



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# THÈSE

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Le 22 Novembre 2012 à Nancy

Par

**M. Nicolas VERTU**

**Né le 28 avril 1985 à Épinal**

**Élève de l'école du Val-de-grâce de Paris**

**Ancien élève de l'École du Service de Santé des Armées de Lyon-Bron**

**COMPARAISON D'EFFICACITÉ ENTRE LA  
CRYOTHÉRAPIE GAZEUSE HYPERBARE ET LA CRYOTHÉRAPIE  
CONVENTIONNELLE  
DANS LE TRAITEMENT DES ENTORSES EXTERNES DE LA CHEVILLE**

*Étude randomisée auprès d'une population de militaires*

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jean PAYSANT

M. le Professeur François SIRVEAUX

M. le Professeur Bruno CHENUÉL

M. le Professeur Denis LAGAUCHE

Président de jury

Juge

Juge

Maître de thèse



# THÈSE

Pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Le 22 Novembre 2012 à Nancy

Par

**M. Nicolas VERTU**

**Né le 28 avril 1985 à Épinal**

**Élève de l'école du Val-de-grâce de Paris**

**Ancien élève de l'École du Service de Santé des Armées de Lyon-Bron**

**COMPARAISON D'EFFICACITÉ ENTRE LA  
CRYOTHÉRAPIE GAZEUSE HYPERBARE ET LA CRYOTHÉRAPIE  
CONVENTIONNELLE  
DANS LE TRAITEMENT DES ENTORSES EXTERNES DE LA CHEVILLE**

*Étude randomisée auprès d'une population de militaires*

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Jean PAYSANT

M. le Professeur François SIRVEAUX

M. le Professeur Bruno CHENUÉL

M. le Professeur Denis LAGAUCHE

Président de jury

Juge

Juge

Maître de thèse

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

**Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE**

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI  
Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD  
Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ  
Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN  
Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

**Asseseurs :**

- 1 <sup>er</sup> Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 <sup>ème</sup> Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 <sup>ème</sup> Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
<b>Asseseurs Relations Internationales</b>	Professeur Jacques HUBERT

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX  
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGÉ - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY  
Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET -  
Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre  
DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard  
DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD  
Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET  
Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES -  
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS  
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ – Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-  
VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert  
PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL  
Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER  
Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET  
Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ  
Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)  
Professeur Gilles GROSDIDIER  
Professeur Marc BRAUN

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

#### 43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

#### 44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4<sup>ème</sup> sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

#### 45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIIEWSKI – Professeur Evelyne SCHVOERER

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

#### 46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4<sup>ème</sup> sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUSSON

#### 47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4<sup>ème</sup> sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

#### 48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)*

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeur Marie-Reine LOSSER

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Réanimation ; médecine d'urgence)*

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)*

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4<sup>ème</sup> sous-section : *(Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)*

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE  
Professeur Luc TAILLANDIER – Professeur Louis MAILLARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN  
Professeur Thierry CIVIT – Professeur Sophie COLNAT-COULBOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénéréologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)**

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

**55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON – Professeur Muriel BRIX

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>ème</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ**

Médecine Générale

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cytologie et histologie)**

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Docteur Aude BRESSENOT

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Docteur Damien MANDRY

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Silvia VARECHOVA

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Biologie Cellulaire)**

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN – Docteur Corentine ALAUZET

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Madame Marie MACHOUART



**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

**2<sup>ème</sup> sous-section** (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteur Isabelle THAON

**3<sup>ème</sup> sous-section** (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**2<sup>ème</sup> sous-section :** (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**3<sup>ème</sup> sous-section :** (*Dermato-vénéréologie*)

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteur Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**4<sup>ème</sup> sous-section :** (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Docteur Stéphane ZUILY

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section :** (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Docteur Laure JOLY

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**3<sup>ème</sup> sous-section :**

Docteur Olivier MOREL

**5<sup>ème</sup> sous-section :** (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Elisabeth STEYER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

**5<sup>ème</sup> section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE**

Monsieur Vincent LHUILLIER

19<sup>ème</sup> section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE  
Madame Joëlle KIVITS

40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT  
Monsieur Jean-François COLLIN

60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE  
Monsieur Alain DURAND

61<sup>ème</sup> section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL  
Monsieur Jean REBSTOCK

64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE  
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA  
Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66<sup>ème</sup> section : PHYSIOLOGIE  
Monsieur Nguyen TRAN

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale  
Docteur Sophie SIEGRIST  
Docteur Arnaud MASSON  
Docteur Pascal BOUCHE

=====

## PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE  
Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Michel BOULANGÉ  
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ  
Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT  
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL  
Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT  
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT  
Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET

## DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume Uni)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de  
Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô  
Chi Minh-Ville (VIETNAM)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (USA)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de WUHAN (CHINE)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS  
(1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto  
(JAPON)*

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

## **ÉCOLE DU VAL-DE-GRÂCE**

### **A Monsieur le Médecin Général Inspecteur Maurice VERGOS**

Directeur de l'École du Val-de-Grâce

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Officier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Récompenses pour travaux scientifiques et techniques – échelon vermeil

Médaille d'honneur du Service de Santé des Armées

### **A Monsieur le Médecin Général Jean-Didier CAVALLO**

Directeur adjoint de l'École du Val-de-Grâce

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Chevalier des Palmes Académiques

Récompenses pour travaux scientifiques et techniques – échelon argent

Médaille d'honneur du Service de Santé des Armées

# **HÔPITAL D'INSTRUCTION DES ARMÉES LEGOUEST – METZ**

## **Monsieur le Médecin Chef des Service de classe normale**

### **Patrick GERGOY**

Médecin Chef de l'Hôpital d'Instruction des Armées Legouest

Chevalier de la Légion d'Honneur

Officier de l'Ordre National du Mérite

Médaille d'Honneur du Service de Santé des Armées

Médaille de la défense Nationale échelon bronze

~

## **Monsieur le Médecin en Chef Jean-Paul PEREZ**

Médecin Chef adjoint de l'Hôpital d'Instruction des Armées Legouest

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier de l'Ordre National du Mérite

Médaille d'Honneur du Service de Santé des Armées – échelon bronze

Récompenses pour travaux scientifiques et techniques – échelon bronze

~

## **Monsieur le Médecin en Chef Philippe REY**

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

Référent pédagogique de l'Hôpital d'Instruction des Armées Legouest

Chef de service de Maladies Digestives

Chevalier de la Légion d'Honneur

Chevalier des Palmes Académiques

Récompenses pour travaux scientifiques et techniques – échelon bronze

# **REMERCIEMENTS**

***A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE JURY***

**Monsieur le Professeur Jean PAYSANT**

Professeur de Médecine physique et réadaptation

*Votre présence en ce jour nous honore et nous vous remercions de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à notre travail. Nous vous témoignons toute notre gratitude et vous prions d'accepter l'expression de notre profond respect.*

***A NOS MAÎTRES ET JUGES***

**Monsieur le Professeur François SIRVEAUX**

Professeur de Chirurgie orthopédique et traumatologie

*Vous avez accepté de siéger à notre jury de thèse et nous vous en remercions. Nous vous prions d'accepter notre sincère considération.*

~

**Monsieur le Professeur Bruno CHENUÉL**

Professeur de Physiologie

*Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger à notre jury de thèse et de l'intérêt porté à notre travail. Nous vous prions de croire en l'assurance de nos sentiments les meilleurs.*

***A NOTRE DIRECTEUR ET JUGE***

**Monsieur le Professeur Denis LAGAUCHE**

Professeur de Médecine physique et réadaptation, Agrégé du Val-de-Grâce  
Ancien chef de service de Médecine Physique et Réadaptation de l'HIA Legouest

*Vous nous avez fait l'honneur de nous accompagner dans ce projet et nous avez aidé à surmonter les difficultés rencontrées. Nous vous remercions pour vos précieux conseils et votre soutien tout au long de la réalisation de cette thèse. Travailler à vos côtés a été extrêmement enrichissant et instructif, tant sur le plan médical que militaire. Vos connaissances et votre dévouement vous honorent. Vous avoir eu comme Maître fût une chance dont nous sommes pleinement conscients, et nous espérons très sincèrement avoir été à la hauteur de vos attentes.*

**Aux**

**Médecin en Chef Pierre MAHE**

**Médecin en Chef Pierre ROUSSEL**

**Médecin en Chef Laurent JOURNAUX**

**Médecin en Chef François LIMAS**

**Médecin en Chef Mickael CHINELLATO**

**Médecin en Chef THIBAUDIN**

**Médecin en Chef Joël AIT-CHEIKH**

**Médecin Principal Mickael MORIS**

**Médecin Principal Bastien PAGLIANO**

**Médecin Principal Xavier QUERAN**

**Médecin Hubert NIELLY**

**Médecin Laurent CAVALIER**

**Médecin Alice BERNARD**

*Vous qui avez accepté de participer à cette étude, vous nous avez accueillis au sein de vos antennes médicales. Soyez remerciés, ainsi que vos équipes, pour votre implication dans ce projet.*



**A Madame Barbara ANDRÉANI**

Secrétaire Médicale de Classe Supérieure  
Attachée de Recherche Clinique du Centre Régional de Documentation  
Scientifique et de Recherche Clinique de l'HIA Legouest

*Barbara, je te remercie pour ton investissement, ton soutien et ton aide qui m'ont été indispensables, tant dans l'élaboration du protocole que dans sa réalisation et son suivi. Tu réalises un travail formidable qui mérite d'être connu de tous.*

~

**Au Médecin Paul BERNARD**

Médecin adjoint de l'antenne médicale de Chaumont  
Ancien interne de l'HIA Legouest

