 [49]	Mauvais schéma d'étude (étude descriptive)
Srp 2021 [50]	Essai non randomisé (sujets du groupe contrôle sains)
Westerdahl 2014	Texte entier introuvable

### 3.1.3 Caractéristiques des études incluses

Huit études ont finalement été incluses avec un total de 285 sujets randomisés et 261 analysés.

Quatre études s'intéressent au renforcement des muscles expiratoires (*Gosselink, Westerdahl, Silverman, Smeltzer*), trois études au renforcement des muscles inspiratoires (*Klefbeck, Fry, Martin-Sanchez*), et une étude adopte une résistance à la fois à l'inspiration et à l'expiration (*Ray*).

Le tableau suivant recense les principales informations des études incluses. Les études sont classées par type de renforcement (expiratoire, inspiratoire, combiné) et par année de publication. Les caractéristiques détaillées de chaque étude sont présentes en ANNEXE 2.

*Tableau des principales caractéristiques des études incluses :*

Etude et référence	Renforcement	Participant.e.s		Intervention		Groupe contrôle	Critères de jugement étudiés
		Taille de l'échantillon (I/C)	Sévérité	Durée	Modalités		
<b>Smeltzer 1996</b> [51]	Expiratoire	Randomisés : 20 Analysés : 15 (10/5)	Sujets avec %pred PEM entre 45 et 60%	3 mois	Au domicile  3x15 répétitions, 2x/j 7j/semaine	Appareil placebo	PEM, PIM
<b>Gosselink 2000</b> [52]	Expiratoire	Randomisés : 21 Analysés: 18 (9/9)	Atteinte sévère (sujets grabataires ou en fauteuil roulant)	3 mois	3x15 répétitions, 2x/j  Résistance : 60% PEM	Exercices respiratoires (non supervisés, sans feedback) d'inspiration maximale faisant partie de la rééducation habituelle	PEM, PIM CVF
<b>Westerdahl 2016</b> [53]	Expiratoire	Randomisés : 52 Analysés : 48 (23/25)	Atteinte légère à modérée	2 mois	Au domicile  3x10 répétitions, 2x/j	Pas d'exercices respiratoires, soins habituels	PEM, PIM CVF Dyspnée Qualité de vie
<b>Silverman 2017</b> [54]	Expiratoire	Randomisés : 42 Analysés : 36 (20/16)	EDSS : <i>Moyenne (écart-type), étendue</i> : I : 5.5 (±1.5), 2.5-8.0 C : 5.48 (±1.7), 2.0-8.5 Patients ayant des difficultés à déglutir	5 semaines	5x5 répétitions, 5j/sem  75% PEM	Appareil à seuil de pression placebo (2-5 cmH2O)	PEM

<b>Klefbeck 2003</b> [55]	Inspiratoire	Randomisés : 16 Analysés : 15	Atteinte sévère (sujets en fauteuils voire grabataire) SEP progressive avec EDSS entre 6.5 et 9.5	10 semaines	Au domicile 3x10 rép. 2x tous les 2j	Exercices de respiration profonde faisant partie de la rééducation habituelle	PEM, PIM Dyspnée Fatigue
<b>Fry 2007</b> [56]	Inspiratoire	Randomisés : 46 Analysés : 41 : (20/21)	Atteinte légère à modérée : EDSS : I : 3.96 (1.80) , (2.00 – 6.50) C : 3.36 (1.47), (2.00 – 6.50)	10 semaines	Au domicile 3x15/j  Resistance : 30%MIP augmenté chaque semaine	Pas d'exercices respiratoires, soins habituels. Convoqués à 4-8-10 semaines pour noter éventuelles complications	PEM, PIM CVF Fatigue
<b>Martin - Sanchez 2020</b> [57]	Inspiratoire	Analysés : 67 : (36/31)	Modérée	12 semaines	15x1min  20% PIM puis 30%	Exercices respiratoires avec mouvements des membres supérieurs	PEM, PIM CVF dyspnée Qualité de vie SF-12
<b>Ray 2013</b> [58]	Inspiratoire et expiratoire	Analysés : 21 : (11/10)	Légère à modérée	5 semaines	10sec/30sec 30min/j 3j/semaine  De 25% (sem1) à 50% (sem5) PIM et PEM	Pas d'entraînement	PEM, PIM CVF Fatigue (MFIS) Qualité de vie (SF-36)

I= groupe interventionnel ; C= groupe contrôle ; FSS = Fatigue severity scale (échelle de sévérité de la fatigue) ; VC = volume courant ; MVV = maximal voluntary ventilation ; FEV1 = VEMS = Volume expiratoire maximal en une seconde ; FEV1/FVC = Coefficient de Tiffeneau ; FEF25-75% = débit expiratoire maximal à 25-75% de la capacité vitale forcée ; 6MWT = 6 minutes Walk Test

## 3.2 Risques de biais des études incluses

L'évaluation des études a été effectuée à l'aide de l'échelle **PE德罗** qui évalue la validité interne (items 2 à 9), la pertinence clinique (items 10 et 11), et la validité externe (item 1). Le score est noté sur 10 points en ne prenant pas en compte l'item 1. Une étude révélant un score supérieur à 6 est considérée comme ayant un haut niveau de preuve, tandis qu'un score inférieur à 4 soulignera un faible niveau méthodologique. Un score allant de 4 à 6 illustre un niveau modéré de preuve. La grille d'évaluation vierge est présente en ANNEXE 3.

Les justifications pour chaque attribution de point de chaque article sont présentes en ANNEXE 2, dans la partie correspondant à l'article en question.

Tableau de synthèse des résultats à l'échelle PEDro :

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total
<b>Smeltzer 1996</b>	O	O	N	O	O	N	N	N	N	O	N	4/10
<b>Gosselink 2000</b>	N	O	N	O	N	N	N	O	N	O	N	4/10
<b>Westerdahl 2015</b>	O	O	O	O	N	O	O	O	N	O	O	8/10
<b>Silverman 2017</b>	O	O	N	O	O	N	O	O	N	O	N	6/10
<b>Klefbeck 2003</b>	O	O	O	O	N	N	N	O	N	O	N	5/10
<b>Fry 2007</b>	O	N	N	O	N	N	O	O	N	O	N	4/10
<b>Ray 2013</b>	O	N	N	O	N	N	N	O	O	O	O	5/10
<b>Martin-Sanchez 2020</b>	O	N	O	O	O	N	N	O	O	O	N	6/10

O = Oui = 1 point ; N = Non = 0 point

Le score moyen s'élève à **5,25/10**.

### 3.2.1 Biais de sélection

→ Items 2, 3, 4 de PEDro

Les études **Fry**, **Ray**, et **Martin-Sanchez** n'ont pas respecté une méthode de randomisation acceptable (ex : assignation à un groupe par date d'entrée dans l'étude) et sont donc considérées comme *quasi-randomisées*. Les critères d'inclusion des études dans la revue mentionnaient le choix d'essais cliniques randomisés (ECR) uniquement, mais ces études ont tout de même été incluses, car comportant des intérêts divers et étant similaires au format des ECR, bien que cela abaisse le niveau de preuve.

L'assignation secrète n'a pas été faite ou précisée pour une majorité d'études.

Il n'a été retrouvé aucune différence statistique entre les groupes. La similitude des groupes avant intervention est en effet primordiale pour pouvoir comparer les changements après intervention et estimer son impact.

Des biais de sélection sont donc présents de manière *modérée* dans cette revue.

*Réalisation d'une moyenne ciblée sur les items correspondants pour l'emploi du terme adapté entre « élevé », « modéré » ou « faible », en suivant la même notation que l'échelle PEDro.*

### 3.2.2 Biais de détection/de mesure/d'évaluation

→ Items 5, 6, 7 de l'échelle PEDro

La plupart des études n'ont pas pu mettre en aveugle leur participant·e·s, leur groupe contrôle n'effectuant aucune intervention et ne changeant aucune habitude de rééducation. Iels pouvaient ainsi déceler leur appartenance au groupe contrôle et potentiellement apporter un biais dû au fait qu'ils ne se sentent pas pris en charge. De plus, l'*effet Hawthorne*, désignant un effet bénéfique apporté par l'inclusion dans une étude, serait donc seulement présent dans le groupe interventionnel.

Certaines études ont cependant élaboré des appareils placebo avec une résistance négligeable afin de mettre en aveugle leur participant·e·s et avoir la même interaction avec eux. C'est le cas pour **Silverman** et **Smeltzer**, pour qui leur item correspondant sur l'échelle PEDro a été validé, bien que l'on puisse émettre une réserve quant à la détection de l'appareil placebo étant donnée la résistance négligeable lors de l'inspiration ou l'expiration. L'étude **Martin-Sanchez** a par ailleurs mis en place un protocole d'entraînement des muscles respiratoires avec mouvements des membres supérieurs pour le groupe contrôle, non réalisé en rééducation habituelle. Les participant·e·s n'ont donc pas pu distinguer quelle intervention était le contrôle.

En ce qui concerne la mise en aveugle des thérapeutes, étant donné que presque toutes les interventions se sont déroulées en auto-rééducation et « à la maison », on peut interpréter cela comme si les participant·e·s étaient leur propre « thérapeute ». Cependant, l'explication et les consignes sont données par l'investigateur·rice, et aucun article ne précise leur insu. Toutefois, l'étude de **Westerdahl** a utilisé l'emploi de lettres pour donner les consignes des interventions, et aucun autre contact ne s'est fait pendant la durée de l'étude, cela a alors été estimé comme pouvant éviter ce biais.

Les articles de **Westerdahl**, **Silverman**, et **Fry** précisent que leur évaluateur·rice est en aveugle pour l'évaluation des critères de jugement principaux (PEM, PIM, spirométrie). Pour l'évaluation de la dyspnée, la qualité de vie et la fatigue, des auto-questionnaires ont été utilisés, les participant·e·s sont alors leur propre évaluateur·rice et l'attribution du point dépend donc de la mise en aveugle des participants.

Cette revue présente un *haut risque* pour ces types de biais.

### 3.2.3 Biais d'attrition/de suivi

→ *Items 8, 9 de l'échelle PEDro*

Les mesures ont été obtenues pour plus de 85% des sujets initialement répartis dans les groupes sauf pour l'étude de **Smeltzer** qui en a eu seulement 75%.

Aucun article de cette revue n'a mentionné une analyse en intention de traiter, c'est-à-dire la prise en compte de toutes personnes randomisées au début de l'étude dans les résultats. Cela aurait pu être effectué en remplaçant les données manquantes à l'aide de méthodes statistiques. Cela permet d'éviter des biais dus à la non prise en compte des perdus de vue et ainsi obtenir des résultats plus élevés que la réalité, étant donné que l'étude ne reflète pas la non-compliance, ou encore les éventuels effets indésirables entraînant l'arrêt de l'étude. Les études **Ray** et **Martin-Sanchez** n'ont cependant pas eu de sujet perdu de vue ce qui valide l'item 9.

Un *haut risque* de biais est donc présent dans cette catégorie.

### 3.2.4 Quantité d'informations statistiques

→ *Items 10, 11 de l'échelle PEDro*

Afin de pouvoir interpréter les résultats, il faut une quantité d'informations statistiques suffisante.

Les études de cette revue ont toutes présenté leurs résultats de comparaison statistique intergroupe pour au moins un des critères de jugement essentiels. Cependant, seules deux études ont exposé l'estimation de la taille de l'effet et l'estimation de sa variabilité (**Westerdahl** et **Ray**).

Ce type de biais a un risque *modéré* d'affecter la revue.

### 3.2.5 Autres types de biais

La validité externe (*item 1*), qui traduit la pertinence de l'article, a été respectée pour toutes les études sauf **Gosselink**, qui ne précise pas bien ses critères d'inclusion et d'exclusion.

Le biais de rapport sélectif des résultats peut également se poser. Il consiste à n'exposer que les résultats les plus marquants, et ne pas mentionner du tout d'autres mesures pourtant faites.

Cinq études sur huit déclarent explicitement n'avoir aucun conflit d'intérêt.

### 3.3 Effets de l'intervention sur les critères de jugement

Afin d'éviter des *biais de spin* consistant en l'interprétation des résultats en la faveur de l'hypothèse, présents souvent en conclusion des études, les résultats sont directement analysés avec les données chiffrées présentes dans l'étude.

Tout d'abord est étudiée la *p value* ou *valeur de p*, donnée par les études, permettant de connaître la probabilité que les résultats obtenus ne sont pas le fruit du hasard, dû à une fluctuation d'échantillonnage. Il est admis que cette valeur a une signification statistique si elle est inférieure à *0,05*, donc moins de 5% de chance que ce soit le hasard.

Cependant, ce n'est pas suffisant pour avoir une représentation de l'effet de l'intervention dans la population cible. Pour cela il convient de calculer *l'estimation de l'effet* (ou *taille de l'effet*, ou *grandeur de l'effet*) grâce à la différence que les deux groupes obtiennent sur un critère de jugement après l'intervention, et son intervalle de confiance. Ainsi, il est nécessaire de mesurer la *différence intergroupe des moyennes post-intervention*. Ces moyennes peuvent être des simples moyennes post-intervention de chaque groupe ou bien les moyennes des variations intragroupes (avant-après intervention) que l'on peut aussi nommer *change score* (ou encore *moyenne de gain*). Cette deuxième option permet de prendre en compte d'éventuelles disparités entre les groupes (bien que garantis statistiquement similaires au début de l'étude). *L'intervalle de confiance à 95%*<sup>20</sup> est calculé grâce aux *moyennes* et *écart-types* post-intervention ainsi qu'à la *taille de l'échantillon* de chaque groupe. L'effet est statistiquement significatif si l'intervalle ne comprend pas de valeur nulle.

Les *critères de jugement principaux* sont la force des muscles respiratoires, mesurée avec la **pression inspiratoire maximale** (PIM) et la **pression expiratoire maximale** (PEM). Pour mesurer ces critères de jugement, un manomètre spécial à embout buccal (Micro Mouth Respiratory Pressure Meter<sup>21</sup>) est utilisé.

Les *critères de jugement secondaires* retenus sont la **Capacité Vitale Forcée** (spirométrie forcée), la **dyspnée**, la **fatigue**, et la **qualité de vie** (auto-questionnaires).

Les résultats présentés dans les tableaux suivants ont été rapportés avec toutes les unités utilisées par les articles car cela a été jugé intéressant de pouvoir observer les différentes valeurs. Cependant, lors de la comparaison inter-échantillon (méta-analyse, diagramme en forêt), évidemment une seule donnée par article a été utilisée (préférentiellement les moyennes de gain car jugées plus justes) afin que l'effet moyen calculé comprenne des tailles d'effet bien indépendantes et non plusieurs tailles d'effet par échantillon, faussant complètement le calcul. Cet effet moyen a pu être calculé pour les critères de jugements principaux (PEM et PIM) et la capacité vitale forcée mais pas pour les autres car trop peu d'études.