*Polo, je te remercie sincèrement de ton implication dans ce projet. Tu as été indéniablement un exemple pour moi et nombreux de tes co-internes. Ta disponibilité et ta camaraderie t'honorent et nous rappellent combien nos traditions communes sont précieuses.*

**Aux**

**Médecin en Chef Bruno GRAFFIN**

Professeur agrégé du Val-de-Grâce  
Chef du service de SMIMIT de l'HIA Legouest

~

**Médecin en Chef Henri LEHOT**

Chef de service des Urgences de l'HIA Legouest

~

**Docteur Jean-Marc SCHNEIDER**

Chef de service de pédiatrie du CHR de Thionville

~

**Médecin en Chef BLANCO de la TORRE**

Médecin Chef du Centre Médical des Armées de Nancy

*Vous nous avez accueillis au sein de vos services durant nos semestres d'internat. Nous vous remercions de votre investissement au quotidien dans notre formation et vous prions de croire en notre profonde gratitude.*

### **À mes parents, Martine et Rémy :**

*Vous qui m'avez vu grandir, vous m'avez toujours apporté votre amour. Vous avez su me donner l'envie de réussir et m'en avez procuré les moyens.*

*Vous m'avez apporté votre soutien lors de tous les moments difficiles que j'ai traversés et toujours accompagné dans la voie que je choisissais.*

*Chaque jour conscient de la chance de vous avoir, je tiens à vous dédier ce travail qui n'aurait sûrement pas été sans l'éducation et les valeurs que vous m'avez inculqué.*

~

### **Pierre et Laurent :**

*Mes frères, vous avez supporté mes tours et filouteries, m'avez montré le chemin parfois, accompagnés dans mes joies et mes tristesses. Je vous dois ces années heureuses qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.*

~

### **Papy, Mamie :**

*De mon enfance à ce jour, je ne compte que des souvenirs heureux en votre présence. Vous nous avez toujours donné sans compter et appris le vrai sens du mot famille. Votre présence aujourd'hui est un profond bonheur.*

~

### **Cousins, cousines :**

*En souvenir de notre enfance, vous avez été mes compagnons de route. C'est avec vous que j'ai fait mes premières bêtises et, je l'espère, sûrement pas les dernières !*

**Joe, Laura, Lolo, Shiv :**

*Depuis le premier jour à la Boîte, vous avez toujours été présents. Les années passées à vos côtés ont été des plus heureuses et je suis sûr que nos chemins ne s'éloigneront jamais bien loin.*

**Chacal, Montlão, Mathias, Kévin, Enguerrand :**

*Mes amis de labeur, mes amis de liste noire, mes amis de soirées, vous m'avez apporté plus que votre amitié. Les choix que nous avons faits nous ont éloignés dans l'espace mais pas dans le cœur.*

**Rémi, Augustin, Clovis, Audrey :**

*Collègues de promotion et d'internat, travailler avec vous a été un réel plaisir. En souvenir des soirées Metzines passées en votre compagnie.*

**Anne et Gégé :**

*Je vous remercie de votre bonne humeur et des moments de rigolade passés en votre compagnie. En souvenir de ces cours d'ostéo à Bobigny. Je vous souhaite plein de bonheur et espère vous revoir souvent.*

**Carréliens, Grange Blanches, Lyon-Nord, Lyon Sud, Pharmas, collat' tous mes camarades de promotion et de la Boîte :**

*Ce nom que nous partageons et les années passées ensemble ont créé des liens forts, uniques et définitifs. Vous serez toujours les bienvenus. J'espère sincèrement que nos routes se croiseront souvent et longtemps.*

**À la team des SIGYCOP : Ondine, Nouchan, Emilien**

*Que le loisir que nous partageons soit l'occasion de ne pas nous perdre de vue.*

**À Léon !**

*Parrain de promotion, exemple à suivre, mais aussi cri de ralliement avant le premier verre de soirées toujours raffinées.*

# Serment d'Hippocrate

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

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

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

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

*Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.*

*Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.*

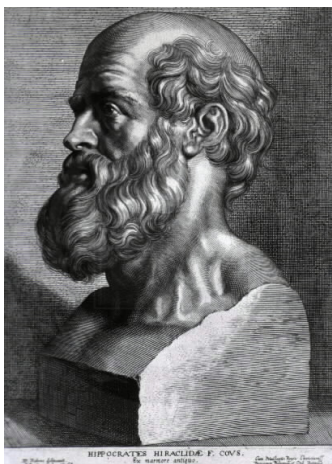
*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

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

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

*J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.*

*Que les Hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »*





**PRO PATRIA ET HUMANITATE**



---

## SOMMAIRE

---

<b>Table des matières .....</b>	<b>2</b>
<b>Table des tableaux.....</b>	<b>7</b>
<b>Table des figures .....</b>	<b>9</b>
<b>Table des illustrations .....</b>	<b>10</b>
<b>Abréviations .....</b>	<b>11</b>
<b>Introduction.....</b>	<b>12</b>
<b>1<sup>ère</sup> PARTIE : L'entorse externe de cheville.....</b>	<b>14</b>
<b>2<sup>ème</sup> PARTIE : La cryothérapie .....</b>	<b>37</b>
<b>3<sup>ème</sup> PARTIE : Etude .....</b>	<b>49</b>
<b>4<sup>ème</sup> PARTIE : Résultats .....</b>	<b>71</b>
<b>5<sup>ème</sup> PARTIE : Discussion et conclusion .....</b>	<b>82</b>
<b>6<sup>ème</sup> PARTIE : Bibliographie.....</b>	<b>92</b>
<b>7<sup>ème</sup> PARTIE : Annexes .....</b>	<b>100</b>

# TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	12
<b>1<sup>ère</sup> PARTIE : L'entorse externe de cheville.....</b>	<b>14</b>
<b>1. Généralités, épidémiologie.....</b>	<b>14</b>
<b>2. Anatomie fonctionnelle de la cheville.....</b>	<b>15</b>
2.1. Les surfaces articulaires .....	16
2.1.1. L'articulation talo-crurale .....	16
2.1.2. L'articulation subtalaire.....	18
2.1.3. L'articulation tibio-fibulaire inférieure.....	19
2.2. Les ligaments de l'articulation talo-crurale .....	19
2.2.1. Le ligament collatéral latéral .....	19
2.2.2. Le ligament collatéral médial (LCM).....	21
2.2.3. Les ligaments antérieurs et postérieurs.....	22
2.3. Les muscles et tendons .....	22
2.3.1. Les muscles abducteurs-pronateurs : les fibulaires.....	22
2.3.2. Les muscles adducteurs-supinateurs : les muscles tibiaux.....	23
<b>3. Descriptif lésionnel de l'entorse externe de cheville .....</b>	<b>24</b>
3.1. Mécanismes .....	24
3.2. Facteurs favorisants et protecteurs .....	26
3.2.1. Facteurs intrinsèques .....	26
3.2.2. Facteurs extrinsèques.....	26
3.3. Classifications cliniques et radio-cliniques .....	27
3.3.1. Classifications cliniques .....	27
3.3.2. Classifications radio-cliniques.....	29
3.3.3. Classifications par l'imagerie .....	30
<b>4. Principes thérapeutiques.....</b>	<b>33</b>
4.1. Les phases de cicatrisation ligamentaire .....	33
4.2. Traitement symptomatique .....	34
4.3. Traitement fonctionnel .....	34
4.3.1. Intérêt.....	34
4.3.2. Moyens.....	35
4.3.3. Application .....	35



4.4. Traitement orthopédique.....	36
4.5. Traitements antalgiques.....	36
<b>2<sup>ème</sup> PARTIE : La cryothérapie .....</b>	<b>37</b>
<b>1. Rappels et historique.....</b>	<b>37</b>
<b>2. Intégration du stimulus « froid ».....</b>	<b>38</b>
2.1. Les récepteurs cutanés.....	38
2.1.1. Les nocicepteurs .....	38
2.1.2. Les thermorécepteurs.....	38
2.1.3. Les mécanorécepteurs.....	39
2.2. Les voies afférentes .....	40
2.3. Les centres supérieurs .....	40
2.4. Les voies efférentes .....	41
2.4.1. Réponse Locale.....	41
2.4.2. Réponse systémique.....	41
<b>3. Effets physiologiques du froid sur l'organisme .....</b>	<b>42</b>
3.1. Effet antalgique .....	42
3.2. Effet anti-inflammatoire .....	42
3.3. Effet myorelaxant.....	43
3.4. Effet anti-œdémateux et vasculaire .....	43
<b>4. Techniques actuelles de cryothérapie.....</b>	<b>44</b>
4.1. Poches de froid : glace et cold packs.....	44
4.2. Sels de nitrate d'ammonium .....	44
4.3. Bombes de froid.....	45
4.4. Cryothérapie par air pulsé.....	45
<b>5. La Neurocryostimulation ou Cryothérapie Gazeuse Hyperbare :</b>	
<b>Principes et spécificités.....</b>	<b>46</b>
5.1. Choc thermique .....	46
5.2. Effet local drainant.....	47
5.3. Effet neurovégétatif.....	47