---

<sup>20</sup> Pourcentage de chance que la valeur *réelle* soit entre cet intervalle, communément placé à 95%, parfois à 99%

<sup>21</sup> <https://www.healthandcare.co.uk/micro-medical-range/micromedical-microrpm-01respiratory-pressure-meter-.html>

### 3.3.1 Pression expiratoire maximale

Les **huit études** incluses dans cette revue ont évalué l'influence du renforcement des muscles respiratoires sur la pression expiratoire maximale. Le tableau ci-dessous recense les données de chaque étude.

Tableau de synthèse des résultats concernant la PEM :

Etude	Unité	Taille de l'échantillon (I/C)	Groupe intervention		Groupe contrôle		p value	Taille de l'effet		
			Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type		Différence intergroupe	Intervalle de confiance à 95% (arrondi à l'unité)	
									low	high
<i>Smeltzer</i>	cmH2O, Δ	10/5	19.4	9.9	-1.2	11.1	<b>P=0.003</b>	<b>-20.6</b>	<b>-33</b>	<b>-8</b>
<i>Gosselink</i>	Δ%	9/9	30	46	-4	26	P=0.07	-34	-71	3
<i>Westerdahl</i>	cmH2O	23/25	98	28	100	23	P=0.52	2	-13	17
	%initial		105	15	102	17		-3	-12	6
	%pred		104	27	107	26		3	-12	18
<i>Silverman</i>	cmH2O	20/16	99.00	32.97	99.38	37.59	p = 0.946	0.38	-24	24
<i>Klefbeck</i>	cmH2O	7/8	Médiane : 63	Etendue : 44-80	Médiane : 51	Etendue : 18-147				
	%pred		Médiane : 49	Etendue : 39-58	Médiane : 68	Etendue : 47-79				
<i>Fry</i>	cmH2O	20/21	73.2	22.7	85.8	46.2	P=0.291	12.6	-9	34
	%pred		49.2	16.6	50.1	21.1	P=0.355	0.9	-11	13
<i>Martin - Sanchez</i>	cmH2O	36/31	62.26	28.44	59.16	30.51	P=0.222	-3.1	-17	11
	cmH2O, Δ		16.34	15.23	12.51	9.59		-3.83	-10	3
<i>Ray</i>	cmH2O	11/10	117	30	85	26	<b>0.002</b>	<b>-32</b>	<b>-58</b>	<b>-6</b>
	cmH2O, Δ		23	13.2	-3.9	14		<b>-26.9</b>	<b>-39</b>	<b>-14</b>
	Δ%		25.9	17.3	-3.8	17.4		<b>-29.7</b>	<b>-46</b>	<b>-14</b>

% initial= % de la valeur recueillie avant intervention ; %predicted = % normes en fonction du genre, taille, et âge ; Δ = différence entre les données pré et post intervention ; I/C = groupe interventionnel/groupe contrôle

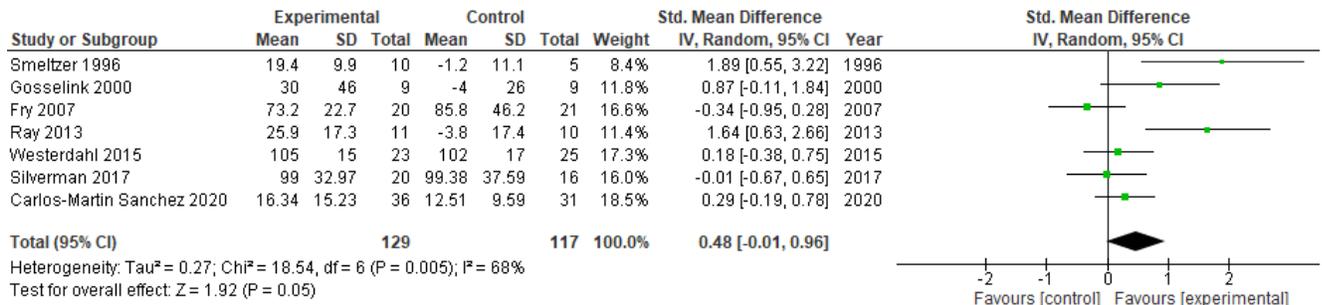
Ce tableau rassemble les résultats de chaque étude concernant la PEM, avec leurs différentes manières d'exposer les résultats, chacune étant intéressante à observer :

Les résultats ont été exposés en données « brutes », avec les moyennes et écarts-types post-intervention des deux groupes, exprimées en cmH2O. La plupart des études ont également donné les variations intra-groupe (avant/après intervention) de chaque groupe ce qui permet d'éviter des biais dus à d'éventuelles différences entre les données de point de départ. Cette variation a pu être donnée en cmH2O (Δ, cmH2O) en pourcentage des données initiales (%init) ou en pourcentage de la différence pré-post intervention (Δ%). Certaines études ont également donné le pourcentage prédictif (%pred), qui est une mesure intéressante nous permettant de comparer les résultats des participant·e·s avec des normes de sujets sains de mêmes caractéristiques et ainsi déceler une atteinte respiratoire fonctionnelle. Ici, nous pouvons voir que sur les trois études qui l'on calculé (*Fry*, *Klefbeck* et *Westerdahl*), seule celle de *Westerdahl* obtient des pourcentages dans les normes : c'est-à-dire au-dessus de 80% de la valeur prédite.

Nous pouvons constater que l'étude de **Smeltzer** et celle de **Ray** sont les seules à avoir une valeur de p inférieure à 0.05. Elles obtiennent des résultats significatifs en faveur de l'intervention avec des différences de moyennes et intervalles de confiance de **20.6 IC95 [8 ; 33]** et **26.9 IC95 [14 ; 39]** cmH2O, respectivement, en comparant les variations intragroupes en cmH2O.

Par ailleurs, l'estimation de l'effet et l'estimation de sa variabilité n'a pas pu être calculée pour l'étude de **Klefbeck** car ses données sont exprimées en médiane et étendue.

Graphique en forêt pour le critère de jugement : PEM



Une méta-analyse a été réalisée à l'aide du logiciel RevMan 5, afin de produire le *forest plot* et d'obtenir l'ampleur de l'effet. Les données sont rapportées à différentes unités alors une moyenne standardisée a été utilisée.

Nous pouvons voir efficacement grâce au graphique en forêt à droite l'hétérogénéité des études.

Nous pouvons voir que la taille d'effet générale n'est pas significative 0.48 [-0.01 ; 0.96] bien que tendant vers une meilleure efficacité dans le groupe interventionnel.

### 3.3.2 Pression inspiratoire maximale

**Sept études** ont évalué la pression inspiratoire maximale, toutes sauf celle de **Silverman**.

Les études **Ray** et **Martin-Sanchez** ont obtenu une estimation d'effet significative, avec une différence de moyenne d'amélioration de **20,81 IC95 [8 ; 21]** cmH2O et **12,37 IC95 [5 ; 20]** cmH2O respectivement. **Fry** et **Klefbeck** donnent une *p value* significative (p<0.001 et p<0.01, respectivement) avec une différence en faveur de l'intervention, mais l'estimation de l'effet n'est pas concluante pour **Fry** et n'a pas été calculée pour **Klefbeck** car les valeurs sont présentées en médianes et étendues.

**Tableau de synthèse des résultats concernant la PIM :**

Etude	Unité	Taille de l'échantillon (I/C)	Groupe intervention		Groupe contrôle		p value	Taille de l'effet		
			Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type		Différence inter-groupe	Intervalle de confiance à 95%	
									low	high
Gosselink	Δ%	9/9	39	41	11	36	P=0.06	-28	-67	11
Westerdahl	cmH2O	23/25	77	32	82	24		5	-11	21
	%initial		100	13	101	15	P=0.74	1	-7	9
	% pred		95	36	102	28		7	-12	26
Smeltzer	cmH2O, Δ	10/5	3.3	16.1	9.2	11.9		5.9	-12	24
Klefbeck	cmH2O	7/8	Médiane :67	Etendue : 55-110	Médiane :54	Etendue :10-126	P<0.01			
	%pred		92	67-137	51	14-119				
Fry	cmH2O	20/21	76.6	23.3	71.8	27	P<0.001	-4.8	-21	11
	%pred		94	30.3	77.9	25.5	P<0.001	-16.1	-34	2
Ray	cmH2O	11/10	94	33	58	21	P=0.005	-36	-62	-10
	%pred		119	39	78	30		-41	-73	-9
	cmH2O, Δ		23.91	16.1	3.1	10.6		-20.81	-33	-8
	Δ%		35.2	21.7	11.9	23		-23.3	-44	-3
M-Sanchez	cmH2O	36/31	62.26	28.44	60.54	27.73	P=0.002	-1.72	-12	15
	cmH2O, Δ		24.14	15.56	11.77	14.78		-12.37	-20	-5

% initial= % de la valeur recueillie avant intervention ; %predicted = % normes en fonction du genre, taille, et âge ; Δ = différence entre les données pré et post intervention ; I/C = groupe interventionnel/groupe contrôle

**Méta-analyse pour la PIM :**

Study or Subgroup	Experimental			Control			Weight	Std. Mean Difference IV, Random, 95% CI	Year
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total			
Smeltzer 1996	3.3	16.1	10	2.9	11.9	5	9.5%	0.03 [-1.05, 1.10]	1996
Gosselink 2000	39	41	9	11	36	9	11.3%	0.69 [-0.27, 1.65]	2000
Fry 2007	76.6	23.3	20	71.8	27	21	20.3%	0.19 [-0.43, 0.80]	2007
Ray 2013	35.2	21.7	11	11.9	23	10	12.0%	1.00 [0.08, 1.92]	2013
Westerdahl 2015	100	13	23	101	15	25	22.1%	-0.07 [-0.64, 0.50]	2015
Carlos-Martin Sanchez 2020	24.14	15.56	36	11.77	14.78	31	24.9%	0.80 [0.30, 1.30]	2020

Total (95% CI)

109

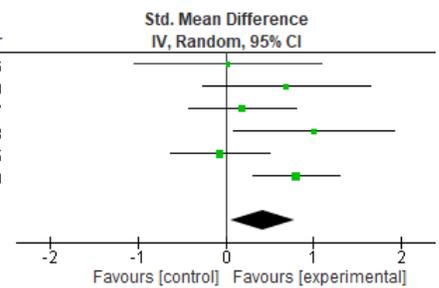
101

100.0%

0.42 [0.05, 0.79]

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.08; Chi<sup>2</sup> = 8.06, df = 5 (P = 0.15); I<sup>2</sup> = 38%

Test for overall effect: Z = 2.23 (P = 0.03)



Le diagramme permet de montrer le chevauchement des intervalles de confiance et leur grandeur. Ici, tous les intervalles se chevauchent, attestant d'une bonne homogénéité, mais leur étendue est grande, ce qui traduit l'imprécision des résultats.

L'effet moyen montre un résultat significatif avec 0.42 [0.05 ; 0.79] (ne croise pas le zéro).

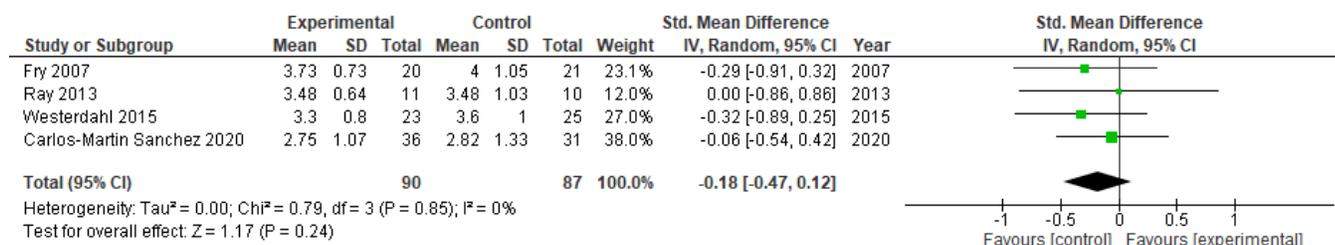
Nous pouvons également relever que le test d'hétérogénéité représenté par I<sup>2</sup> est égal à 38% ce qui représente bien une hétérogénéité faible.

### 3.3.3 Capacité vitale forcée

Etude	Taille échantillon (I/C)	Unité	Groupe intervention		Groupe contrôle		p value	Taille de l'effet		
			Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type		Différence intergroupe	Intervalle de confiance à 95%	
									low	high
Westerdahl	23/25	L	3.3	0.8	3.6	1.0		0.3	-0.2	0.8
		%init	101.8	6.6	97.0	7.6	<b>P&lt;0.025</b>	<b>-4.8</b>	<b>-9</b>	<b>-0.7</b>
Fry	20/21	L	3.73	0.73	4	1.05		0.27	-0.3	0.8
Ray	11/10	L	3.48	0.64	3.48	1.03		0	-0.8	0.8
		Δ, L	0.095	0.14	-0.141	0.23	<b>0.009</b>	<b>-0.236</b>	<b>-0.4</b>	<b>-0.06</b>
Martin-Sanchez	36/31	L	2.75	1.07	2.82	1.33		0.07	-0.5	0.7
		Δ, L	0.05	0.55	0	0.39	0.298	-0.05	-0.3	0.2

Sur quatre articles ayant étudié la capacité vitale forcée, deux obtiennent une estimation d'effet et de variabilité significative avec une différence de moyenne de **4,8% IC95 [0.7 ; 9]** par rapport aux données initiales pour **Westerdahl**, et une différence d'amélioration de **0.236 IC95 [0.06 ; 0.4] L** pour l'étude de **Ray**.

#### Méta-analyse CVF :



On retrouve une bonne homogénéité mais des résultats non-significatifs, montrant un effet moindre de l'intervention sur ce critère.

### 3.3.4 Dyspnée

La dyspnée a été évaluée par trois études, **Westerdahl**, **Klefbeck**, et **Martin-Sanchez**, à l'aide de l'échelle de Borg modifiée. **Klefbeck** a utilisé l'échelle originale allant de 6 à 18 points et n'exprime aucune différence significative dans ses résultats, tout comme **Westerdahl**, qui par ailleurs ne donne pas ses données précises pour ce critère. L'étude de **Martin-Sanchez** a cependant des résultats significatifs avec une différence de variation intra-groupe favorisant le groupe interventionnel de **0.69 IC95 [0.02 ; 1.36]**.