<b>3<sup>ème</sup> PARTIE : Etude</b> .....	49
<b>1. Introduction : les fondements</b> .....	49
<b>2. Objectifs</b>	49
2.1. Objectif principal .....	49
2.2. Objectifs secondaires .....	51
<b>3. Méthodologie</b> .....	55
3.1. Schéma d'étude .....	55
3.2. Population .....	55
3.2.1. Critères d'inclusion .....	55
3.2.2. Critères de non inclusion.....	55
3.2.3. Nombre de sujets nécessaires .....	56
3.2.4. Plan d'analyse .....	57
3.2.5. Mode et faisabilité du recrutement .....	59
3.2.6. Durée de l'étude .....	59
3.3. Randomisation .....	59
3.4. Déroulement pratique du protocole .....	60
3.4.1. Mise en place .....	60
3.4.2. Recueil du consentement .....	61
3.4.3. Sélection/Inclusion.....	61
3.4.4. Consultation.....	62
3.4.5. Application des séances de cryothérapie .....	62
3.4.6. Suivi et traitement des données.....	64
3.4.7. Recueil des effets indésirables .....	64
3.4.8. Recueil de la durée des inaptitudes temporaires.....	66
<b>4. Présentation administrative et financière</b> .....	67
4.1. Equipe de recherche.....	67
4.1.1. Investigateur principal .....	67
4.1.2. Co-investigateurs.....	67
4.1.3. Supervision scientifique et méthodologie statistique .....	68
4.1.4. Surveillance de la réalisation .....	68
4.1.5. Coordination.....	68
4.2. Budget.....	69
4.3. Assurance et enregistrement AFSSAPS par le promoteur.....	69

4.4. Autorisation du CPP-Est .....	69
4.5. Autorisation de mise en œuvre AFSSAPS .....	70
4.6. Ouverture des centres .....	70
<b>4<sup>ème</sup> PARTIE : Résultats.....</b>	<b>71</b>
<b>1. Population .....</b>	<b>71</b>
<b>2. Caractéristiques de la population (inclusion+suivi) stratifiées sur le groupe de randomisation.....</b>	<b>71</b>
<b>3. Analyses statistiques pour le critère de jugement principal.....</b>	<b>74</b>
3.1. Comparaison du différentiel des EVA douleur entre début et fin du traitement.....	74
3.1.1. Dans la population générale.....	74
3.1.2. Par sous-groupe .....	74
3.2. Effet immédiat de la technique de cryothérapie entre le début et la fin de la séance (objectif secondaire).....	77
3.2.1. Dans la population générale.....	77
3.2.2. Par sous-groupe .....	78
3.3. Autres objectifs secondaires .....	81
3.3.1. Consommation en antalgiques type paracétamol.....	81
3.3.2. Durée des inaptitudes temporaires de travail.....	81
3.3.3. Effet rémanent de la cryothérapie .....	81
<b>5<sup>ème</sup> PARTIE : Discussion et conclusion.....</b>	<b>82</b>
<b>1. Analyse des résultats .....</b>	<b>82</b>
<b>2. Limites et biais de l'étude.....</b>	<b>86</b>
2.1. Nombre de sujets insuffisant .....	86
2.2. Population non représentative de la population générale.....	87
2.3. Biais d'attrition.....	87
2.4. Biais de classement.....	88
<b>3. Difficultés rencontrées .....</b>	<b>88</b>
3.1. Contraintes de budget .....	88
3.2. Contraintes de temps.....	89

3.3. Contraintes du multicentrisme .....	89
<b>4. Conclusions .....</b>	<b>90</b>
<b>6<sup>ème</sup> PARTIE : Bibliographie .....</b>	<b>92</b>
<b>7<sup>ème</sup> PARTIE : Annexes.....</b>	<b>100</b>
<b>Annexe 1 :</b> Notice d'information / Formulaire de consentement.....	100
<b>Annexe 2 :</b> Formulaire de sélection.....	107
<b>Annexe 3 :</b> Formulaire d'inclusion.....	108
<b>Annexe 4 :</b> Information aux médecins d'unité .....	109
<b>Annexe 5 :</b> Fiche de recueil des données.....	120
<b>Annexe 6 :</b> Fiche d'événement indésirable.....	121
<b>Annexe 7 :</b> Demande de financement .....	122
<b>Annexe 8 :</b> Enregistrement Recherches et Collections Biologiques .....	123
<b>Annexe 9 :</b> Protection des volontaires.....	124
<b>Annexe 10 :</b> Autorisation CPP .....	125
<b>Annexe 11 :</b> Autorisation de mise en œuvre AFSSAPS .....	127

## TABLE DES TABLEAUX

<b>Tableau I :</b>	Classification clinique en trois grades des entorses externes de cheville .....	28
<b>Tableau II :</b>	Classification clinique en deux grades des entorses externes de cheville .....	28
<b>Tableau III :</b>	Classification radio clinique de O'Donoghue.....	29
<b>Tableau IV :</b>	Classification radio clinique de Trévino.....	29
<b>Tableau V :</b>	Classification de Castaing .....	30
<b>Tableau VI :</b>	Classification de Brasseur et Morvan.....	30
<b>Tableau VII :</b>	Classification de Bordet.....	31
<b>Tableau VIII :</b>	Classification de De Lécluse .....	32
<b>Tableau IX :</b>	Les mécanorécepteurs .....	40
<b>Tableau X :</b>	Descriptif des caractéristiques générales de la population..	71
<b>Tableau XI :</b>	Descriptif des caractéristiques : données d'inclusion et de suivi dans le groupe Neurocryostimulation .....	72
<b>Tableau XII :</b>	Descriptif des caractéristiques : données d'inclusion et de suivi dans le groupe Poches de froid.....	73
<b>Tableau XIII :</b>	Comparaison du différentiel des EVA douleur recueillies entre le début et la fin du traitement selon le groupe .....	74
<b>Tableau XIV :</b>	Comparaison du différentiel des EVA douleur recueillies entre le début et la fin du traitement, selon groupe, cas des entorses de grade 1 .....	74
<b>Tableau XV :</b>	Comparaison du différentiel des EVA douleur recueillies entre le début et la fin du traitement, selon groupe, cas des entorses de grade 2 .....	75
<b>Tableau XVI :</b>	Comparaison du différentiel des EVA douleur recueillies entre le début et la fin du traitement, selon groupe, cas des entorses de grade 3 .....	75
<b>Tableau XVII :</b>	Comparaison du différentiel des EVA douleur recueillies entre le début et la fin de séance selon le groupe .....	77

<b>Tableau XVIII :</b> Comparaison du différentiel des EVA douleur recueillies entre le début et la fin de chaque séance, selon le groupe, cas des entorses de grade 1 .....	78
<b>Tableau XIX :</b> Comparaison du différentiel des EVA douleur recueillies entre le début et la fin de chaque séance, selon le groupe, cas des entorses de grade 2.....	79
<b>Tableau XX :</b> Comparaison du différentiel des EVA douleur recueillies entre le début et la fin de chaque séance, selon le groupe, cas des entorses de grade 3.....	80
<b>Tableau XXI :</b> Consommation totale en antalgique type Paracétamol (en grammes) .....	81
<b>Tableau XXII :</b> Durée des inaptitudes temporaires (en jours).....	81

## TABLE DES FIGURES

<b>Figure 1 :</b>	Axes de la cheville, d'après KAPANDJI (12).....	15
<b>Figure 2 :</b>	Axe de Henke .....	16
<b>Figure 3 :</b>	Vue antéro-interne de l'articulation talo-crurale, d'après KAPANDJI (12).....	17
<b>Figure 4 :</b>	Articulation subtalaire, d'après KAPANDJI (12).....	18
<b>Figure 5 :</b>	Ligaments de l'articulation talo-crurale vue externe, d'après KAPANDJI (12).....	19
<b>Figure 6 :</b>	Ligaments de l'articulation talo-crurale vue interne, d'après KAPANDJI (12).....	21
<b>Figure 7 :</b>	Chronologie de la cicatrisation du collagène, d'après Evans ....	34
<b>Figure 8 :</b>	Jet de gaz CGH, d'après Cluzeau.....	47
<b>Figure 9 :</b>	Déroulement du protocole de soin, objectif principal .....	50
<b>Figure 10 :</b>	Déroulement du protocole de soin, objectif secondaire n°1A....	51
<b>Figure 11 :</b>	Déroulement du protocole de soin, objectif secondaire n°1B....	52
<b>Figure 12 :</b>	Déroulement du protocole de soin, objectif secondaire n°2 A...	53
<b>Figure 13 :</b>	Déroulement du protocole de soin, objectif secondaire n°2B....	54
<b>Figure 14 :</b>	Evolution moyenne des EVA douleur recueillies avant chaque intervention.....	76

---

## TABLE DES ILLUSTRATIONS

---

<b>Photo 1 :</b> Cryo Cuff ®.....	44
<b>Photo 2 :</b> Cold Packs ®.....	44
<b>Photo 3 :</b> Bombe de froid .....	45
<b>Photo 4 :</b> Appareil Cryoflow 1000 ®.....	45



## ABRÉVIATIONS

**AFSSAPS** : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**CGH** : Cryothérapie Gazeuse Hyperbare

**CMA** : Centre Médical des Armées

**CPP** : Comité de Protection des Personnes

**CREDOC** : Centre Régional de Documentation et de Recherche Clinique

**DCSSA** : Direction Centrale du Service de Santé des Armées

**HBPM** : Héparine de bas poids moléculaire

**LCF** : Ligament calcanéo-fibulaire

**LCM** : Ligament collatéral médial

**LTCI** : Ligament talo-calcanéen inférieur (du sinus du tarse)

**LTFA** : Ligament talo-fibulaire antérieur

**LTFP** : Ligament talo-fibulaire postérieur

**NCS** : Neurocryostimulation

**SMU** : Service Médical d'Unité

## INTRODUCTION

La thérapie par le froid (cryothérapie) est depuis longtemps conseillée dans le traitement des douleurs. Déjà au temps d'Hippocrate et de ses aphorismes, l'eau froide des torrents et la neige étaient utilisées pour traiter les tuméfactions. Selon lui, le chaud détruisait le froid, et le froid le chaud (1).

De nos jours, la cryothérapie est principalement utilisée en rhumatologie et en traumatologie du sport pour ses effets analgésiants et anti-oedémateux (2,3).

En 1993, un nouveau procédé de cryothérapie a vu le jour sous l'investigation du Dr Cluzeau : la Cryothérapie Gazeuse Hyperbare (CGH) ou Neurocryostimulation. Celle-ci consiste en une pulvérisation de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) à - 78°C sous une pression de 2,2 bars provoquant au niveau de son application un choc thermique. Il en découlerait une cascade de réactions physiologiques locales et systémiques (4). Cependant, malgré une utilisation déjà répandue sur les terrains de sport, aucune étude n'a, à ce jour, montré une efficacité supérieure de la CGH par rapport à un traitement habituel par glaçage simple.

Les entorses de la cheville sont des pathologies très fréquentes dont le traitement en phase initiale répond à l'acronyme « GREC » : Glaçage, Repos, Elévation, Compression (5).

Pour des sportifs réguliers, tels qu'en milieu militaire, il est aisé de penser que leur incidence est considérablement augmentée avec un enjeu véritable sur les capacités opérationnelles des unités.

Partant de ces constatations, il nous a paru logique de comparer dans cette population de sportifs l'efficacité de deux méthodes de cryothérapie.

Le but de notre travail est donc de montrer une efficacité supérieure de la neurocryostimulation sur la cryothérapie conventionnelle (représentée par l'application directe de poches de froid) dans l'entorse externe de cheville, en prenant comme critère principal de jugement la diminution possible des douleurs. Cette efficacité supérieure induirait dans le même temps une diminution probable de la consommation d'antalgiques.

D'autre part, on pourrait supposer qu'un traitement plus efficace de la douleur permettrait de diminuer la durée des inaptitudes temporaires consécutives à l'entorse.

## 1<sup>ère</sup> PARTIE : L'entorse externe de cheville

### 1. Généralités, épidémiologie

A cause de son rôle de support de charge et de son anatomie complexe, la cheville est l'articulation la plus fréquemment touchée lors de traumatismes. Aussi bien chez les sportifs que dans la population générale, son atteinte représenterait 15 à 20% des traumatismes liés au sport aux Etats Unis et environ 6000 cas par jour en France soit 1 personne sur 10000 par jour. Ainsi, 45% des blessures survenues au basket-ball, 31% au football américain et 25% au volley-ball concernent la cheville. (6-9)

Seulement peu de données épidémiologiques portant sur la traumatologie sont disponibles dans la population militaire française. Celle-ci comptait, en 2011, 359807 personnels en moyenne (données sécurité sociale). Une thèse récente, menée chez les militaires de 16 à 59 ans et relevant les accidents en service au cours du premier semestre 2011, a permis de mettre en évidence 2487 traumatismes de cheville dont 1534 entorses (10) soit une incidence de 2,2 entorses de cheville pour 100000 militaires par jour. Cette valeur, inférieure à celle obtenue dans la population générale, peut s'expliquer par le fait que les données recueillies ne concernent que les accidents en service, déclarés, et ce dans une population limitée en âge.

L'entorse se définit comme « une torsion ou élongation violente d'une articulation, sans luxation, qui peut entraîner la rupture d'un ligament ou de fibres musculaires voisines » (Dictionnaire de médecine – J. Quevaulliers and A. Fingerhut)

Cependant, derrière l'appellation d'entorse de cheville se cache, en réalité, une grande variété de tableaux cliniques différents dont le plus fréquent (80% des cas) est représenté par l'atteinte du ligament collatéral latéral (et d'un ou plusieurs des trois faisceaux qui le composent) (6,11).

## 2. Anatomie fonctionnelle de la cheville

Le complexe articulaire de la cheville est constitué de trois articulations : l'articulation talo-crurale, l'articulation subtalaire et l'articulation tibio-fibulaire distale. Ces trois articulations sont sollicitées en même temps afin de permettre des mouvements précis de l'arrière pied. Ces mouvements se font autour de trois axes principaux (Figure 1):

- L'axe transversal (X), passant par les deux malléoles et correspondant à l'axe de l'articulation talo-crurale. Il autorise la flexion dorsale et la flexion plantaire.
- L'axe longitudinal de la jambe (Y), vertical, qui autorise les mouvements d'adduction et d'abduction du pied par rapport à la jambe.
- L'axe longitudinal du pied (Z), horizontal, qui autorise la pronation et la supination.

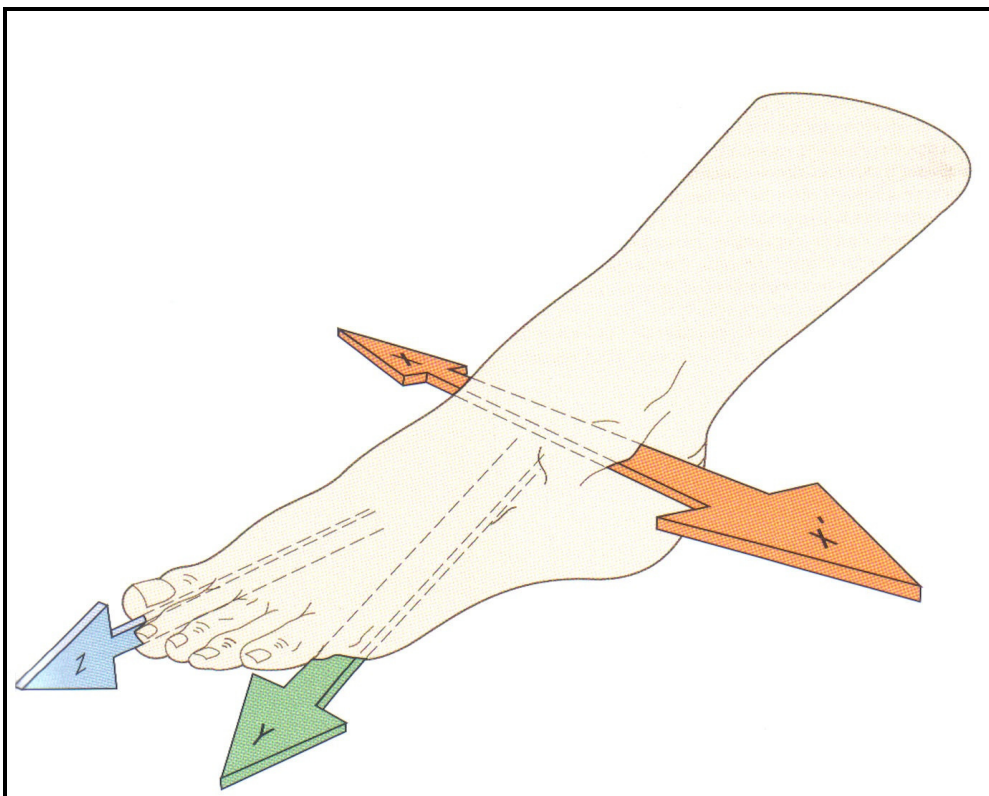
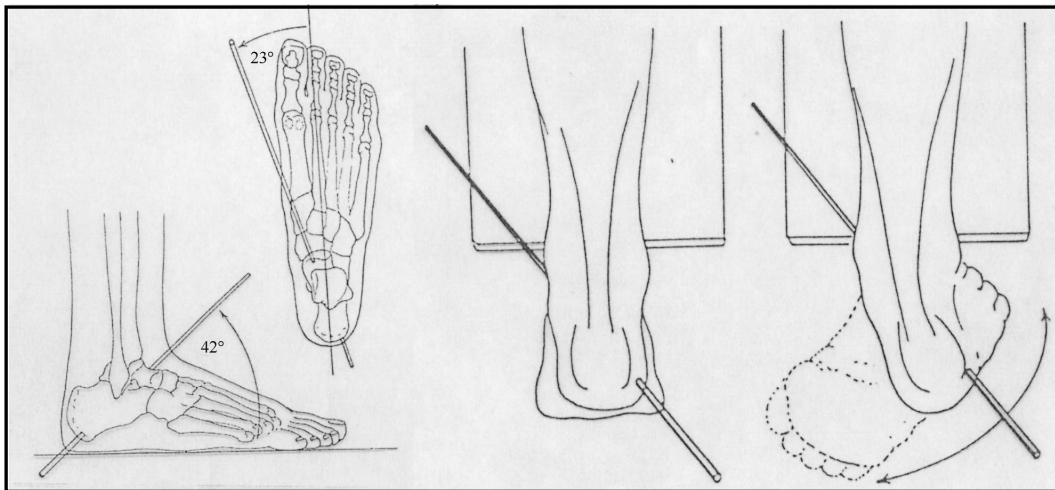


Figure 1 : Axes de la cheville, d'après KAPANDJI (12)

Cependant, les mouvements de l'arrière pied ne se font jamais dans un seul de ces trois plans. Ainsi, l'adduction s'accompagnera toujours d'une supination et d'une extension, ce qui définit la position d'inversion. De même, l'abduction s'accompagnera de pronation et de flexion, ce qui définit l'éversion. On décrit donc l'axe de Henke (Figure 2) comme étant l'axe fonctionnel du pied : il a une orientation oblique en haut, en avant et vers l'intérieur ; du bord postéro-inféro-externe du calcaneus vers le naviculaire.