Tableaux des résultats de la dyspnée :

Etude	Unité	Groupe intervention		Groupe contrôle		p value	Taille de l'effet		
		Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type		Différence intergroupe	Intervalle de confiance à 95%	
								low	high
Martin-Sanchez	Score	2.91	2.06	3.48	2.04		0.57	-0.43	1.57
	$\Delta$	0.69	1.62	0	0.97	0.046	<b>-0.69</b>	<b>-1.36</b>	<b>-0.02</b>
Klefbeck	Score borg rpe	12 (médiane)	8-15 (étendue)	14 (médiane)	10-17 (étendue)				

### 3.3.5 Fatigue

La fatigue a été évaluée par trois études : **Klefbeck** et **Fry** ont utilisé la FSS. **Ray** a utilisé la MFIS. Pour cette dernière, en analysant le total (englobant l'aspect physique, cognitif et psycho-social) on trouve une différence significative entre les groupes après l'intervention, avec **13.59** points d'écart **IC95 [2.5 ; 24.6]**, et une p value **p=0.007**. Plus précisément, la fatigue physique et la fatigue cognitive ont été significativement améliorées avec respectivement p=0.016 et p=0.04 mais pas la fatigue psycho-sociale.

Tableau de synthèse des résultats concernant la fatigue :

Etude	Unité	Groupe intervention		Groupe contrôle		p value	Taille de l'effet		
		Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type		Différence intergroupe	Intervalle de confiance à 95%	
								low	high
Klefbeck	FSS	5.2 (médiane)	1.8-5.9 (étendue)	5.1 (médiane)	2-6.7 (étendue)				
Fry	FSS	5.2	1.2	5.3	1.3	0.961	0.1	-0.7	0.9
Ray	MFIS*	-12.09	16	1.5	4.9	<b>0.007</b>	<b>13.59</b>	<b>2.5</b>	<b>24.6</b>
	Physique*	-5.73	7.1	0.6	2.4	<b>0.016</b>	<b>6.33</b>	<b>1.4</b>	<b>11.3</b>
	Cognitive*	-5.91	7.2	0.3	3.1	<b>0.04</b>	<b>6.21</b>	<b>1.05</b>	<b>11.37</b>

\*variation des moyennes intra-groupe pré-post intervention ; FSS= Fatigue Severity scale ; MFIS=Modified Fatigue Impact Scale

### 3.3.6 Qualité de vie liée à la santé

La qualité de vie est analysée dans trois études.

Etude	Unité	Groupe intervention		Groupe contrôle		p value	Taille de l'effet		
		Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type		Différence intergroupe	Intervalle de confiance à 95%	
								low	high
Westerdahl	EQ-5D VAS					0.136			
Ray	SF-36	70.9	17.7	64	15.2		-6.9	-22	8
	Δ	3.64	8.1	-8.75	9.2	<b>0.008</b>	<b>-12.39</b>	<b>-20.3</b>	<b>-4.5</b>
Martin-Sanchez	SF-12 physical component	34.52	8.46	39.16	8.87		<b>4.64</b>	<b>0.4</b>	<b>8.9</b>
	Δ	1.76	2.21	1.62	6.88	0.297	-0.14	-2.56	2.28
	Mental component	48.9	9.06	49.22	9.84		0.32	-4.3	4.9
	Δ	0.34	1.37	2.61	8.87	0.478	2.27	-0.7	5.3

L'étude de **Ray** a utilisé l'échelle d'auto-évaluation *SF-36*, les résultats rapportés ici concernent la sous-catégorie « santé globale ». Il en ressort une différence de variation de **12.39 points IC95 [4.5 ; 20.3]** avec **p=0.008** favorisant le groupe interventionnel.

L'étude de **Martin-Sanchez** parvient cependant à une différence significative favorisant le groupe contrôle en ce qui concerne l'aspect physique de l'échelle *SF-12* avec **4.64 IC95 [0.4 ; 8.9]** points de différence.

Enfin, l'étude de **Westerdahl** utilisant une échelle analogique (*EuroQol 5D VAS*) n'obtient pas de résultats significatifs, avec comme seule information la valeur de p à 0.136.

## 4.1 Analyse des principaux résultats

### 4.1.1 Synthèse des résultats

Nous pouvons constater d'un point de vue global que la majorité des résultats ont des grandeurs d'effet non-significatives, donc présumer l'absence d'efficacité de l'intervention cible sur les différents critères de jugement.

Toutefois, les seuls résultats aux valeurs statistiquement significatives sont en faveur de l'intervention, à l'exception d'une sous-catégorie de qualité de vie.

Seules deux études sur huit obtiennent une différence significative favorisant le groupe interventionnel pour la PEM : **Ray** et **Smeltzer**. Elles ont toutes deux ciblé le renforcement des muscles expiratoires.

Concernant la PIM, quatre études sur sept ont trouvé une différence favorisant le groupe interventionnel avec une probabilité significative, et deux ont eu une estimation de l'effet significative (**Ray** et **Martin-Sanchez**). Ces deux études avaient des appareils à seuils de pression inspiratoires. Les autres études ont toutefois eu une tendance à l'amélioration, même pour les études ayant ciblé les muscles expirateurs.

De ces deux mesures, nous pouvons voir que les études mettant en évidence un impact de l'intervention sur la pression respiratoire maximale avaient une résistance ciblant le même sens de respiration que la pression améliorée. La mise en place d'une résistance semblerait donc augmenter plus efficacement la force des muscles concernés par le mouvement respiratoire travaillé.

Pour la CVF, les deux études aux résultats statistiquement significatifs sont en faveur de l'intervention (**Westerdahl** et **Ray**) et ont utilisé une résistance à l'expiration.

La dyspnée n'a pas été très impactée par l'intervention, une seule étude ayant eu une estimation d'effet significative mais peu élevée (0.69 points IC95 [0.02 ; 1.36], **Martin-Sanchez**).

Enfin, la fatigue et la qualité de vie n'ont montré une amélioration par l'intervention que pour une étude sur trois, chez **Ray**.

L'étude de **Martin-Sanchez** obtient cependant des données en désaccord concernant l'aspect physique de la qualité de vie. Bien qu'aucun autre résultat ne soit significatif pour cette étude dans la qualité de vie, on peut observer une tendance en faveur du groupe contrôle. Cela pourrait s'expliquer par le fait que cette étude soit la seule de la revue à avoir un groupe contrôle effectuant un protocole d'exercices respiratoires.

Dans l'observation globale des différents critères de jugements, on peut voir que presque tous sont validés par l'étude qui a combiné le renforcement inspiratoire et expiratoire (**Ray**). Bien que les raisons réelles de cette distinction soient difficiles à apprécier, on pourrait prendre en compte le fait que ce soit la seule étude à avoir utilisé un appareil à seuil de pression à la fois inspiratoire et expiratoire.

Il n'a pas été réalisé d'analyse en sous-groupe dû au faible nombre d'études.

L'effet est ainsi incertain pour la majorité des critères étudiés.

#### 4.1.2 Qualité des preuves

Comme l'énonce la HAS dans son état des lieux des systèmes de gradation : « La qualité des données scientifiques reflète notre confiance dans le fait qu'une estimation de l'effet est correcte ».

Afin d'évaluer les résultats de cette revue et leur fiabilité, le système GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) va être utilisé, ce système étant jugé le plus complet et le plus répandu. [59]

Il indique tout d'abord que le niveau de preuve dépend du *type d'essai clinique* inclus, et distingue les essais cliniques randomisés (qualité élevée) des essais observationnels (qualité faible). Cette revue n'a intégré que des essais contrôlés et randomisés, la qualité des preuves est alors initialement qualifiée de bonne, bien que certains essais se soient finalement avérés « quasi-randomisés » dû à leur méthode de randomisation invalide.

Cependant, plusieurs autres facteurs peuvent faire diminuer la confiance que l'on peut avoir dans les résultats, et sont étudiés ci-après.

##### 4.1.2.1 *Risque de biais des études :*

La confiance dans les preuves acquises dépend en premier lieu des potentiels biais méthodologiques que les études comportent, cela amenant à une divergence entre la réalité et les effets estimés.

Un score moyen à l'échelle PEDro a été réalisé avec les études concernées par les critères de jugement :

Critères de jugement	Nombre et types d'études	Score PEDro moyen
PEM	8 (5 ER, 3 EQR)	5.25
PIM	7 (4 ER, 3 EQR)	5.14
CVF	4 (1 ER, 3 EQR)	5.75
Dyspnée	3 (2 ER, 1 EQR)	6.3
Fatigue	3 (1 ER, 2 EQR)	4.6
Qualité de vie	3 (1 ER, 2 EQR)	6.3

ER=essais randomisés ; EQR=essais quasi-randomisés

Le score moyen est de qualité modérée pour tous les critères de jugement, restant entre 4 et 7 points.

Les biais principaux sont la non mise en aveugle, et l'absence d'analyse en intention de traiter.

Un autre risque possible serait un biais de notification, avec un rapport sélectif des résultats aux sein des études. Ce n'est pas un biais étudié dans cette revue.

##### 4.1.2.2 *Hétérogénéité des résultats/inconsistance :*

Le diagramme en forêt permet de déceler une *hétérogénéité statistique* en appréciant le chevauchement des intervalles de confiance. Moins les intervalles de confiances se chevauchent, plus l'hétérogénéité est grande. [60]

De plus, le logiciel *RevMan* a permis de calculer statistiquement l'hétérogénéité avec le *test I<sup>2</sup>* : s'il est inférieur à 40%, l'hétérogénéité est faible, 40 à 75% modéré et supérieur à 75% important.

La PEM a ainsi obtenu 68% ce qui est donc modéré, la PIM et la CVF ont un résultat faible (38% et 0%).

Les autres critères de jugement n'ont pas pu être soumis à une méta-analyse à cause d'un manque de données. Cependant on peut voir que pour ces trois derniers critères, les données ne tendent pas vers la même conclusion, certains tendant en faveur de l'intervention, certains plutôt vers le groupe contrôle. Ainsi une certaine hétérogénéité peut être mise en avant.

En effet, pour la dyspnée, deux études ne montrent pas d'effet, et une étude montre une amélioration. Pour la fatigue, deux études ne montrent pas de différences, mais tendent vers une amélioration en faveur de l'intervention, et une étude en montre une amélioration significative. Pour la qualité de vie, deux études se contredisent (**Ray** et **Martin-Sanchez**).

L'hétérogénéité peut donc être statistique mais aussi clinique avec de multiples raisons qui se regroupent à différents niveaux :

### **Population**

La population a pu entraîner une hétérogénéité entre les études. En effet, différents stades d'évolution de la SEP, une durée de maladie plus ou moins ancienne, différents scores moyens à l'EDSS, ou encore différents scores initiaux face aux critères de jugement ont pu créer des divergences dans les résultats.

On retrouve globalement la moitié des études avec des sujets ayant une atteinte sévère et l'autre moitié plutôt légère à modérée. De plus, certaines études comprenaient dans leurs critères d'inclusion un pourcentage prédictif de pression respiratoire maximale et ont ainsi sélectionné des patients ayant déjà des difficultés. On pourrait penser que plus les critères de jugement étaient bas au début des études, plus l'impact de l'intervention aurait été visible, en ayant une marge de progression plus grande. Cependant, des scores bas à la manométrie ou la spirométrie peuvent éventuellement venir d'une atteinte de la myéline des nerfs concernés par les muscles respiratoires par exemple, et par conséquent induire une plus grande difficulté d'amélioration. On peut voir que les deux études ayant la population la plus sévèrement atteinte en se fiant à l'EDSS (**Gosselink**, et **Klefbeck**) ne montrent pas d'effet significatif du traitement mais tendent tout de même en sa faveur. A l'opposé, les études aux populations moins impactées par la SEP (toujours par rapport à l'EDSS) obtiennent des données un peu plus concluantes. Cela dit, il est difficile de retenir cette raison comme étant celle qui explique une certaine hétérogénéité. Il est en effet plus complexe d'évaluer tous les facteurs inhérents à la population de cette revue, car la sclérose en plaques entraîne des symptômes tant inégaux qu'il serait impossible de tout prendre en compte, et faire des sous-analyses réellement pertinentes.

## Intervention

Les interventions ont également pu être une source d'hétérogénéité.

Tout d'abord, la nature des interventions n'était pas la même, avec des résistances à l'expiration, à l'inspiration ou encore aux deux.

La durée de l'intervention était variable, allant de 5 semaines à 3 mois.

De plus, les protocoles étaient multiples : certaines études avec une plus haute intensité visant la force et d'autres visant plutôt l'endurance. En effet, le traitement a varié dans le nombre de jours par semaine, le nombre de répétitions, ainsi que dans la force de résistance mise en place, pour les appareils à seuil de pression. Celle-ci était réglée en fonction de la PIM ou de la PEM et était monitorée ou non au cours de l'étude, de manière régulière mais non identique entre les articles.

D'autre part, l'intervention consistant en majorité à une auto-rééducation au domicile, une observance similaire pour tous les sujets de la revue semble difficile à admettre.

## Groupes contrôles

Les comparateurs de l'intervention ont varié :

**Silverman** et **Smeltzer** ont employé l'utilisation d'appareils placebo. La comparaison de **Martin-Sanchez** était un groupe effectuant des exercices respiratoires (respiration diaphragmatique associée à des mouvements des membres supérieurs). Les sujets des groupes contrôles des autres études n'ont pas changé leurs habitudes de rééducation, mais employaient toutefois pour certains des exercices de respiration dans leur routine.

## Critères de jugement

Les critères principaux ont utilisé une méthode de mesure identique, la manométrie à embout buccal, effectuée en position assise et avec un pince-nez. Il en est de même pour la CVF (spirométrie forcée) et la dyspnée (échelle de Borg).

Cependant, toutes les études rapportent le fait que les mesures des pressions respiratoires maximales et de la CVF sont dépendantes de la motivation, et de l'effort de l'individu, ainsi que de sa familiarité avec l'appareil. Cela peut dépendre également de la fatigue et afin de prévenir cela, la plupart des études ont précisé que la mesure a été faite au même moment de la journée afin d'avoir un taux de fatigue le plus similaire possible à chaque mesure.

Concernant la fatigue, deux échelles différentes ont été employées, la FSS et la MFIS. Bien qu'elles soient différentes, elles possèdent une très bonne corrélation ce qui impacte donc peu l'homogénéité.

La qualité de vie a cependant comporté trois échelles différentes, la SF-12, la SF-36 et la EQ-5D VAS. Les deux premières mentionnées ont tout de même une bonne corrélation étant donné que la SF-12 est simplement une version abrégée de la SF-36. La EQ-5D VAS est une échelle analogique et se distingue donc des deux autres, cela rendant la mesure de ce critère moins homogène.

#### 4.1.2.3 Caractère indirect des données scientifiques :

Ce caractère indirect peut exister de quatre manières : en ayant une population et une intervention différente de celle ciblée, un critère de jugement non intéressant en lui-même pour les patient-e-s, et une comparaison indirecte. [61]

Les deux premiers points ne comportent pas de caractère indirect car la population des études est bien celle de la population cible, tout comme l'intervention qui est similaire à celle applicable en réalité en ayant adopté pour la plupart des études des interventions « à la maison ».