**Figure 2 : Axe de Henke**

## 2.1. Les surfaces articulaires

### 2.1.1. L'articulation talo-crurale (Figure 3)

Elle est constituée par la réunion de trois structures osseuses qui sont le talus (astragale), le pilon tibial et la fibula (péroné).

L'articulation supérieure entre talus, pilon tibial et fibula peut être apparentée à un cylindre de grand axe transversal autour duquel ne pourront s'effectuer que des mouvements de flexion et d'extension. Ce cylindre correspond en fait à la trochlée du talus, elle-même composée de trois parties : la face supérieure s'articulant directement avec la face inférieure du pilon tibial, la joue interne entrant en contact avec la facette articulaire de la face externe de la malléole médiale et la joue externe qui entre en contact avec la facette articulaire de la face interne de la malléole latérale.

Ainsi, les deux faces latérales de la trochlée du talus sont étroitement maintenues par les deux malléoles, d'où l'appellation de mortaise tibio-fibulaire.

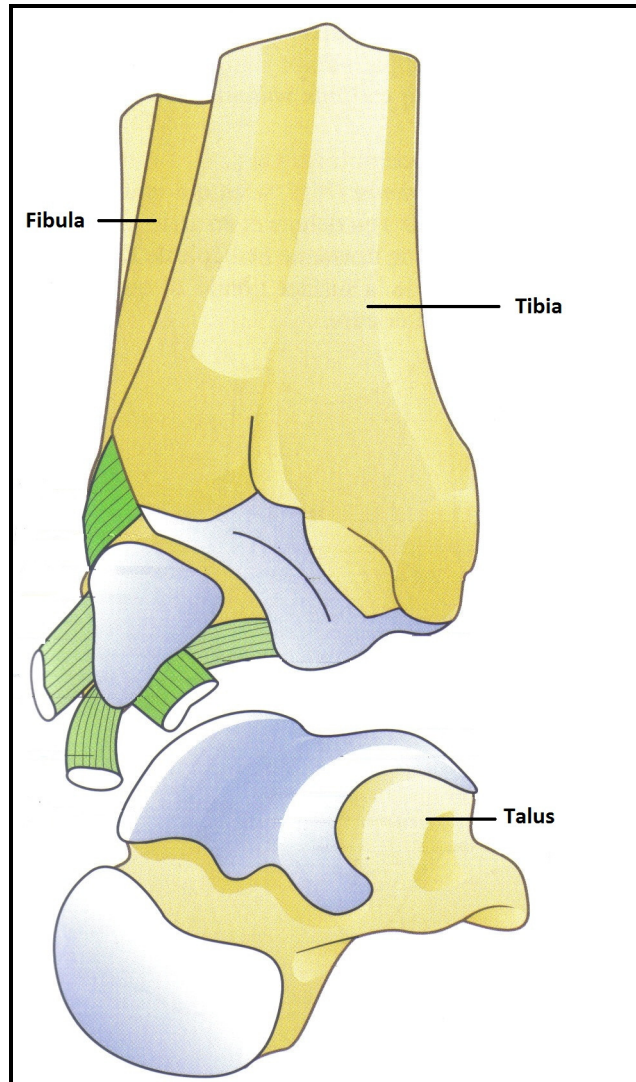


Figure 3 : Vue antéro-interne de l'articulation talo-crurale, d'après KAPANDJI (12)

### 2.1.2. L'articulation subtalaire (Figure 4)

Elle permet les mouvements de pronation et de supination. Elle est formée par l'articulation entre le talus et le calcanéum qui entrent en contact par deux surfaces articulaires distinctes :

- La surface articulaire subtalaire postérieure s'applique sur la surface postéro-supérieure du calcanéus (thalamus de Destot).
- La surface articulaire subtalaire antérieure (ou articulation talo-calcaneo-naviculaire) est formée par la tête du talus, les facettes antéro-supérieures et le sustentaculum-tali du calcanéus ainsi que la surface proximale du naviculaire.

Les articulations subtalaires antérieure et postérieure possèdent chacune un système capsulo-ligamentaire distinct. Elles sont séparées l'une de l'autre par le sinus du tarse.

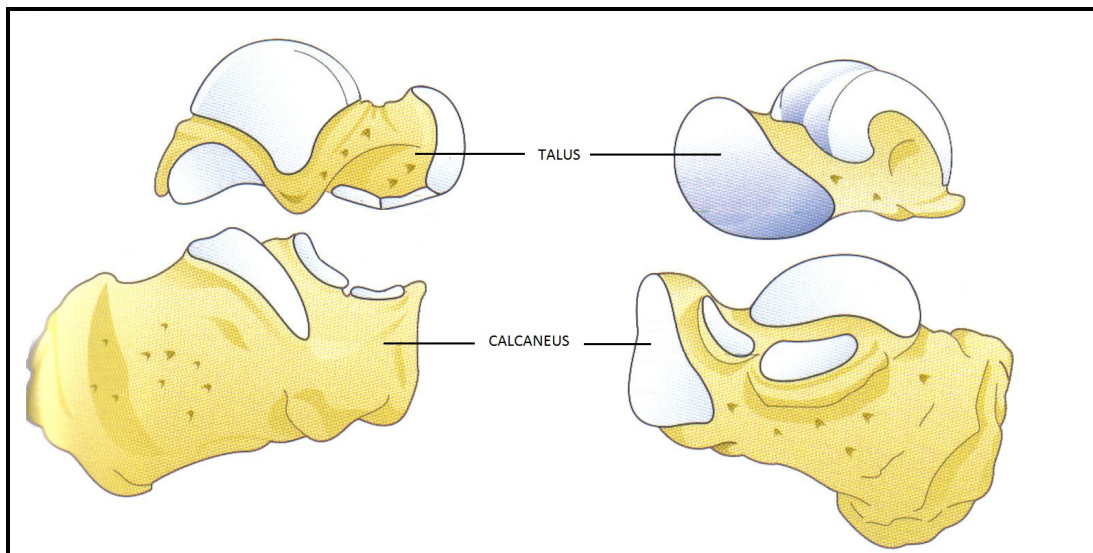


Figure 4 : Articulation subtalaire, d'après KAPANDJI (12)



### 2.1.3. L'articulation tibio-fibulaire inférieure

Cette articulation est une syndesmose qui permet des mouvements limités entre le tibia et la fibula. Elle est stabilisée par une membrane interosseuse épaisse et par les ligaments tibio-fibulaires inférieurs (antérieur et postérieur). L'intégrité structurelle de cette syndesmose est indispensable à la stabilité de l'articulation talo-crurale.

## 2.2. Les ligaments de l'articulation talo-crurale (Figure 5)

Ils assurent la stabilité passive de la cheville. On retrouve deux systèmes ligamentaires principaux (ligaments collatéraux médial et latéral) et deux systèmes accessoires (ligaments antérieurs et postérieurs).

### 2.2.1. Le ligament collatéral latéral

Il est constitué de trois faisceaux entièrement indépendants les uns des autres avec, d'avant en arrière, le ligament talo-fibulaire antérieur (LTFA), le ligament calcanééo-fibulaire (LCF) et le ligament talo-fibulaire postérieur (LTFP). Il permet la stabilité en varus de l'articulation talo-crurale.

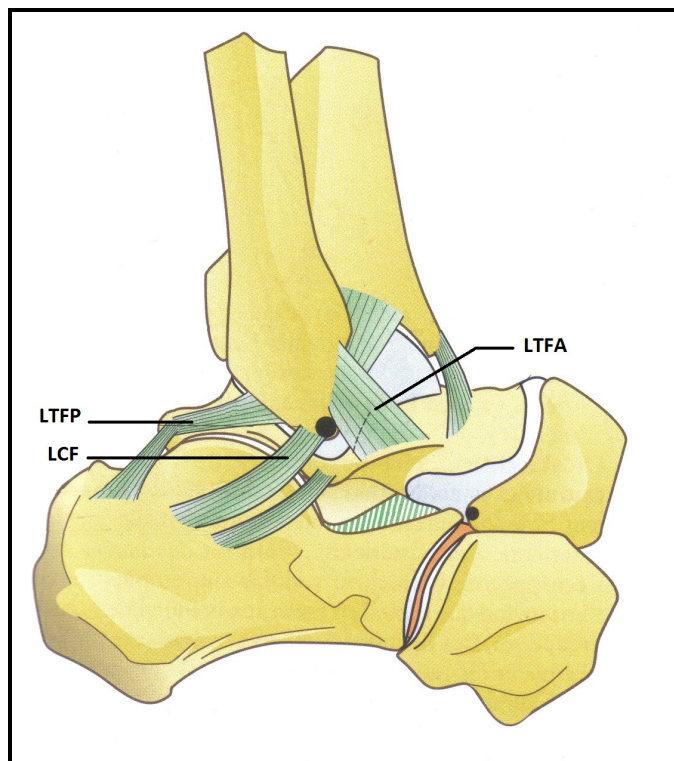


Figure 5 : Ligaments de l'articulation talo-crurale vue externe, d'après KAPANDJI (12)

- *Le ligament talo-fibulaire antérieur*

Il est large, rectangulaire, et s'insère sur la partie antérieure de la malléole latérale. Il mesure en moyenne 7.2 mm d'épaisseur pour 24.8 mm de longueur. Son trajet est horizontal lorsque la cheville est en position neutre et parallèle à l'axe de la jambe en flexion plantaire. Il se termine au niveau du corps du talus. Des études de mouvements in vitro ont montré que le LTFA empêche le tiroir antérieur, l'inversion excessive ainsi que la rotation interne du talus par rapport à la mortaise. Sa tension augmente à mesure que la cheville passe d'une position neutre à une flexion plantaire. Par ailleurs, il présente une résistance à la charge inférieure à celle des autres ligaments de la cheville, ce qui explique en partie la fréquence supérieure des lésions le concernant (13-15).