Cependant, dans cette revue, un facteur apparaît comme défaillant. Il s'agit du choix des critères de jugements.

En effet, les pressions respiratoires maximales et la capacité vitale forcée ne sont pas des critères qui sont importants de manière directe pour les patient-e-s. Ils sont seulement pertinents par l'hypothèse que le changement de ces critères de substitution entraîne un changement dans un autre critère cible, important pour les patient-e-s. Ainsi, des associations ont été prouvées entre une faible PEM et une capacité fonctionnelle réduite et l'apparition plus fréquente de maladies graves [62], mais l'influence de l'entraînement des muscles respiratoires sur ces deux points ne sont pas directement étudiés, bien qu'ayant une influence beaucoup plus directe sur la vie des patient-e-s. De même, on peut supputer que l'augmentation de la pression respiratoire maximale et la capacité vitale forcée améliorent la toux mais celle-ci n'a pas été directement étudiée dans la revue.

En revanche, la fatigue et la qualité de vie représentent des critères importants aux yeux des malades et ne comportent donc pas de caractère indirect.

Les critères de jugement choisis dans la revue auraient donc dû être ceux primordiaux pour les patient-e-s. Cependant, le manque de données a contraint le choix de critères d'importance indirecte.

#### 4.1.2.4 Imprécision des données :

Un dernier facteur abaissant la qualité des preuves réside dans le fait que les études ne comportent que peu de participant-e-s. En effet, le nombre de sujets analysés par étude s'étend de 67 personnes pour **Martin-Sanchez** à 15 personnes pour **Smeltzer** et **Klefbeck**. Il est intéressant de regarder le nombre de sujets par critères de jugement :

Critère de jugement	Taille de l'échantillon
PEM	N = 261
PIM	N = 225
CVF	N = 177
Dyspnée	N = 130
Fatigue	N = 77
Qualité de vie	N = 136

D'autre part, plus l'intervalle de confiance à 95% est étroit, plus la précision des données est bonne. [63]

Tous les articles obtiennent des intervalles de confiance trop larges, et ne constituent donc pas une preuve intéressante. En effet, si l'effet réel se situe par exemple à l'extrémité inférieure des intervalles de confiance, aucun n'aurait un effet intéressant, la différence serait invisible cliniquement. Ainsi, la précision des données est qualifiée de faible pour tous les critères de jugement.

#### 4.1.2.5 Biais de notification :

Le principal biais de ce type est le *biais de publication*, qui désigne le fait que les études ayant des résultats positifs sont bien plus souvent publiées que celles qui ont des résultats nuls ou à l'encontre de l'hypothèse. On peut également penser au rapport sélectif des données au sein même des études.

Son risque n'est pas évalué dans cette revue du fait de l'absence de compétence et de sa complexité de mise en œuvre.

#### 4.1.2.6 Facteurs augmentant la qualité de preuve

Trois facteurs peuvent au contraire augmenter le niveau de preuve :

- La force de l'association
- Un gradient dose-réponse
- La présence de facteurs de confusion plausibles réduisant l'effet observé

Aucun de ces facteurs n'a été identifié dans cette revue qui n'a donc pas vu son niveau de preuve augmenter.

#### 4.1.2.7 Synthèse du système GRADE :

Les niveaux de gradation sont finalement partagés entre trois qualifications :

- Elevé : forte confiance dans le fait que le résultat observé représente le résultat réel
- Modéré : confiance modérée dans la plausibilité de vérité du résultat. Il est possible que l'effet réel soit très différent de l'effet observé
- Faible : confiance limitée dans le résultat estimé. L'effet réel peut être très différent de l'effet estimé

Le niveau de qualité des preuves est basé sur le plus bas niveau de chaque catégorie.

Tableau de synthèse du système GRADE :

Critère de jugement	Nombre d'études	Type d'études	Risque de biais	Relation indirecte de la preuve	Hétérogénéité des résultats	Imprécision des données	Niveau de preuve
PEM	8	ECR*	Modéré	Modérée	Modérée	Forte	Faible
PIM	7	ECR	Modéré	Modérée	Faible	Forte	Faible
CVF	4	ECR	Modéré	Modérée	Faible	Forte	Faible
Dyspnée	3	ECR	Modéré	Faible	Modérée	Forte	Faible
Fatigue	3	ECR	Modéré	Faible	Modérée	Forte	Faible
Qualité de vie	3	ECR	Modéré	Faible	Forte	Forte	Faible

\*Essai contrôlé randomisé ou quasi randomisé (la forme de ces études étant tout de même bonne)

Ainsi, malgré la qualité de preuve sur certains critères, cette revue ne parvient pas à un niveau de confiance suffisant.

## 4.2 Applicabilité des résultats en pratique clinique

Afin de mesurer si la taille d'effet est assez grande pour avoir une pertinence clinique, il convient de comparer les résultats aux *différences minimales cliniquement pertinentes* (MCID<sup>22</sup>). Cependant, celles-ci n'ont pas toujours été démontrées pour les critères nous intéressant et concernant la population de personnes atteintes de sclérose en plaques.

On retrouve pour la PIM une MCID de 17.2 cmH<sub>2</sub>O dans une population atteinte de BPCO [64]. Si l'on se fie à cette valeur, une étude sur les deux ayant obtenu des résultats en faveur de l'intervention a une différence plus élevée, et donc cliniquement significative.

Concernant la CVF, la MCID est comprise entre 3 et 5.3% selon les différentes données de la littérature pour avoir un effet bénéfique, et entre -3% et -3.3% pour percevoir un effet néfaste. [65] L'étude de **Westerdahl** parvient alors à dépasser cette différence minimale avec 4.8%.

Concernant la dyspnée, la seule estimation d'effet significative a obtenu une différence de 0.69 points. La MCID de l'échelle de Borg étant fixée à 1 point, ce n'est cliniquement pas significatif.

La MCID pour la fatigue dans la sclérose en plaques est évaluée à 0.45 pour la FSS, et 4 pour la MFIS. [66] L'étude de **Ray** parvient donc à dépasser cette valeur.

On retrouve une MCID pour la SF-12 de 1.8 pour l'aspect physique et 1.5 pour l'aspect mental. Il n'existe pas de MCID établie pour la SF-36 dans la SEP, mais la littérature indique de manière générale une valeur supérieure ou égale à 5 points pour être cliniquement significative [67]. L'étude de **Ray** parvient encore une fois à dépasser ce chiffre et présente donc une différence pertinente cliniquement en faveur de l'intervention.

<sup>22</sup> Minimal Clinically Important Difference

Les études ayant obtenu des résultats en faveur de l'intervention ont donc en majorité obtenu des résultats cliniquement pertinents. Cependant, étant donné qu'une majorité d'études n'a pas montré d'efficacité de l'intervention sur les critères de jugement, on peut se demander s'il y a une pertinence à utiliser cette intervention.

D'autres éléments entrent toutefois en compte.

Ce traitement et son matériel sont déjà très répandus. Son faible coût en fait un avantage, car s'il s'avérait plus onéreux, cette intervention serait écartée, étant donnée les preuves insuffisantes dans cette revue.

Sa portabilité et sa facilité d'utilisation en font également un atout. La plupart des études ont montré sa faisabilité en termes d'autonomie, ayant employé des protocoles directement à domicile. D'autre part, cela peut consister en un outil intéressant pour substituer à d'autres exercices plus demandeurs d'énergie et cela peut également varier les séances de kinésithérapie.

### 4.3 Biais potentiels de la revue

La grille AMSTAR-2 a été utilisée afin d'évaluer méthodologiquement les biais potentiels de la revue. Elle est présente en version complétée en ANNEXE 4.

Plusieurs risques de biais en ressortent :

Tout d'abord, l'absence d'une deuxième personne dans la sélection des études et l'extraction des données est un biais notable, étant donné la subjectivité inévitable des choix effectués.

Concernant la stratégie de recherche, il n'a pas été contacté d'experts dans le domaine du sujet de la revue. De plus, les recherches n'ont pas été effectuées au moins 24 mois en amont de l'achèvement de la revue.

Par ailleurs, la revue n'a pas pu inclure uniquement les études à faibles risques de biais dans l'analyse des résultats étant donné la présence d'une seule étude de ce type, toutes les autres étant à risque de biais modéré.

De plus, le biais de publication n'a pas été étudié, et son impact dans les résultats n'a donc pas pu être évalué.

Le niveau de confiance total dans la revue est déterminé par le nombre de défauts essentiels et non-essentiels qu'elle comporte. Les faiblesses sont essentielles si elles reposent sur la recherche dans la littérature et sur l'évaluation du risque de biais des études incluses. Une revue à haut niveau de confiance n'a aucun ou un seul défaut non-essentiel, un niveau modéré se définit par plusieurs points défectueux mais non-essentiels, et un niveau bas ou très bas contient un ou plusieurs points critiques invalidés.[68]

En ce qui concerne cette revue, le niveau de confiance est estimé *modéré* car elle comporte plusieurs risques de biais mais aucun n'est admis comme essentiel. Cette attribution se définit comme pouvant procurer un résumé juste des résultats des études disponibles qui ont été incluses dans la revue.[68]

Toutefois, d'autres risques de biais peuvent être mentionnés :

Par exemple, lors de l'évaluation du risque de biais des études, aucun contact avec les auteurs des études n'a été entrepris en cas de doute sur l'attribution des points afin d'en préciser les conditions exactes de l'étude.

D'autre part, l'inclusion d'essais quasi-randomisés a fait diminuer le niveau de la revue, visant à l'origine un haut niveau de qualité de la part des études.

De plus, la méthode n'a pas été publiée avant le début des recherches de manière assez détaillée, et a donc été modifiée par la suite. Cela ne correspond pas à une méthode conventionnelle de réaliser une revue, car cela apporte la possibilité de modifier certains éléments de la méthode en la faveur de la réalité du déroulement des recherches de la revue.

La subjectivité pose également un problème dans la revue, qu'elle réside dans le choix des critères de jugement, dans la notation des risques de biais, dans la gradation des recommandations, ou dans la présentation des résultats.

Nous pouvons donc conclure que le renforcement spécifique des muscles respiratoires ne semble pas impacter grandement la force des muscles respiratoires, la fonction pulmonaire, la dyspnée et la qualité de vie mais montre toutefois des signes bénéfiques en faveur de l'intervention.

### 5.1 Implication pour la pratique clinique

La rééducation de la sclérose en plaques constitue un défi tant sa chronicité et son handicap fluctuant sont difficiles à prendre en charge. Elle se doit d'être variée afin de limiter l'apparition d'un possible sentiment de lassitude de la part des patient·e·s comme des soignant·e·s. Les méthodes de rééducation doivent également s'adapter au patient en fonction de son état. Bien que le potentiel de l'utilisation d'appareils à seuil de pression ou de spirométrie incitative soit modérément attesté dans cette revue, la facilité d'utilisation de l'intervention donne un atout à ce dispositif.

Allier cet outil lorsque l'on ne peut pas ou plus effectuer des exercices physiques plus demandeurs de mouvements semble donc être pertinent.

### 5.2 Implication pour la recherche

Les capacités fonctionnelles n'ayant pas pu être évaluées dans cette revue par manque d'articles l'étudiant, il serait intéressant d'effectuer davantage d'essais sur ce point, ainsi que sur l'impact direct sur la toux.

Par ailleurs, il serait bon d'obtenir un protocole plus précis d'entraînement, et prouvé être le plus efficace.

De plus, des études sur une potentielle meilleure adhérence avec appareil par rapport à des exercices respiratoires simples seraient à envisager. En effet, le fait de visualiser l'action et se concentrer sur le dispositif pourrait éventuellement aider les personnes à mieux effectuer l'exercice respiratoire, ou au contraire les démotiver du fait de devoir avoir un accessoire pour les exercices.

- [1] Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler J* 2020;26:1816–21. doi:10.1177/1352458520970841.
- [2] Jr SS, Blizzard L, Otahal P, Mei I Van Der, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis : a meta-analysis 2011. doi:10.1136/jnnp.2011.240432.
- [3] Fromont A, Biquet C, Sauleau EA, Fournel I, Bellisario A, Adnet J, et al. Geographic variations of multiple sclerosis in France. *Brain* 2010;133:1889–99. doi:10.1093/brain/awq134.
- [4] Kingwell E, Zhu F, Evans C, Duggan T, Oger J, Tremlett H. Causes that Contribute to the Excess Mortality Risk in Multiple Sclerosis: A Population-Based Study. *Neuroepidemiology* 2020;54:131–9. doi:10.1159/000504804.
- [5] Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Prim* 2018;4. doi:10.1038/S41572-018-0041-4.
- [6] Duan S, Lv Z, Fan X, Wang L, Han F, Wang H, et al. Vitamin D status and the risk of multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Lett* 2014;570:108–13. doi:10.1016/J.NEULET.2014.04.021.
- [7] Broła W, Sobolewski P, Szczuchniak W, Góral A, Fudala M, Przybylski W, et al. Association of seasonal serum 25-hydroxyvitamin D levels with disability and relapses in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Clin Nutr* 2016;70:995–9. doi:10.1038/EJCN.2016.51.
- [8] Zhang D, Wang L, Zhang R, Li S. Association of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and the Risk of Multiple Sclerosis: A Meta Analysis. *Arch Med Res* 2019;50:350–61. doi:10.1016/J.ARCMED.2019.10.007.
- [9] Liu Z, Zhang TT, Yu J, Liu YL, Qi SF, Zhao JJ, et al. Excess Body Weight during Childhood and Adolescence Is Associated with the Risk of Multiple Sclerosis: A Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2016;47:103–8. doi:10.1159/000450854.
- [10] Langer-Gould A, Brara SM, Beaver BE, Koebnick C. Childhood obesity and risk of pediatric multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2013;80:548–52. doi:10.1212/WNL.0B013E31828154F3.
- [11] Degelman ML, Herman KM. Smoking and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis using the Bradford Hill criteria for causation. *Mult Scler Relat Disord* 2017;17:207–16. doi:10.1016/J.MSARD.2017.07.020.
- [12] Jacobs BM, Giovannoni G, Cuzick J, Dobson R. Systematic review and meta-analysis of the association between Epstein-Barr virus, multiple sclerosis and other risk factors. *Mult Scler* 2020;26:1281–97. doi:10.1177/1352458520907901.
- [13] Pormohammad A, Azimi T, Falah F, Faghihloo E. Relationship of human herpes virus 6 and multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Physiol* 2018;233:2850–62. doi:10.1002/JCP.26000.
- [14] Pakpoor J, Pakpoor J, Disanto G, Giovannoni G, Ramagopalan S V. Cytomegalovirus and multiple sclerosis risk. *J Neurol* 2013;260:1658–60. doi:10.1007/S00415-013-6912-4.