- *Le ligament calcanéofibulaire*

Il est inséré en dessous du LTFA sur le bord antérieur de la malléole latérale. En position neutre de la cheville, il se dirige en bas, en arrière et en dedans et va se terminer à la partie postérieure du mur latéral du calcaneus. Le ligament calcanéofibulaire est toujours tendu lors des mouvements de la cheville. Sa tension est considérablement modifiée par le varus et le valgus, ce qui explique les traumatismes possibles à son niveau sans flexion de cheville associée.

- *Le ligament talo-fibulaire postérieur*

C'est un ligament épais et résistant. Il s'insère sur le bord médial de la malléole latérale et se dirige vers le bord postéro-latéral du talus. Le LTFP est le ligament le plus rarement atteint dans l'entorse externe de cheville.

### 2.2.2. Le ligament collatéral médial (Figure 6)

Il se répartit en deux plans : un plan profond constitué de deux faisceaux tibio-talaires (antérieur et postérieur), et un plan superficiel. Ce dernier est aussi appelé ligament deltoïde. Comme le LCF, le ligament collatéral médial (LCM) ne prend aucune insertion sur le talus. Sa terminaison se fait sur une ligne continue du scaphoïde au petit processus du calcanéum. Il est responsable de la stabilité de la cheville en valgus.

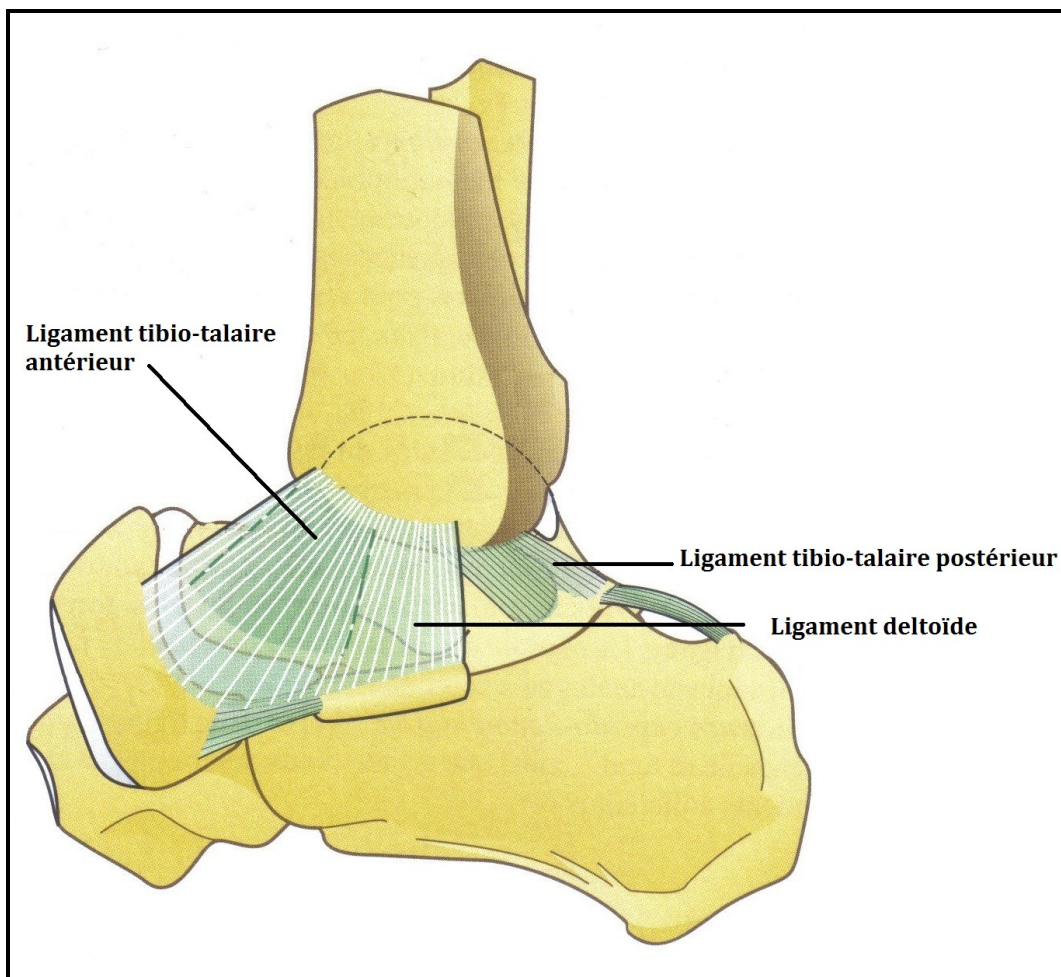


Figure 6 : Ligaments de l'articulation talo-crurale vue interne, d'après KAPANDJI (12)

### **2.2.3. Les ligaments antérieurs et postérieurs**

Ce sont de simples épaisissements capsulaires. Le ligament antérieur joint la marge antérieure de la surface tibiale et la face postérieure du col du talus.

Le ligament postérieur est formé de fibres à point de départ tibial et fibulaire. Elles rejoignent le tubercule médial du processus postérieur du talus.

## **2.3. Les muscles et tendons**

Quand ils sont contractés, les complexes musculo-tendineux rigidifient la cheville, ce qui entraîne une protection dynamique de l'articulation (16).

### **2.3.1. Les muscles abducteurs-pronateurs : les fibulaires**

Ils sont indispensables au contrôle de la supination de l'arrière pied et donc contribuent à la stabilisation latérale (protection contre les entorses externes de cheville).

- *Le muscle court fibulaire*

Il trouve son origine sur la partie moyenne de la face latérale de la fibula et au niveau des septums intermusculaires antérieur et latéral. Il se termine au niveau du processus styloïde du cinquième os métatarsien avec une expansion au quatrième os métatarsien. Il est essentiellement abducteur du pied et participe à la pronation de l'avant pied, aidé par le troisième fibulaire.

- *Le muscle long fibulaire*

Il trouve son origine sur la moitié supérieure de la fibula, le condyle latéral du tibia ainsi que les septums intermusculaires antérieur et latéral. Il se termine au niveau du tubercule latéral de la base plantaire du premier os métatarsien et possède une expansion à l'os cunéiforme médial, au deuxième os métatarsien et au premier muscle interosseux dorsal. Il entraîne l'abaissement du premier métatarsien en le portant à l'extérieur, l'abduction de l'avant pied et la pronation.

### 2.3.2. *Les muscles adducteurs-supinateurs : les muscles tibiaux*

- *Le muscle tibial postérieur*

Il trouve son origine au niveau des deux tiers supérieurs de l'aire latérale de la face postérieure du tibia, des deux tiers supérieurs de la face postérieure de la fibula et des deux tiers postéro-supérieurs de la membrane interosseuse et du fascia qui le séparent du muscle fléchisseur. Il se termine sur la tubérosité de l'os naviculaire avec des expansions sur tous les os du tarse, du métatarse, sauf les premiers et cinquièmes os métatarsiens.

Il est très fortement adducteur et donc antagoniste direct du muscle court fibulaire. De même, sa contraction entraîne aussi une supination de l'avant pied ainsi qu'une extension de l'articulation talo-crurale et transverse du tarse.

- *Le muscle tibial antérieur*

Il trouve son origine au niveau des deux tiers supérieurs de la face latérale du tibia, du condyle latéral du tibia, de la face antérieure de la membrane interosseuse. Il se termine sur la face inféro-médiale de l'os cunéiforme médial et sur la base inféro-médiale du premier os métatarsien. Contrairement au muscle tibial postérieur, il passe en avant de l'axe bi-malléolaire. Il est donc fléchisseur de la cheville, adducteur et supinateur.

- *Le muscle long extenseur de l'hallux*

Il s'insère au niveau du tiers moyen de la face médiale de la fibula avec une partie attenante à la membrane interosseuse. Il se termine au niveau de la base dorsale de la phalange distale de l'hallux avec une expansion sur les faces latérales et médiales de la phalange proximale et l'articulation métatarso-phalangienne. Il est fléchisseur, adducteur-supinateur mais à un degré moindre que le muscle tibial antérieur.

### 3. Descriptif lésionnel de l'entorse externe de cheville

#### 3.1. Mécanismes

Les entorses externes de cheville sont principalement dues à une supination excessive de l'arrière pied juste après son contact avec le sol, au cours de la phase d'appui à la marche ou lors d'une réception après un saut. L'inversion excessive et la rotation interne de l'arrière pied, couplées avec la rotation externe de la jambe ont pour effet direct la mise en tension des ligaments latéraux externes de la cheville.

Si la tension dans l'un des ligaments dépasse ses capacités de résistance, on verra alors apparaître les lésions ligamentaires de l'entorse.

Le LTFA est le moins résistant des ligaments latéraux de cheville et donc le premier ligament à être atteint dans une entorse externe (14,17). Les lésions du LCF se rencontrent en général lors de traumatismes plus sévères.

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour décrire le déroulement d'une entorse de cheville : Füller a suggéré qu'une cause des entorses externes de cheville était l'augmentation de l'angle de supination au niveau de l'articulation sous-talienne (18). Selon lui, cette variation d'angle serait liée à la position de l'axe selon lequel s'applique la force de réaction du sol lors de l'impact du pied. En effet, un pied possédant un centre de pression médial par rapport à l'axe de l'articulation sous-talienne aurait un angle de supination plus élevé lors du contact avec le sol qu'un pied avec un centre de pression plus latéral. Ainsi, il en découlerait une inversion excessive en chaîne cinétique fermée, ce qui conduirait potentiellement à une lésion des ligaments latéraux externes. D'autres auteurs se sont intéressés au facteur protecteur exercé par les muscles péroniers latéraux.