- [15] Xiao D, Ye X, Zhang N, Ou M, Guo C, Zhang B, et al. A meta-analysis of interaction between Epstein-Barr virus and HLA-DRB1\*1501 on risk of multiple sclerosis. *Sci Rep* 2015;5. doi:10.1038/SREP18083.
- [16] Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Macías-Islas MÁ, Flores-Alvarado LJ, Mireles-Ramírez MA, González-Renovato ED, et al. Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Arch Med Res* 2014;45:687–97. doi:10.1016/J.ARCMED.2014.11.013.
- [17] Kamm CP, Uitdehaag BM, Polman CH. Multiple sclerosis: Current knowledge and future outlook. *Eur Neurol* 2014;72:132–41. doi:10.1159/000360528.
- [18] CE H, JM N. Multiple Sclerosis: Lipids, Lymphocytes, and Vitamin D. *Immunometabolism* 2020;2. doi:10.20900/IMMUNOMETAB20200019.
- [19] Ireland SJ, Blazek M, Harp CT, Greenberg B, Frohman EM, Davis LS, et al. Antibody-independent B cell effector functions in relapsing remitting multiple sclerosis: clues to increased inflammatory and reduced regulatory B cell capacity. *Autoimmunity* 2012;45:400–14. doi:10.3109/08916934.2012.665529.
- [20] Sclérose en plaques | Collège des Enseignants de Neurologie n.d. <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/sclerose-plaques> (accessed December 17, 2021).
- [21] Williams A. Remyelination in multiple sclerosis: what do we know and where are we going? *Neurodegener Dis Manag* 2015;5:49–59. doi:10.2217/NMT.14.40.
- [22] Gillain N, Fumal A, Minon JM. Bandes oligoclonales et index IgG interprété selon Reiber dans les maladies inflammatoires du système nerveux central. *Immuno-Analyse Biol Spec* 2006;21:348–56. doi:10.1016/J.IMMBIO.2006.07.008.
- [23] Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014;13:83–99. doi:10.1016/S1474-4422(13)70259-X.
- [24] Rae-Grant AD, Eckert NJ, Bartz S, Reed JF. Sensory symptoms of multiple sclerosis: a hidden reservoir of morbidity. *Mult Scler* 1999;5:179–83. doi:10.1177/135245859900500307.
- [25] Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun* 2014;48–49:134–42. doi:10.1016/J.JAUT.2014.01.022.
- [26] Deiva K. Pediatric onset multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2020;176:30–6. doi:10.1016/J.NEUROL.2019.02.002.
- [27] Tzelepis GE, McCool FD. Respiratory dysfunction in multiple sclerosis. *Respir Med* 2015;109:671–9. doi:10.1016/J.RMED.2015.01.018.
- [28] Altintas A, Demir T, Ikitimur HD, Yildirim N. Pulmonary function in multiple sclerosis without any respiratory complaints. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:242–6. doi:10.1016/J.CLINEURO.2006.09.004.
- [29] Gosselink R, Kovacs L, Decramer M. Respiratory muscle involvement in multiple sclerosis. *Eur Respir J* 1999;13:449–54. doi:10.1183/09031936.99.13244999.
- [30] Maillart E. Sclérose en plaques et troubles respiratoires Respiratory disorders in multiple sclerosis. *La Lett Du Neurol* • n.d.;86.
- [31] Actualités en Médecine Physique et de Réadaptation Mots-clés: Muscles respiratoires-Bronchopneumopathie chronique obstructive-Rééducation et réadaptation-Traitement par les exercices physiques n.d.

- [32] Segizbaeva MO, Timofeev NN, Donina ZA, Ku'ryanovich EN, Aleksandrova NP. Effects of inspiratory muscle training on resistance to fatigue of respiratory muscles during exhaustive exercise. *Adv Exp Med Biol* 2015;840:35–43. doi:10.1007/5584\_2014\_20.
- [33] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162–73. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- [34] Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol* 2017;17. doi:10.1186/S12883-017-0960-9.
- [35] Learmonth YC, Motl RW. Physical activity and exercise training in multiple sclerosis: a review and content analysis of qualitative research identifying perceived determinants and consequences. *Disabil Rehabil* 2016;38:1227–42. doi:10.3109/09638288.2015.1077397.
- [36] Menezes KKP, Nascimento LR, Ada L, Polese JC, Avelino PR, Teixeira-Salmela LF. Respiratory muscle training increases respiratory muscle strength and reduces respiratory complications after stroke: a systematic review. *J Physiother* 2016;62:138–44. doi:10.1016/J.JPHYS.2016.05.014.
- [37] Marx RG, Wilson SM, Swiontkowski MF. Updating the assignment of levels of evidence. *J Bone Jt Surg - Am Vol* 2015;97:1–3. doi:10.2106/JBJS.N.01112.
- [38] Schlagheck ML, Joisten N, Walzik D, Wolf F, Neil-Sztramko SE, Bansi J, et al. Systematic Review of Exercise Studies in Persons with Multiple Sclerosis: Exploring the Quality of Interventions According to the Principles of Exercise Training. *Neurol Ther* 2021;10:585–607. doi:10.1007/S40120-021-00274-Z.
- [39] Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:696–702. doi:10.1164/ARRD.1969.99.5.696.
- [40] EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16:199–208. doi:10.1016/0168-8510(90)90421-9.
- [41] Yamato TP, Maher C, Koes B, Moseley A. The PEDro scale had acceptably high convergent validity, construct validity, and interrater reliability in evaluating methodological quality of pharmaceutical trials. *J Clin Epidemiol* 2017;86:176–81. doi:10.1016/J.JCLINEPI.2017.03.002.
- [42] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* 2009;6. doi:10.1371/JOURNAL.PMED.1000097.
- [43] Chiara T, Martin AD, Davenport PW, Bolser DC. Expiratory muscle strength training in persons with multiple sclerosis having mild to moderate disability: Effect on maximal expiratory pressure, pulmonary function, and maximal voluntary cough. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87:468–73. doi:10.1016/j.apmr.2005.12.035.
- [44] Chiara T, Martin D, Sapienza C. Expiratory muscle strength training: Speech production outcomes in patients with multiple sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2007;21:239–49. doi:10.1177/1545968306294737.
- [45] Huang MH, Fry D, Doyle L, Burnham A, Houston N, Shea K, et al. Effects of inspiratory muscle training in advanced multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2020;37:101492. doi:10.1016/j.msard.2019.101492.
- [46] Grubić Kezele T, Babić M, Štimac D. Exploring the feasibility of a mild and short 4-week combined

upper limb and breathing exercise program as a possible home base program to decrease fatigue and improve quality of life in ambulatory and non-ambulatory multiple sclerosis individuals. *Neurol Sci* 2019;40:733–43. doi:10.1007/s10072-019-3707-0.

- [47] Mutluay FK, Demir R, Ozyilmaz S, Caglar AT, Altintas A, Gurses HN. Breathing-enhanced upper extremity exercises for patients with multiple sclerosis. *Clin Rehabil* 2007;21:595–602. doi:10.1177/0269215507075492.
- [48] Pfalzer L, Fry D. Effects of a 10-Week Inspiratory Muscle Training Program on Lower-Extremity Mobility in People with Multiple Sclerosis. *Int J MS Care* 2011;13:32–42. doi:10.7224/1537-2073-13.1.32.
- [49] Sapienza CM, Wheeler K. Respiratory muscle strength training: Functional outcomes versus plasticity. *Semin Speech Lang* 2006;27:236–44. doi:10.1055/s-2006-955114.
- [50] Srp M, Capek V, Gal O, Havrdova EK, Jech R, Korteova R, et al. Severely disabled multiple sclerosis patients can achieve the performance of healthy subjects after expiratory muscle strength training. *Mult Scler Relat Disord* 2021;55. doi:10.1016/j.msard.2021.103187.
- [51] Smeltzer SC, Lavietes MH, Cook SD. Expiratory training in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 1996;77:909–12. doi:10.1016/S0003-9993(96)90281-6.
- [52] Gosselink R, Kovacs L, Ketelaer P, Carton H, Decramer M. Respiratory muscle weakness and respiratory muscle training in severely disabled multiple sclerosis patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:747–51. doi:10.1053/apmr.2000.5616.
- [53] Westerdahl E, Wittrin A, Kånåhols M, Gunnarsson M, Nilsagård Y. Deep breathing exercises with positive expiratory pressure in patients with multiple sclerosis – a randomized controlled trial. *Clin Respir J* 2016;10:698–706. doi:10.1111/crj.12272.
- [54] Silverman EP, Miller S, Zhang Y, Hoffman-Ruddy B, Yeager J, Daly JJ. Effects of expiratory muscle strength training on maximal respiratory pressure and swallow-related quality of life in individuals with multiple sclerosis. *Mult Scler J - Exp Transl Clin* 2017;3:2055217317710829. doi:10.1177/2055217317710829.
- [55] Klefbeck B, Nedjad JH. Effect of inspiratory muscle training in patients with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:994–9. doi:10.1016/S0003-9993(03)00133-3.
- [56] Fry DK, Pfalzer LA, Chokshi AR, Wagner MT, Jackson ES. Randomized control trial of effects of a 10-week inspiratory muscle training program on measures of pulmonary function in persons with multiple sclerosis. *J Neurol Phys Ther* 2007;31:162–72. doi:10.1097/NPT.0b013e31815ce136.
- [57] Martin-Sanchez C, Calvo-Arenillas JI, Barbero-Iglesias FJ, Fonseca E, Sanchez-Santos JM, Martin-Nogueras AM. Effects of 12-week inspiratory muscle training with low resistance in patients with multiple sclerosis: A non-randomised, double-blind, controlled trial. *Mult Scler Relat Disord* 2020;46. doi:10.1016/j.msard.2020.102574.
- [58] Ray AD, Udhoji S, Mashtare TL, Fisher NM. A combined inspiratory and expiratory muscle training program improves respiratory muscle strength and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;94:1964–70. doi:10.1016/j.apmr.2013.05.005.
- [59] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011;64:383–94. doi:10.1016/J.JCLINEPI.2010.04.026.
- [60] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 7. Rating

the quality of evidence inconsistency 2011. doi:10.1016/j.jclinepi.2011.03.017.

- [61] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1303–10. doi:10.1016/J.JCLINEPI.2011.04.014.
- [62] Westerdahl E, Gunnarsson M, Wittrin A, Nilsagård Y. Pulmonary Function and Respiratory Muscle Strength in Patients with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Int* 2021;2021:1–7. doi:10.1155/2021/5532776.
- [63] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011;64:1283–93. doi:10.1016/J.JCLINEPI.2011.01.012.
- [64] Iwakura M, Okura K, Kubota M, Sugawara K, Kawagoshi A, Takahashi H, et al. Estimation of minimal clinically important difference for quadriceps and inspiratory muscle strength in older outpatients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study n.d. doi:10.1298/ptr.E10049.
- [65] Kafaja S, Clements PJ, Wilhalme H, Tseng C hong, Furst DE, Kim GH, et al. Reliability and minimal clinically important differences of FVC results from the scleroderma lung studies (SLS-I and SLS-II). *Am J Respir Crit Care Med* 2018;197:644–52. doi:10.1164/RCCM.201709-1845OC/SUPPL\_FILE/DISCLOSURES.PDF.
- [66] Rooney S, McFadyen DA, Wood DL, Moffat DF, Paul PL. Minimally important difference of the fatigue severity scale and modified fatigue impact scale in people with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2019;35:158–63. doi:10.1016/J.MSARD.2019.07.028.
- [67] Norman GR, Sloan JA, Wyrwich KW. Interpretation of changes in health-related quality of life: the remarkable universality of half a standard deviation. *Med Care* 2003;41:582–92. doi:10.1097/01.MLR.0000062554.74615.4C.
- [68] Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku1 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;358:4008. doi:10.1136/bmj.j4008.
- [69] Smeltzer SC, Skurnick JH, Troiano R, Cook SD, Duran W, Laviertes MH. Respiratory Function in Multiple Sclerosis: Utility of Clinical Assessment of Respiratory Muscle Function. *Chest* 1992;101:479–84. doi:10.1378/CHEST.101.2.479.
- [70] Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, Pintus G, Abou-Saleh H, Nasrallah GK. Epstein–Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol* 2018;8:211. doi:10.3389/FONC.2018.00211.

## ANNEXES

### ANNEXE 1 : TABLEAU REGROUPANT LES SYMPTOMES CLINIQUES [5]

Presentation	Typical or atypical presentation	Onset	Involvement	Signs or symptoms	Recovery
Optic neuritis	Typical	Sub-acute to chronic (hours to days)	Unilateral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afferent pupillary defect</li> <li>• Central visual blurring or scotoma</li> <li>• Reduced visual acuity</li> <li>• Dyschromatopsia (colour blindness)</li> <li>• Normal optic disc or optic disc swelling</li> <li>• Mild unilateral orbital pain that is worsened by eye movements</li> </ul>	Gradual recovery within 2-4 weeks after reaching peak severity
	Atypical	Acute (seconds to minutes)	Bilateral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peripheral visual loss</li> <li>• Altitudinal visual loss</li> <li>• Retinal haemorrhages or exudates</li> <li>• Severe optic disc swelling</li> <li>• No light perception</li> <li>• No or severe orbital pain</li> <li>• Photophobia</li> </ul>	Progressive worsening or no recovery
Brainstem and/or cerebellar syndromes	Typical	Sub-acute and/or chronic (hours to days)	Unilateral and localized	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unilateral or bilateral internuclear ophthalmoplegia</li> <li>• Multidirectional nystagmus</li> <li>• Sixth cranial nerve palsy</li> <li>• Ataxia or gait imbalance</li> <li>• Vertigo</li> <li>• Facial numbness or sensory loss</li> <li>• Dysmetria and decomposition of complex movements</li> <li>• Dysarthria and slurred speech</li> <li>• Dysphagia</li> <li>• Hearing loss</li> <li>• Nausea</li> </ul>	Gradual recovery starting within 2-4 weeks after reaching peak severity
	Atypical	Acute (seconds to minutes)	Alternating syndromes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vascular territory signs</li> <li>• Isolated trigeminal neuralgia</li> <li>• Fluctuating ocular or bulbar weakness</li> <li>• Fever</li> <li>• Meningism</li> </ul>	Progressive worsening or no recovery
Myelitis	Typical	Sub-acute and/or chronic (hours to days)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Incomplete transverse myelitis</li> <li>• Asymmetric involvement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sensory involvement: paresthesias (numbness, tingling, pins-and-needles feeling, tightness, coldness and/or swelling of the limbs or trunk), Lhermitte sign, impairment of vibration and joint position sense, decreased pain and light touch perception and Uhthoff phenomenon</li> <li>• Motor deficits: pyramidal signs (Babinski sign, bright reflexes and clonus), spastic paresis and/or weakness (asymmetric) and spasticity</li> <li>• Sphincter dysfunction: urinary urgency, hesitancy, urge incontinence, constipation and faecal incontinence</li> <li>• Sexual dysfunction: erectile dysfunction and impotence</li> </ul>	Gradual recovery starting within 2-4 weeks after reaching peak severity
	Atypical	Acute (seconds to minutes)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complete transverse myelitis</li> <li>• Complete Brown-Séquard syndrome</li> <li>• Cauda equina syndrome</li> <li>• Anterior spinal artery territory lesion</li> <li>• Localized or radicular spinal pain</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressive and symmetrical spastic paraparesis</li> <li>• Progressive sensory ataxia (posterior column involvement)</li> <li>• Sharp level to all sensory modalities</li> <li>• Segmental loss of pain and temperature sensation</li> <li>• Areflexia and/or spinal shock</li> <li>• Acute urinary retention</li> <li>• Severe pain</li> </ul>	Progressive worsening or no recovery
Cerebral hemispheric syndromes	Typical	Sub-acute and/or chronic (hours to days)	Unilateral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemisindrome (corticospinal tract involvement): hemiparesis and hemisensory deficits</li> <li>• Campimetric deficits (optic radiation involvement)</li> </ul>	Gradual recovery starting within 2-4 weeks after reaching peak severity
	Atypical	Acute (seconds to minutes)	Bilateral	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encephalopathy</li> <li>• Epilepsy</li> <li>• Cortical blindness</li> <li>• Headache</li> <li>• Intracranial hypertension</li> </ul>	Progressive worsening or no recovery

## ANNEXE 2 : DÉTAILS DES ÉTUDES INCLUSES

### GOSSELINK 2000 : “RESPIRATORY MUSCLE WEAKNESS AND RESPIRATORY MUSCLE TRAINING IN SEVERELY DISABLED MULTIPLE SCLEROSIS PATIENTS”

#### Informations additionnelles :

Pays	Belgique
Participant.e.s	Randomisés : n=21 Perdus de vue : n=3 (perte de coopération) Groupe intervention : n=9 Groupe contrôle : n=9
Intervention	3x15 répétitions d'expiration (60% PEM) 2x/j Appareil : “Threshold adapted for expiratory loading (mouthpiece or face mask)”
Comparateur	“breathing exercises to enhance maximal inspirations. These breathing exercises were routinely part of the physiotherapy treatment in the MS center. No specific feedback was given to the control group, and the breathing exercises were not supervised. For these reasons we considered this a control treatment.”
Critères de jugement	Mesures: Juste après les trois mois d'entraînement + 3 mois après (rétention de bénéfices ?) PIM : mesurée depuis le volume résiduel PEM : mesurée près de la capacité pulmonaire totale Index of Pulmonary Dysfunction in Multiple Sclerosis [69]: de 4=normal à 11points, évalue la fonction pulmonaire et la toux et la voix

#### Calculs supplémentaires (tableaux Excell) :

##### PEM

TO ESTIMATE A CONFIDENCE INTERVAL FOR THE DIFFERENCE BETWEEN TWO MEANS:

Enter the mean of the control group here: -4  
Enter the estimated population standard deviation for the control group here: 26  
Enter the sample size (eg, number of subjects) for the control group here: 9

Enter the mean of the experimental group here: 30  
the estimated population standard deviation for the experimental group here: 46  
Enter the sample size (eg, number of subjects) for the experimental group here: 9

Enter the required confidence interval (eg, 95%) here: 95

**RESULT**  
The estimated difference between the two population means is: -34  
The estimated CI is: -71,34 to 3,34

##### PIM

TO ESTIMATE A CONFIDENCE INTERVAL FOR THE DIFFERENCE BETWEEN TWO MEANS:

Enter the mean of the control group here: 11  
Enter the estimated population standard deviation for the control group here: 36  
Enter the sample size (eg, number of subjects) for the control group here: 9

Enter the mean of the experimental group here: 39  
the estimated population standard deviation for the experimental group here: 41  
Enter the sample size (eg, number of subjects) for the experimental group here: 9

Enter the required confidence interval (eg, 95%) here: 95

**RESULT**  
The estimated difference between the two population means is: -28  
The estimated CI is: -66,56 to 10,56

**Echelle PEDro :**

Justifications		
1	<b>N</b>	Pas d'information sur la source de recrutement ni les critères d'éligibilité à part: "All patients were in a clinically stable condition for at least 4 weeks (no recent infection or exacerbation)" p.1
2	<b>O</b>	"Patients were randomized by random numbers in sets of 10 patients" p.2
3	<b>N</b>	Pas d'information sur l'assignation secrète
4	<b>O</b>	"Patient characteristics between training and control groups did not differ initially (table 2)"
5	<b>N</b>	Les sujets ne pouvaient pas être en aveugle vu la configuration de l'étude.
6	<b>N</b>	Non précisé
7	<b>N</b>	Non précisé
8	<b>O</b>	18x100/21 = 86% : les mesures ont bien été prises pour plus de 85% des sujets initialement répartis
9	<b>N</b>	Pas d'analyse en intention de traiter
10	<b>O</b>	Table 3
11	<b>N</b>	Pas d'estimation des effets ni d'estimation de leur variabilité

**WESTERDAHL 2015 : "DEEP BREATHING EXERCISES WITH POSITIVE EXPIRATORY PRESSURE IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS"**

**Informations additionnelles :**

Pays	Suède			
Participant.e.s	Randomisés : n=52	Breathing group	Control group	
	Perdus de vue : n=4	(n = 23)	(n = 25)	
		Male/female, n	6/17	7/18
		Age, years	55 ± 12	56 ± 9
		BMI, kg/m <sup>2</sup>	27 ± 5	26 ± 4
		Never smoked/ ex-smoker/smoker, n	12/8/3	9/9/7
		Airway obstruction, n	1	3
		MS disease duration, years	24 ± 11	23 ± 11
		Relapsing-remitting MS	11	9
		Secondary progressive MS	11	15
	Primary progressive MS	1	1	
	EDSS, median	5.0	4.5	
Intervention	N=23 (perdus de vue : 3) « 2 months of deep-breathing exercise or no exercise 30 deep breathing in sitting position 2/j 3 series of 10 repetitions inspire max, hold for 2sec, expire through pep after two weeks : telephone after 4 weeks : letter expiratory pressure of 10-15cmH2O » Appareil à pression expiratoire positive (PEP)			
Comparateur	N=25 (perdus de vue : 1)			
Critères de jugement	Mesures : "At baseline and immediately after two months" MEP, MIP VC, FEV1, FEV1/VC, FVC, PEF Ampliation thoracique Débit de pointe à la toux Saturation en oxygène Qualité de vie (EQ 5d vas) Subjective breathing and coughing ability			

*Calculs supplémentaires :*

MEP (cmH<sub>2</sub>O) :

TO ESTIMATE A CONFIDENCE INTERVAL FOR THE DIFFERENCE BETWEEN TWO MEANS:			
Enter the mean of the control group here:	100		
Enter the estimated population standard deviation for the control group here:	23		
Enter the sample size (eg, number of subjects) for the control group here:	25		
Enter the mean of the experimental group here:	98		
the estimated population standard deviation for the experimental group here:	28		
Enter the sample size (eg, number of subjects) for the experimental group here:	23		
Enter the required confidence interval (eg, 95%) here:	95		
RESULT			
The estimated difference between the two population means is:	2		
The estimated CI is:	-12,84	to	16,84

MIP :

TO ESTIMATE A CONFIDENCE INTERVAL FOR THE DIFFERENCE BETWEEN TWO MEANS:			
Enter the mean of the control group here:	82		
Enter the estimated population standard deviation for the control group here:	24		
Enter the sample size (eg, number of subjects) for the control group here:	25		
Enter the mean of the experimental group here:	77		
the estimated population standard deviation for the experimental group here:	32		
Enter the sample size (eg, number of subjects) for the experimental group here:	23		
Enter the required confidence interval (eg, 95%) here:	95		
RESULT			
The estimated difference between the two population means is:	5		
The estimated CI is:	-11,35	to	21,35

FVC :

TO ESTIMATE A CONFIDENCE INTERVAL FOR THE DIFFERENCE BETWEEN TWO MEANS:			
Enter the mean of the control group here:	3,6		
Enter the estimated population standard deviation for the control group here:	1		
Enter the sample size (eg, number of subjects) for the control group here:	25		
Enter the mean of the experimental group here:	3,3		
the estimated population standard deviation for the experimental group here:	0,8		
Enter the sample size (eg, number of subjects) for the experimental group here:	23		
Enter the required confidence interval (eg, 95%) here:	95		
RESULT			
The estimated difference between the two population means is:	0,3		
The estimated CI is:	-0,23	to	0,83

**Echelle PEDro :**

		Justifications
1	O	"all patients aged 18 years or older with mild to moderate MS according to the revised McDonald criteria (10), living in Örebro County, and registered in the Swedish MS Registry in September 2012."; "The inclusion criteria were relapse-free for at least 3 months prior to study entry, able to understand verbal and written information, and preserved ability to walk with or without use of walking devices. The exclusion criteria for randomization in the study were the following: other diseases or conditions impacting functional ability (e.g. other neurological diseases, severe ischaemic heart disease, orthopedic conditions), or language or cognitive difficulties which could adversely influence the performance of lung function tests" p.2
2	O	"A computer-generated list was used to randomize eligible patients" p.2
3	O	"This list had been administered by an independent secretary, who printed notes showing group assignment and put them in sequentially numbered, sealed, nontransparent envelopes." P.2
4	O	"Baseline demographic data did not differ significantly between the two groups" p.5
5	N	Les sujets ne pouvaient pas être en aveugle vu la forme de l'étude. Les sujets étant dans le groupe contrôle savaient qu'ils étaient dans le groupe contrôle vu que leurs soins sont restés habituels.
6	O	Pas d'information sur le statut de la personne ayant donné les consignes mais : "The breathing group was instructed to perform 30 deep breaths"; "patients in the breathing group were telephoned at home for coaching of the breathing exercises, and after 4 weeks a letter was sent to remind them about the exercises"
7	O	"A physiotherapist experienced in neurology and blinded to group allocation assessed the lung function and respiratory muscle strength, and each patient answered self-reported questionnaires covering descriptive data, ability to breathe and cough, physical activity, and health-related quality of life" Les critères de jugement essentiels ont été mesurés en aveugle, bien que des critères de jugement secondaires ont été auto-évalués par les patients n'étant pas en aveugle.
8	O	52 personnes randomisées, 48 personnes analysées (48x100/52=92%) > 85%
9	N	L'analyse n'a pas été faite en intention de traiter
10	O	Tableaux 2 et 3
11	O	Tableaux 2 et 3

**SILVERMAN 2017 : "EFFECTS OF EXPIRATORY MUSCLE STRENGTH TRAINING ON MAXIMAL RESPIRATORY PRESSURE AND SWALLOW-RELATED QUALITY OF LIFE IN INDIVIDUALS WITH MULTIPLE SCLEROSIS"**

**Informations supplémentaires :**

Pays	Etats-Unis (Floride)		
Participant-e-s	N=42 randomisé-e-s (11H/31F) MEP : 36 analysé-é-s PAS : 34 SWAL-QoL : 32		
		Groupe interventionnel	Groupe contrôle
	Nombre	20 PEM 20 PAS 19 swal qol	16 PEM 14 PAS 13 swal qol
	EDSS	(mean (STD) and range): 5.5 (±1.5), 2.5-8.0)	(mean (STD) and range): 5.48 (±1.7), 2.0-8.5)
Intervention	Device : the EMST 150 (Aspire "LLC; Atlanta, GA)20,21 consisting of a breathing tube with a modified AMBU PEEP valve. This is a handheld device with a one-way valve affixed to a metal spring that can be customized to a pressure threshold (the amount of air pressure required to open the one-way valve) from approximately 20 to 150 cmH2O 5 semaines, weekly monitoring (75% of maximum MEP) 5 series of 5 repetitions any 5 days a week"		

Contrôle	Utilisation d'un même appareil mais placebo avec une pression de 2-5 cmH <sub>2</sub> O," lowering the pressure threshold load to a negligible level (pressure used in quiet talking)."
Critères de jugement	MEP PAS (pression aspiration scale) SWAL-QoL

#### Echelle PEDro :

		Justifications
1	O	"males and females diagnosed with MS by a neurologist; age 20-75 years; non-smoking or no smoking within the previous five years; no MS symptom exacerbation within the three months prior to entrance into the study; sufficient facial strength for lip closure around a circular mouthpiece; cognition sufficient to participate in an MS support group, outside the home; no neurological (other than MS) condition affecting respiratory muscles or gas exchange; reduced MEPs compared to published normative values for age and sex; and participant report of difficulty in swallowing (either isolated or consistent)"
2	O	"The participants were randomly assigned to either the EMST or sham group" pas plus d'informations sur la méthode de randomization
3	N	Pas d'information spécifiée sur l'assignation
4	O	"There was no significant difference between the groups with regard to age, gender, and disease severity." "At baseline, there was no group difference in MEP (p =0.899) or SWAL-QOL total score or domains (p > 0.05)."
5	O	L'utilisation d'un appareil similaire afin de créer un placebo a permis de mettre les participants en aveugle
6	N	Pas de précision sur la personne augmentant la pression de l'appareil chaque semaine
7	O	"A study team member who was blinded to participant group assignment." "the study team member scoring the data was also blinded as to the time point of the data acquisition" D'autre part, certains critères de jugement étaient auto-évalués
8	O	MEP : $36 \times 100 / 42 = 86\% > 85\%$
9	N	Pas d'analyse en intention de traiter
10	O	"for the EMST group, MEP increased by 20.4% (p = 0.00042) after training. For the sham group, MEP increased by 23.81% (p = 0.0019). Mean pre-/post-treatment values were as follows: EMST, 78.60±30.72 cmH <sub>2</sub> O 9.00±32.97 cmH <sub>2</sub> O; sham, 75.56±27.68 cmH <sub>2</sub> O, and 99.38±37.59 cmH <sub>2</sub> O, respectively"
11	N	Pas d'estimation de la taille de l'effet