La question était de savoir si le temps de latence entre la phase de début de l'entorse (varus forcé avec mise en tension des ligaments latéraux externes) et la contraction des péroniers latéraux (limitant le varus) était assez rapide pour prévenir les lésions ligamentaires.

En effet, Ashton-Miller *et al.* ont estimé le temps de déroulement d'une inversion forcée après une réception à 40 millisecondes environ (19). Konradsen *et al.* ont quant à eux mesuré le temps de contraction réflexe des péroniers latéraux après mouvement brutal et inattendu en inversion à 126 millisecondes (54 millisecondes correspondant au temps de réaction avant d'observer l'activité électromyographique initiale secondaire à l'inversion et 72 millisecondes nécessaires pour générer une contraction musculaire après le début de l'activité électromyographique) (20). Un effet protecteur serait donc peu envisageable.

Cependant, d'autres études ont montré qu'il existait en fait une activité préparatoire des muscles péroniers latéraux juste avant une réception de saut ou lors de la descente de marches d'escaliers (21,22). Celle-ci serait suffisante pour rigidifier l'articulation de la cheville avant le contact du pied avec le sol et ainsi prévenir les mécanismes d'inversion excessive de l'arrière pied et donc les lésions secondaires.

## 3.2. Facteurs favorisants et protecteurs

De nombreuses études ont déjà été menées à la recherche de facteurs prédisposant aux entorses externes de cheville. Une revue de la littérature menée par Bruce D. Beynonn *et al.* en 2002 a permis de reprendre les différents facteurs invoqués et d'en ressortir les principaux. Il les a classés en deux groupes : facteurs de risque extrinsèques et intrinsèques (23).

### 3.2.1. Facteurs intrinsèques

Plusieurs facteurs intrinsèques ont été individualisés au sein d'études prospectives : antécédent d'entorse externe, sexe, poids/taille, type de foulée (pronatrice, supinatrice ou neutre), laxité ligamentaire globale, laxité articulaire de la cheville, force musculaire, temps de réaction musculaire et contrôle postural.

Cependant, aucune des études n'a réellement montré de lien entre la présence de l'un de ces facteurs et la survenue d'une entorse. Elles ont par contre permis d'avancer le fait que le sexe, le type de foulée ainsi que la laxité articulaire globale ne représentaient pas des facteurs de risque d'entorse (23).

### 3.2.2. Facteurs extrinsèques

Les facteurs extrinsèques étudiés dans la littérature incluaient le type de chaussures portées, la durée des efforts et l'utilisation d'attelle ou de strapping.

Seule l'utilisation d'attelle ou de strapping a montré un rôle protecteur dans la récurrence d'un épisode d'entorse. Les résultats portant sur les autres facteurs n'ont pas été concluants (23).



### 3.3. Classifications cliniques et radio-cliniques

La classification des entorses selon leur gravité est indispensable à la mise en place de thérapeutiques et au choix d'un parcours de soins approprié. Ces classifications sont nombreuses : certaines se basent sur la clinique seule, d'autres font intervenir des examens d'imagerie complémentaires, d'autres enfin se limitent à l'imagerie.

#### **3.3.1. Classifications cliniques**

Elles se basent sur un ensemble de critères anamnestiques et cliniques (24). Ainsi, on cherchera à connaître le mécanisme traumatique ayant mené à la lésion : un mouvement en inversion lèsera en premier lieu le LTFA puis le LCF, un mouvement en varus pur endommagera en premier le LCF puis le LTFP, un mouvement en varus et flexion dorsale lèsera le LCF puis le LTFP.

On s'attachera ensuite à rechercher à l'interrogatoire l'apparition rapide d'une tuméfaction pré et sus-malléolaire ou « œuf de pigeon », signe d'une déchirure du LTFA et de l'artériole qui le parcourt.

L'examen clinique va rechercher des signes de lésions ligamentaires : un tiroir antérieur dans le plan sagittal sera en faveur d'une rupture du LTFA, un bâillement tibio-talien en varus dans le plan frontal témoignera, au minimum, d'une rupture du LCF. Devant tout traumatisme, il faudra vérifier la présence ou l'absence des critères d'Ottawa (cités dans l'Annexe 4) et réaliser, si nécessaire, un cliché radiographique à la recherche d'une lésion osseuse. Par contre, les douleurs déclenchées par la palpation des ligaments étant subjective, peu d'informations fiables sur la gravité de l'entorse peuvent en être tirées.

- *Classification en trois grades (Tableau I)*

On y distingue le grade 1 (entorse bénigne) qui correspond à une élongation simple du LTFA, le grade 2 (entorse moyenne) correspondant à une rupture partielle et le grade 3 (entorse grave) correspondant à une rupture d'au moins un faisceau. Chacun des trois grades est déterminé par des signes cliniques précis.

**Tableau I : Classification clinique en trois grades des entorses externes de cheville**

<b>GRADE I (bénigne)</b>	<i>élongation sans rupture</i>	Marche : normale Gonflement : latéral modéré Varus passif : sensible Tiroir antérieur : indolore Palpation du LTFA : sensible
<b>GRADE II (moyenne)</b>	<i>rupture partielle</i>	Marche : boiterie d'esquive Gonflement : antéro-latéral Ecchymose : latérale Tiroir antérieur : sensible Varus passif : douloureux Palpation du LTFA ou du LTC : douloureux
<b>GRADE III (grave)</b>	<i>rupture totale d'au moins un faisceau</i>	Craquement initial : + Douleur initiale : forte/syncopale Marche : appui difficile ou impossible Gonflement : antéro-latéral puis global Ecchymose : latérale puis diffuse Tiroir antérieur : + Varus passif : + Palpation du LTFA et/ou LCF, et du LCM : douloureux

- *Classification en 2 grades (Tableau II)*

Le grade 1 correspond ici à un étirement et le grade 2 à une rupture. Les critères cliniques sont ici propres au LTFA ou au LCF.

**Tableau II : Classification clinique en deux grades des entorses externes de cheville**

	<i>LTFA</i>	<i>LCF</i>
	<i>Inversion +/- flexion plantaire</i>	<i>varus</i>
<b>GRADE I (étirement)</b>	Laxité : 0 Varus équin passif : douloureux Palpation du LTFA : douloureux	Laxité : 0 Varus passif pur : douloureux Palpation du LCF : douloureux
<b>GRADE II (rupture)</b>	Craquement/« œuf de pigeon » Douleur initiale : importante Ecchymose : antéro-latérale Tiroir antérieur : + Varus équin passif : douloureux Palpation du LTFA : très douloureux	Craquement/œdème latéral Douleur initiale : importante Ecchymose : latérale Choc talien : + Varus pur passif : douloureux Palpation du LCF : très douloureux

Les classifications basées sur la clinique seule sont peu fiables car les signes recherchés sont dépendants de l'interprétation de l'examineur.

### 3.3.2. Classifications radio-cliniques

- *Classification de O'Donoghue (25)*

Elle demande une évaluation de la laxité par l'examen clinique et les radiographies dynamiques. Elle se base également sur d'autres signes cliniques (Tableau III) mais est peu utilisée car les clichés dynamiques ne sont jamais réalisés en première intention.

**Tableau III : Classification radio clinique de O'Donoghue**

<b>GRADE I</b>	Douleur : # 0 Retentissement fonctionnel : # 0 Laxité clinique et radiologique : 0	<i>Élongation sans rupture</i>
<b>GRADE II</b>	Douleur : + Retentissement fonctionnel : + Laxité clinique et radiologique : +/-	<i>Rupture partielle</i>
<b>GRADE III</b>	Douleur : ++ Ecchymose : + Retentissement fonctionnel : ++ Laxité clinique et radiologique : ++	<i>Rupture totale d'au moins un faisceau ligamentaire</i>

- *Classification de Trévino (26)*

Elle se base sur l'examen clinique et les radiographies standard (Tableau IV). Elle prend en compte les possibles lésions associées (intéressant les tendons fibulaires, la malléole latérale et le talus). C'est la plus facilement réalisable en pratique courante de médecine de ville.

**Tableau IV : Classification radio clinique de Trévino**

<b>GRADE I</b>	Élongation sans rupture		Laxité : 0	
<b>GRADE II</b>	Rupture partielle		Laxité : +/-	
<b>GRADE III</b>	Rupture LTFA	<i>Grade III A</i>	Tiroir antérieur : +	
	Ruptures LTFA et LCF	<i>Grade III B</i>		
		<i>Grade III C1</i>	Fibulaires douloureux	Tiroir antérieur : + Varus passif : +
		<i>Grade III C2</i>	Subluxation des fibulaires	
<b>GRADE IV</b>	Ruptures LTFA et LCF	<i>Grade IV A</i>	Avulsion malléole latérale	Tiroir antérieur : + Varus passif : +
		<i>Grade IV B</i>	Fracture trochlée du talus	Radiographies : +
		<i>Grade IV C</i>	Fracture joue latérale du talus	

### 3.3.3. Classifications par l'imagerie

- *Classification de Castaing (Tableau V)*

Le diagnostic des lésions est ici facilité par les radiographies dynamiques, l'arthrographie et les constatations per-opératoires.