#### SMELTZER 1996: "EXPIRATORY TRAINING IN MULTIPLE SCLEROSIS"

##### Informations additionnelles :

Pays	Etats-Unis
Participant.e.s	F/H : 8/7 Temps depuis premiers symptômes SEP : 5-27 ans (mean = 18.3, SD ± 6.6). Temps depuis diagnostic SEP : 4 -25 ans (mean = 14.1, SD ± 6.6) EDSS : 6.5 - 9.5 9 sur 15 sujets étaient fumeur-ses ou ancien-nes fumeur-ses (<1 à 40 ans d'ancienneté (mean = 15.7, SD±13.7).
Intervention	A la maison, 7j/semaine, 2x/j, 3x15 répétitions 1 visite/semaine, augmentation en fonction Résistance basée sur la MEP de chaque sujet ("increased or decreased on the basis of observations of the subject's ability")
Contrôle	Appareil placebo : inspiration dans l'appareil contre une résistance négligeable
Critères de jugement	"P <sub>I</sub> max and P <sub>E</sub> max were measured with a no. 2000 100-cm magnehelic pressure gauge. This gauge measures pressures from 0 to + 100cm of water in increments of 2cm. subjects seated and wearing a nose clamp. same time of day. 10 measurements on four occasion for baseline"

**Echelle PEDro :**

Justifications		
1	O	"Subjects with clinically definite MS whose baseline maximal expiratory pressure (PEmax) values were between 45% and 60% of predicted were eligible for the study. Patients with evidence of asthma or airway obstruction were excluded from the study."
2	O	"...were randomly assigned to a training (n = 10) or sham training group (n = 10)"
3	N	Non précisé
4	O	"Age, years since onset of MS and diagnosis of MS, smoking history, and Kurtzke disability scores did not differ for subjects in the experimental and control groups."
5	O	"the control group underwent "training," testing, and follow-up in the same manner as the experimental group"
6	N	Visites chaque semaine et pas de précision sur le statut de la personne
7	N	Non précisé
8	N	15x100/20=75%(<85%)
9	N	Pas d'analyse en intention de traiter
10	O	Table 2
11	N	Pas d'estimation de la taille de l'effet

**KLEFBECK 2003 : "EFFECT OF INSPIRATORY MUSCLE TRAINING IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS"**

**Informations supplémentaires :**

Pays	Suède
Participant-e-s	
intervention	<p>"1-week run-in period to become familiar with the Threshold IMT device            For 10 minutes twice every other day, with at least 4 hours between each training session. Over a 10-week period, this totaled 70 training sessions            1-minute rest between sets            initial training load was submaximal, was based on 40% to 60% of the patient's P1max, and, at the end of the training session, was not to be perceived as more than 17 (very hard) on the Borg 6–20 RPE scale            each patient was free to choose his/her respiratory rate.            Patients in the control group were contacted repeatedly by telephone, but they were given no specific feedback about the study. Deep-breathing exercises were, however, a routine part of their ordinary physcal therapy treatment            Just after + 1 mois            handheld mouth pressure meter (Micro MPM) pour mesurer MEP et MIP            Respiratory function through dynamic spirometry was assessed, with the subjects sitting, by use of a handheld spirometer (Micro Loop).            Threshold IMT device (in -2cmH2O increments (range, -7 to -41cmH2O)            The patients were visited in their homes every other week by the authors to exchange logbooks and to help them with logbook entries, as needed. During these visits, changes were made in the inspiratory threshold training load, as indicated by the P1max and RPE scale, and any changes in the patients' clinical status were noted. Furthermore, patient compliance with the procedures was assessed, and, at each visit, they performed a complete training session"</p>
Comparateur	
Critères de jugement	<p>MIP, MEP            Fatigue Severity Scale score            Borg RPE scale score, mesurée après la douche et l'habillage le matin</p>

**Echelle PEDro :**

		Justifications
1	O	"The patients in this study were recruited from 3 rehabilitation outpatient clinics in Stockholm, Sweden. All patients met the criteria of Poser and al for the diagnosis of MS, presented with a progressive pattern of MS, and scored between 6.5 and 9.5 on the EDSS. Patients who did not meet the diagnostic criteria, according to EDSS, scored 0.0 to 6.0, were excluded from the study, as were patients with chronic obstructive airways, asthma, emphysema, and cystic fibrosis. Also excluded were patients with heart insufficiency, patients with chronic pain, and patients with another diagnosis or other disorders. Patients who had difficulty in understanding instructions and patients who were already participating in other projects were likewise excluded" p.2
2	O	"The patients were randomized" p.2
3	O	"[They] were sent a letter assigning them an individual examination date at the clinic" p.2
4	O	"No significant differences were observed between the groups" Table 1 "The baseline respiratory muscle function did not differ between the groups"
5	N	"Patients in the control group were contacted repeatedly by telephone, but they were given no specific feedback about the study. Deep-breathing exercises were, however, a routine part of their ordinary physical therapy treatment" p.3
6	N	"The patients were visited in their homes every other week by the authors to exchange logbooks and to help them with logbook entries, as needed. During these visits, changes were made in the inspiratory threshold training load, as indicated by the PImax and RPE scale, and any changes in the patients' clinical status were noted. Furthermore, patient compliance with the procedures was assessed, and, at each visit, they performed a complete training session" p.3
7	N	Pas précisé
8	O	15x100/16=94% → >85%
9	N	1 sujet perdu de vue et pas d'analyse en intention de traiter
10	O	Table 2 p.3
11	N	Pas d'estimation de la taille de l'effet ni de sa variabilité

**FRY 2007: "RANDOMIZED CONTROL TRIAL OF EFFECTS OF A 10-WEEK INSPIRATORY MUSCLE TRAINING PROGRAM ON MEASURES OF PULMONARY FUNCTION IN PERSONS WITH MULTIPLE SCLEROSIS"**

**Informations additionnelles :**

Pays		Etats-Unis (Michigan)	
Participant.e.s		N=46 randomized 5 lost to follow up	
		Groupe interventionnel	Groupe contrôle
	Nombre	N=20	N=21
	Âge <i>Moyenne (écart-type, étendue)</i>	50.0 (9.1, 35–69)	46.2 (9.4, 23–64)
	Genre (F/H)	21/2	17/6
EDSS <i>Moyenne (écart-type, étendue)</i>	3.96 (1.80, 2.00–6.50) 10 relapsing remitting, 3 secondary progressive, 4 primary progressive, and 2 progressive relapsing	3.36 (1.47, 2.00–6.50) 16 relapsing remitting, 4 secondary progressive, 1 primary progressive, and 1 progressive relapsing	
Intervention		Appareil : Threshold Inspiratory Muscle Trainer (Respironics Health Scan) 10-week, daily, 3 sets of 15 repetitions 30% of pretest MIP progression weekly en fonction de Borg RPE	
Comparateur		Rien, relève d'éventuelles complications à 4;8;10 semaines	

Critères de jugement	flow volume loop test, total lung capacity test, minute ventilation test, maximal inspiration and expiration test, MIP, MEP, MVV, FVC, FEV1, FEV1/FVC, FEF25-75%, VC Pulmonary impairment classification Fatigue Severity Scale
----------------------	---

**Echelle PEDro :**

		Justifications
1	O	"Ambulatory subjects (with/without assistive devices) with clinically diagnosed MS who were 18 years of age or older were recruited to participate in the study. Based on medical history, people were excluded from participation in the study if they had: an acute respiratory infection as diagnosed by a physician, oral temperature >100° F, unstable cardiopulmonary/musculoskeletal conditions unrelated to MS affecting performance, or current smoking history. Researchers recruited subjects through a television interview on a local news station, as well as personal solicitation at local MS support group meetings" p.2
2	N	"Participants were randomly placed into a home exercise I group or C group by date of enrollment in the study". Ce n'est pas considéré comme une méthode valide de randomisation, cette étude est donc quasi-randomisée
3	N	Non précisé
4	O	"There were no statistically significant differences between the C and I groups prior to intervention on subject characteristics (age, height, EDSS, total FatigueSS score, number of comorbidities, and total number of medications) indicating that overall randomization of subjects was effective"
5	N	Les participants n'étaient pas en aveugle car le groupe contrôle n'a pas eu d'intervention
6	N	Il n'est pas précisé si les thérapeutes étaient en aveugle ou non
7	O	"The investigator who conducted the pre-pulmonary and post-pulmonary function tests was blinded to group assignment" p.4-5
8	O	41x100/46=89% >85%
9	N	Pas d'analyse en intention de traiter
10	O	Table 3 p.6
11	N	Pas d'analyse d'estimation de l'effet

**RAY 2013 : "A COMBINED INSPIRATORY AND EXPIRATORY MUSCLE TRAINING PROGRAM IMPROVES RESPIRATORY MUSCLE STRENGTH AND FATIGUE IN MULTIPLE SCLEROSIS"**

**Informations supplémentaires :**

Pays	Etats-Unis (New York)																																											
Participant.e.s	N=21 I :11 C : 10	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Demographics</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, mean ± SD (y)</td> <td>50.9±5.7</td> <td>56.2±8.8</td> <td>.11</td> </tr> <tr> <td>n</td> <td>11</td> <td>10</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Sex, M/F</td> <td>2/9</td> <td>3/7</td> <td>NA</td> </tr> <tr> <td>Years since diagnosis, mean ± SD</td> <td>11.4±8.3</td> <td>14.8±8.3</td> <td>.36</td> </tr> <tr> <td>Height, mean ± SD (cm)</td> <td>167.8±11.0</td> <td>166.9±10.2</td> <td>.85</td> </tr> <tr> <td>Weight, mean ± SD (kg)</td> <td>77.1±16.2</td> <td>86.5±19.7</td> <td>.25</td> </tr> <tr> <td>Body mass index, mean ± SD (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>27.3±4.6</td> <td>31.2±7.2</td> <td>.15</td> </tr> <tr> <td>EDSS, mean ± SD</td> <td>3.2±1.9</td> <td>4.4±2.1</td> <td>.19</td> </tr> <tr> <td>EDSS (range)</td> <td>1.0–6.5</td> <td>1.0–6.0</td> <td>NA</td> </tr> </tbody> </table>			Demographics				Age, mean ± SD (y)	50.9±5.7	56.2±8.8	.11	n	11	10	NA	Sex, M/F	2/9	3/7	NA	Years since diagnosis, mean ± SD	11.4±8.3	14.8±8.3	.36	Height, mean ± SD (cm)	167.8±11.0	166.9±10.2	.85	Weight, mean ± SD (kg)	77.1±16.2	86.5±19.7	.25	Body mass index, mean ± SD (kg/m <sup>2</sup> )	27.3±4.6	31.2±7.2	.15	EDSS, mean ± SD	3.2±1.9	4.4±2.1	.19	EDSS (range)	1.0–6.5	1.0–6.0	NA
Demographics																																												
Age, mean ± SD (y)	50.9±5.7	56.2±8.8	.11																																									
n	11	10	NA																																									
Sex, M/F	2/9	3/7	NA																																									
Years since diagnosis, mean ± SD	11.4±8.3	14.8±8.3	.36																																									
Height, mean ± SD (cm)	167.8±11.0	166.9±10.2	.85																																									
Weight, mean ± SD (kg)	77.1±16.2	86.5±19.7	.25																																									
Body mass index, mean ± SD (kg/m <sup>2</sup> )	27.3±4.6	31.2±7.2	.15																																									
EDSS, mean ± SD	3.2±1.9	4.4±2.1	.19																																									
EDSS (range)	1.0–6.5	1.0–6.0	NA																																									
Intervention	<p>10sec/30sec pendant 30min / jour, 3j/semaine Expiration complète – inspiration avec résistance – expiration avec résistance – respiration normale jusqu'au prochain cycle (20sec + tard) Aide par ordinateur pour le timer et les consignes "3d/wk, for 5 weeks. Participants were required to perform the first training session of each week in the laboratory and the other 2 training sessions per week at home.</p>																																											

	25%, 35%, 40%, 45%, and 50% (weeks 1-5, respectively) of each participant's baseline inspiratory and expiratory maximal values." The RMT device is a customized device developed by the Center for Research and Education in Special Environments at the University at Buffalo specifically for doing resistive RMT of the inspiratory and expiratory muscles
Comparateur	Pas d'entraînement,
Critères de jugement	Mesures : 1j/semaine MEP, MIP MVV, FEV1, FVC Fatigue : MFIS Performances fonctionnelles et qualité de vie : stair climb, 6MWT, MSSE (self-efficacy), SF-36, PADS

**Echelle PEDro :**

		Justifications
1	O	"Twenty-one participants were recruited from the western New York MS community. Inclusion criteria were a diagnosis of MS with mild to moderate disability (EDSS score between 1.0 [no disability, minimal signs in 1 functional system] and 6.5 [constant bilateral assistance with canes, crutches, and/or braces]), >25 years of age, the ability to walk at least 100m, and no contraindications for aerobic exercise. The exclusion criteria were persons with a current or past neurologic condition other than MS, an MS relapse within the past 4 weeks, any chronic lung pathologies, breathing difficulties or respiratory infections within the past 4 weeks, new corticosteroid use within the last 4 weeks, or currently a smoker and participating in a rehabilitation program. Although no specific criteria were set with regards to specific pulmonary function values or ranges during subject selection, all participants had to be able to perform the breathing maneuvers required for testing in order to be included in the study"
2	N	"Subjects were assigned consecutively to the intervention and then the control group"
3	N	Non précisé
4	O	"There were no significant differences between groups at baseline for any of the variables." "Table 1"
5	N	Le groupe contrôle n'ayant pas effectué d'entraînement, les participants ne sont pas en aveugles
6	N	Il n'est pas précisé si les thérapeutes étaient en aveugles + l'entraînement était à la maison
7	N	Le groupe contrôle a eu le même contact avec les évaluateurs que le groupe interventionnel "the same investigators performed the training and the pre- and posttesting", mais certains critères étaient auto-évalués
8	O	Pas de perdus de vue
9	O	Pas de perdus de vue
10	O	Table 2 et 3
11	O	"Cohen d values were 1.49 (PImax) and 1.93 (PEmax); powers were >.90."

MARTIN-SANCHEZ 2020: "EFFECTS OF 12-WEEK INSPIRATORY MUSCLE TRAINING WITH LOW RESISTANCE IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS"

Informations supplémentaires :

Pays	Espagne																																																							
Participant.e.s	N=67 1 perdu de vue	Demographic data.																																																						
		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Respiratory Exercise Group (n = 31)</th> <th>Intervention group (n = 36)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Male</td> <td>12 (38,71%)</td> <td>14 (38,89%)</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>19 (61,29%)</td> <td>22 (61,11%)</td> </tr> <tr> <td>Age<sup>a</sup> (years)</td> <td>53,06 ± 12,29</td> <td>50,03 ± 10,99</td> </tr> <tr> <td>Diagnostic age<sup>a</sup> (years)</td> <td>34,74 ± 11,23</td> <td>33,53 ± 9,22</td> </tr> <tr> <td>MS disease duration<sup>a</sup> (years)</td> <td>18,35 ± 7,85</td> <td>16,50 ± 6,87</td> </tr> <tr> <td>EDSS<sup>a</sup></td> <td>5,21 ± 2,36</td> <td>5,51 ± 2,31</td> </tr> <tr> <td>Relapsing-remitting MS<sup>b</sup></td> <td>20 (64,5%)</td> <td>29 (80,55%)</td> </tr> <tr> <td>Primary progressive MS<sup>b</sup></td> <td>1 (3,26%)</td> <td>1 (2,78%)</td> </tr> <tr> <td>Secondary progressive MS<sup>b</sup></td> <td>10 (32,26%)</td> <td>6 (16,67%)</td> </tr> <tr> <td>Height<sup>a</sup></td> <td>164,97 ± 9,21</td> <td>165,92 ± 10,47</td> </tr> <tr> <td>Weight<sup>a</sup></td> <td>67,52 ± 10,74</td> <td>63,31 ± 14,90</td> </tr> <tr> <td>BMI<sup>a</sup></td> <td>24,82 ± 3,37</td> <td>22,58 ± 3,56</td> </tr> <tr> <td>Tobacco habit<sup>b</sup></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Smoker</td> <td>24 (77,42%)</td> <td>24 (66,67%)</td> </tr> <tr> <td>No smoker</td> <td>7 (22,58%)</td> <td>12 (33,33%)</td> </tr> <tr> <td>Still smoking</td> <td>6 (19,35%)</td> <td>7 (19,44%)</td> </tr> <tr> <td>No longer smoker</td> <td>25 (80,65%)</td> <td>29 (80,56%)</td> </tr> </tbody> </table>		Respiratory Exercise Group (n = 31)	Intervention group (n = 36)	Male	12 (38,71%)	14 (38,89%)	Female	19 (61,29%)	22 (61,11%)	Age <sup>a</sup> (years)	53,06 ± 12,29	50,03 ± 10,99	Diagnostic age <sup>a</sup> (years)	34,74 ± 11,23	33,53 ± 9,22	MS disease duration <sup>a</sup> (years)	18,35 ± 7,85	16,50 ± 6,87	EDSS <sup>a</sup>	5,21 ± 2,36	5,51 ± 2,31	Relapsing-remitting MS <sup>b</sup>	20 (64,5%)	29 (80,55%)	Primary progressive MS <sup>b</sup>	1 (3,26%)	1 (2,78%)	Secondary progressive MS <sup>b</sup>	10 (32,26%)	6 (16,67%)	Height <sup>a</sup>	164,97 ± 9,21	165,92 ± 10,47	Weight <sup>a</sup>	67,52 ± 10,74	63,31 ± 14,90	BMI <sup>a</sup>	24,82 ± 3,37	22,58 ± 3,56	Tobacco habit <sup>b</sup>			Smoker	24 (77,42%)	24 (66,67%)	No smoker	7 (22,58%)	12 (33,33%)	Still smoking	6 (19,35%)	7 (19,44%)	No longer smoker	25 (80,65%)	29 (80,56%)
	Respiratory Exercise Group (n = 31)	Intervention group (n = 36)																																																						
Male	12 (38,71%)	14 (38,89%)																																																						
Female	19 (61,29%)	22 (61,11%)																																																						
Age <sup>a</sup> (years)	53,06 ± 12,29	50,03 ± 10,99																																																						
Diagnostic age <sup>a</sup> (years)	34,74 ± 11,23	33,53 ± 9,22																																																						
MS disease duration <sup>a</sup> (years)	18,35 ± 7,85	16,50 ± 6,87																																																						
EDSS <sup>a</sup>	5,21 ± 2,36	5,51 ± 2,31																																																						
Relapsing-remitting MS <sup>b</sup>	20 (64,5%)	29 (80,55%)																																																						
Primary progressive MS <sup>b</sup>	1 (3,26%)	1 (2,78%)																																																						
Secondary progressive MS <sup>b</sup>	10 (32,26%)	6 (16,67%)																																																						
Height <sup>a</sup>	164,97 ± 9,21	165,92 ± 10,47																																																						
Weight <sup>a</sup>	67,52 ± 10,74	63,31 ± 14,90																																																						
BMI <sup>a</sup>	24,82 ± 3,37	22,58 ± 3,56																																																						
Tobacco habit <sup>b</sup>																																																								
Smoker	24 (77,42%)	24 (66,67%)																																																						
No smoker	7 (22,58%)	12 (33,33%)																																																						
Still smoking	6 (19,35%)	7 (19,44%)																																																						
No longer smoker	25 (80,65%)	29 (80,56%)																																																						
Intervention	2 premières semaines : 20% de la MIP, puis 30% le reste, ajusté toutes les deux semaines 15x1min, avec 1min de pause entre chaque sets.																																																							
Comparateur	3min/ex 5 exos : respiration diaphragmatique ; respiration thoractique ; respiration diaphragmatique + flexion d'épaule ; respiration + abduction d'épaule ; respiration + abduction dans le plan de la scapula																																																							
Critères de jugement	Mesure : juste après les 12 semaines Force des muscles respiratoires : MEP MIP Fonction respiratoire : MVV (maximum voluntary ventilation), FEV1(forced expiratory volume in the first second), FEF25-75 (mean expiratory flow), PEF (peak expiratory flow), VC, TV, FVC Dyspnée: Modified Borg scale Qualité de vie : SF-12																																																							

Echelle PEDro :

		Justifications
1	O	"All patients had been diagnosed with MS, were over 18 years old, had a disability lower than 9 in the Expanded Disability Status Scale (EDSS), and were able to understand the objectives, the evaluation tests, and the interventions of the study. Those participants with a current or past neurological pathology other than MS, who had a relapse of MS or any respiratory pathology during the four weeks prior to the beginning of the study, or who had any other complication that may have impeded the performance of the evaluation tests or the breathing techniques were excluded from the study" – p.2
2	N	"The participants were assigned consecutively, first to Intervention Group (IG) and then to Respiratory Exercise Group (REG)." p.2
3	O	"The principal investigator and the participants did not know to which group they were allocated" p.2
4	O	"No differences were found between the groups at the beginning of the trial" p.3
5	O	Groupe interventionnel : IMT ; groupe contrôle : exercices respiratoires avec le membre supérieur
6	N	"Respiratory training was not supervised"
7	N	Non précisé
8	O	"Only one participant in the IG left the program due to fatigue"
9	O	Le nombre de sujets randomisés et analysés est le même
10	O	Table 2
11	N	Pas d'estimation de l'effet ni de sa variabilité

## ANNEXE 3 : ECHELLE PEDRO

### **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: |
-

## ANNEXE 4 : ECHELLE AMSTAR-2

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

<p><b>1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?</b></p>		
<p>For Yes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Population</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Intervention</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Comparator group</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Outcome</li> </ul>	<p>Optional (recommended)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Timeframe for follow-up</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> Yes</li> <li><input type="checkbox"/> No</li> </ul>
<p><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></p>		
<p>For Partial Yes: The authors state that they had a written protocol or guide that included ALL the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> review question(s)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> a search strategy</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> inclusion/exclusion criteria</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> a risk of bias assessment</li> </ul>	<p>For Yes: As for partial yes, plus the protocol should be registered and should also have specified:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> a meta-analysis/synthesis plan, if appropriate, <i>and</i></li> <li><input type="checkbox"/> a plan for investigating causes of heterogeneity</li> <li><input type="checkbox"/> justification for any deviations from the protocol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Yes</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes</li> <li><input type="checkbox"/> No</li> </ul>
<p><b>3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?</b></p>		
<p>For Yes, the review should satisfy ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> <i>Explanation for including only RCTs</i></li> <li><input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for including only NRSI</i></li> <li><input type="checkbox"/> OR <i>Explanation for including both RCTs and NRSI</i></li> </ul>		
<p><b>4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?</b></p>		
<p>For Partial Yes (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> searched at least 2 databases (relevant to research question)</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> provided key word and/or search strategy</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> justified publication restrictions (e.g. language)</li> </ul>	<p>For Yes, should also have (all the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="checkbox"/> searched the reference lists / bibliographies of included studies</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> searched trial/study registries</li> <li><input type="checkbox"/> included/consulted content experts in the field</li> <li><input type="checkbox"/> where relevant, searched for grey literature</li> <li><input type="checkbox"/> conducted search within 24 months of completion of the review</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Yes</li> <li><input checked="" type="checkbox"/> Partial Yes</li> <li><input type="checkbox"/> No</li> </ul>
<p><b>5. Did the review authors perform study selection in duplicate?</b></p>		
<p>For Yes, either ONE of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> at least two reviewers independently agreed on selection of eligible studies and achieved consensus on which studies to include</li> <li><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.</li> </ul>		

**6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?**

For Yes, either ONE of the following:

- at least two reviewers achieved consensus on which data to extract from included studies  Yes
- OR two reviewers extracted data from a sample of eligible studies and achieved good agreement (at least 80 percent), with the remainder extracted by one reviewer.  No

**7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?**

For Partial Yes:

- provided a list of all potentially relevant studies that were read in full-text form but excluded from the review

For Yes, must also have:

- Justified the exclusion from the review of each potentially relevant study

- Yes
- Partial Yes
- No

**8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?**

For Partial Yes (ALL the following):

- described populations
- described interventions
- described comparators
- described outcomes
- described research designs

For Yes, should also have ALL the following:

- described population in detail
- described intervention in detail (including doses where relevant)
- described comparator in detail (including doses where relevant)
- described study's setting
- timeframe for follow-up

- Yes
- Partial Yes
- No

**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?**

**RCTs**

For Partial Yes, must have assessed RoB from

- unconcealed allocation, *and*
- lack of blinding of patients and assessors when assessing outcomes (unnecessary for objective outcomes such as all-cause mortality)

For Yes, must also have assessed RoB from:

- allocation sequence that was not truly random, *and*
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

- Yes
- Partial Yes
- No
- Includes only NRSI

**NRSI**

For Partial Yes, must have assessed RoB:

- from confounding, *and*
- from selection bias

For Yes, must also have assessed RoB:

- methods used to ascertain exposures and outcomes, *and*
- selection of the reported result from among multiple measurements or analyses of a specified outcome

- Yes
- Partial Yes
- No
- Includes only RCTs

**10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?**

For Yes

- 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  Yes
- No

**11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?**

**RCTs**

For Yes:

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis   | <input type="checkbox"/> Yes                        |
| <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results and adjusted for heterogeneity if present. | <input type="checkbox"/> No                         |
| <input type="checkbox"/> AND investigated the causes of any heterogeneity  | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

**For NRSI**

For Yes:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> The authors justified combining the data in a meta-analysis  | <input type="checkbox"/> Yes                        |
| <input type="checkbox"/> AND they used an appropriate weighted technique to combine study results, adjusting for heterogeneity if present   | <input type="checkbox"/> No                         |
| <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 | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |
| <input type="checkbox"/> AND they reported separate summary estimates for RCTs and NRSI separately when both were included in the review  |   |

**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?**

For Yes:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs  | <input type="checkbox"/> Yes                        |
| <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. | <input type="checkbox"/> No                         |
|   | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

**13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?**

For Yes:

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> included only low risk of bias RCTs   | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
| <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 | <input type="checkbox"/> No             |

**14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?**

For Yes:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> There was no significant heterogeneity in the results  |   |
| <input checked="" 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 | <input checked="" type="checkbox"/> Yes |
|   | <input type="checkbox"/> No             |

**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?**

For Yes:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> performed graphical or statistical tests for publication bias and discussed the likelihood and magnitude of impact of publication bias | <input type="checkbox"/> Yes                        |
|   | <input type="checkbox"/> No                         |
|   | <input type="checkbox"/> No meta-analysis conducted |

**16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?**

For Yes:

- |   |                              |
|---|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> The authors reported no competing interests OR   | <input type="checkbox"/> Yes |
| <input type="checkbox"/> The authors described their funding sources and how they managed potential conflicts of interest | <input type="checkbox"/> No  |

## **Abstract**

Context : Multiple sclerosis is the most common progressive neurologic pathology in young adults. As it is a lifelong and disabling disease, ways of dealing with it are sought to manage the symptoms and ameliorate the life of these patients. Rehabilitation can be limited due to muscular dysfunction; respiratory muscle training then appears to be an interesting tool in multiple outcomes. It has been proved its several effects on others neuromuscular diseases and is the object of this present study.

Objectives : To assess the impact of respiratory muscle training with resistive devices on respiratory muscle strength, pulmonary function, dyspnea, fatigue, and health-related quality of life, in patients with multiple sclerosis.

Method : The databases PubMed, ScienceDirect, Web of science, PEDro and Cochrane were investigated. Randomized controlled trials were included in this review that investigated the effect of respiratory muscle training with devices in people diagnosed with multiple sclerosis.

Conclusion : Eight studies have been examined. Respiratory muscle training seems to have a positive effect on respiratory muscle strength, pulmonary function (forced vital capacity), dyspnea, fatigue, and quality of life, but conclusion can be done on its real effects. Further research could be made to clarify these results, and to assess its effect on functional capacity.

Key-words : Multiple sclerosis ; respiratory muscle training ; breathing exercises ; maximal expiratory pressure ; maximal inspiratory pressure ; forced vital capacity ; dyspnea ; fatigue ; health-related quality of life

## **Résumé**

Contexte : La sclérose en plaque est la pathologie progressive neurologique la plus commune chez les jeunes adultes. Sa chronicité et le handicap qu'elle engendre rendent la rééducation challengeante, et des moyens de diminuer les symptômes et améliorer la qualité de vie sont recherchés. Le renforcement des muscles respiratoires a fait ses preuves dans plusieurs autres pathologies neuromusculaires, et fait donc l'objet de cette revue.

Objectifs : Evaluer l'efficacité du renforcement des muscles respiratoires à l'aide d'un appareil à pression avec résistance sur la force des muscles respiratoires et la fonction pulmonaire ainsi que son impact sur la dyspnée, la fatigue et la qualité de vie.

Méthode : Les bases de données PubMed, Cochrane, Science Direct, PEDro, et Web of Science ont été recherchées. Les critères d'inclusions étaient les suivants : essais contrôlés randomisés ou quasi-randomisés évaluant les effets du renforcement des muscles inspiratoires et/ou expiratoires avec appareils résistifs chez des personnes diagnostiquées de sclérose en plaques.

Conclusion : L'entraînement des muscles respiratoire semble avoir des potentiels bénéfiques dans les critères de jugement étudiés, mais l'ensemble ne montre pas de preuves suffisantes. De futures recherches pourraient être effectuées en ciblant davantage les impacts sur les capacités fonctionnelles.

Mots-clés : Sclérose en plaque ; Renforcement des muscles respiratoire ; entraînement respiratoire ; pression expiratoire maximale ; pression inspiratoire maximale ; capacité vitale forcée ; dyspnée ; fatigue ; qualité de vie