**Tableau V : Classification de Castaing**

<b>GRADE 0</b>	Élongation sans rupture du LTFA		
<b>GRADE I</b>	Rupture du LTFA		
<b>GRADE II</b>	Ruptures LTFA et LCF	<i>Grade II Faible</i>	Rupture partielle du LCF
		<i>Grade II Fort</i>	Rupture totale du LCF
<b>GRADE III</b>	Ruptures LTFA, LCF et LTFP	<i>Grade III Faible</i>	Rupture partielle du LTFP
		<i>Grade III Fort</i>	Rupture totale du LTFP

- *Classification de Brasseur et Morvan (27)*

Cette classification se base sur les résultats de l'échographie qui permettent un diagnostic précis au niveau des LTFA et LCF ainsi que du ligament talo-calcanéen inférieur (LTCI) correspondant au sinus du tarse. Par contre, elle ne mentionne pas les lésions du LTFP du fait de sa visualisation difficile (Tableau VI).

**Tableau VI : Classification de Brasseur et Morvan**

<b>GRADE I</b> ( <i>bénigne</i> )	Absence de rupture ou de désinsertion ligamentaire (<=> élongation)  Rupture partielle non transfixiante
<b>GRADE II</b> ( <i>moyenne</i> )	<b>LTFA</b> : – désinsertion/avulsion périostée distale – rupture partielle en plein corps – décollement de son attache proximale  <b>LCF</b> : – désinsertion/avulsion périostée distale – désinsertion partielle proximale
<b>GRADE III</b> ( <i>sérieuse</i> )	<b>LTFA</b> : – désinsertion proximale – désinsertion distale <b>et LCM</b> (lésion d'un élément) – rupture/désinsertion <b>et LTCI</b> (infiltration du sinus du tarse)  <b>LCF</b> (désinsertion proximale) <b>et gaine des fibulaires</b> (épanchement)
<b>GRADE IV</b> ( <i>grave</i> )	<b>LTFA et LCF</b> : ruptures/désinsertions  <b>LCF</b> (rupture/désinsertion) <b>et LTCI</b> (infiltration du sinus du tarse)  <b>Capsule antérieure</b> : large déchirure

- *Classification de Bordet (28)*

Elle permet de faire la synthèse des lésions observées en échographie (Tableau VII). Elle ne permet cependant pas d'évaluer précisément la gravité de l'entorse car ne distingue pas les lésions associées ayant une conséquence sur la thérapeutique des celles ne la modifiant pas. De plus, elle assimile les ruptures partielles à des élongations simples.

**Tableau VII : Classification de Bordet**

<b>GRADE I</b>	Élongation sans rupture	<b>Grade IA</b> Lésion associée : 0
		<b>Grade IB</b> Lésion associée : 1
		<b>Grade IC</b> Lésions associées : 2 ou +
<b>GRADE II</b>	Rupture du LTFA ou du LCF	<b>Grade IIA</b> Lésion associée : 0
		<b>Grade IIB</b> Lésion associée : 1
		<b>Grade IIC</b> Lésions associées : 2 ou +
<b>GRADE III</b>	Ruptures du LTFA, du LCF,...	<b>Grade IIIA</b> Lésion associée : 0
		<b>Grade IIIB</b> Lésion associée : 1
		<b>Grade IIIC</b> Lésions associées : 2 ou +
<b>Lésions Associées</b>	Lésions des fibulaires : fissuration/rupture/luxation Lésions du LCM Lésions du LTCI (sous-talienne) Lésions du Ligament Talo-Naviculaire Dorsal (Chopart) Lésions du Ligament Calcanéo-Cuboïdien Dorsal (Chopart) Lésions du Ligament Tibio-Fibulaire Antéro-Inférieur	

- *Classification de De Lécluse (29)*

Cette classification s'appuie sur des constatations tirées de la clinique et de l'imagerie (Tableau VIII). Les critères sélectionnés autorisent la réalisation d'un diagnostic de gravité à partir duquel pourra être adaptée une prise en charge spécifique.

**Tableau VIII : Classification de De Lécluse**

GRADE	LÉSIONS	CLINIQUE	ÉCHOGRAPHIE	RADIOGRAPHIES
<b>GRADE I</b> (bénigne)	LTFA ou LCF	<b>Absence de :</b> - craquement initial - « œuf de pigeon » - hémarthrose - d'ecchymose - laxité unilatérale	<b>Inutile</b>	<b>À faire si :</b> critères d'Ottawa : – âge < 15 ans ou > 55 ans discordance traum./clin. instabilité chronique contexte médico-légal
<b>GRADE II</b> (moyenne)	LTFA ou LCF	- Marche douloureuse - Gonflement latéral - Ecchymose modérée - LTFA : Tiroir antérieur : +/- - LCF : Varus pur passif : +/-	Désinsertion partielle proximale Rupture partielle en plein corps Désinsertion/avulsion distale	<b>À faire d'emblée si :</b> critères d'Ottawa : – âge < 15 ans ou > 55 ans hémarthrose discordance traum./clin. instabilité chronique contexte médico-légal
<b>GRADE III</b> (sérieuse)	LTFA ou LCF +/- LTCI	- Craquement initial : +/- - LTFA : « Œuf de pigeon » - LCF : Œdème latéral - Boiterie d'esquive - Gonflement : + - Ecchymose : + - Mobilité TC : N - LTFA : Tiroir antérieur : + - LCF : Varus pur passif : +	<b>LTFA :</b> désinsertion proximale <b>LCF :</b> désinsertion proximale <b>Gaine des fibulaires :</b> épanchement <b>LTFA :</b> désinsertion distale <b>LCM :</b> lésion d'un élément <b>LTFA :</b> désinsertion/rupture <b>LTCI :</b> infiltration du sinus du tarse	<b>À faire en 2<sup>e</sup> intention si :</b> avulsion-arrachement à l'échographie
<b>GRADE IV</b> (grave)	LTFA et/ou LCF +/- LTCI/LTFP	- Craquement initial : + - « Œuf de pigeon » : + - Marche difficile - Gonflement : + - Ecchymose : + - Mobilité TC : N - LTFA : Tiroir antérieur : + - LTFA/LCF/LTCI : Varus équin passif : + - LCF/LTFP : Varus pur/talus : +	<b>LTFA et LCF :</b> ruptures/désinsertions <b>LTFA :</b> rupture/désinsertion <b>Capsule antérieure :</b> large déchirure <b>LCF :</b> rupture/désinsertion <b>LTCI :</b> infiltration du sinus du tarse	

Les données de la clinique autorisent en fait simplement de distinguer les entorses bénignes. Pour les autres cas, la réalisation d'examens complémentaires semble nécessaire et la radiographie conventionnelle, facile d'accès, est si les critères d'Ottawa sont positifs. Cependant, l'échographie a, elle aussi, une place de choix dans le diagnostic topographique et de gravité des traumatismes de cheville. Toutefois, elle est souvent moins accessible et plus coûteuse que la radiographie conventionnelle, ce qui en limite son utilisation en médecine de ville. Elle est donc principalement utilisée pour l'exploration des douleurs chroniques ou chez les sportifs de haut niveau (30).

## **4. Principes thérapeutiques**

### **4.1. Les phases de cicatrisation ligamentaire (Figure 7)**

La prise en charge thérapeutique d'une entorse de cheville va être dictée par les trois différentes phases de cicatrisation ligamentaire. Ainsi, la première phase (ou phase inflammatoire) est marquée par la constitution d'un hématome qui va permettre l'arrivée des différents constituants et facteurs nécessaires à la réparation tissulaire ainsi que la détersion des tissus lésés. Elle va durer au moins trois jours et doit être respectée (limitation de l'appui ou appui partiel protégé). S'en suit la deuxième phase durant laquelle on note une prolifération des fibroblastes qui vont synthétiser des protéoglycanes et du collagène de type III (phase proliférative). Cette phase dure entre quinze jours et un mois. Progressivement, les fibres de collagène de type III vont laisser place à du collagène de type I. Pendant la troisième et dernière phase décrite (phase de maturation), les fibres de collagène vont s'aligner entre elles. Cet alignement serait favorisé par la mobilisation (31) et aggravé par l'immobilisation (32). La phase de maturation commence au bout de trois semaines environ et peut s'étendre sur plusieurs mois (33).

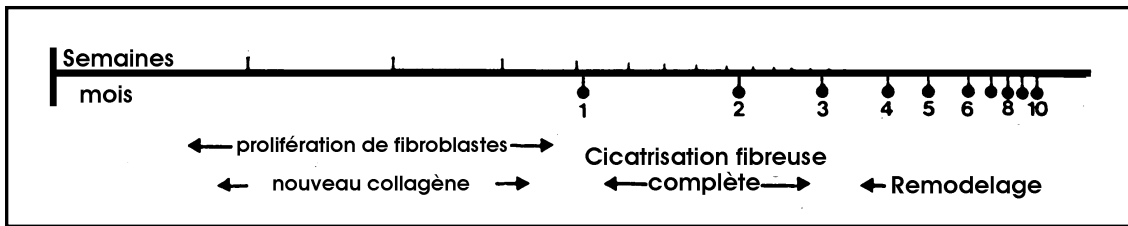


Figure 7 : Chronologie de la cicatrisation du collagène, d'après Evans (34)

## 4.2. Traitement symptomatique

La prise en charge des entorses de cheville en phase aiguë est avant tout symptomatique. Elle repose sur le protocole « GREC » :

- **Glaçage** : le plus précoce possible, puis quatre fois par jour tant qu'il existe des signes cliniques.
- **Repos** : réduction de l'appui au niveau du membre inférieur lésé et utilisation de cannes anglaises lors des déplacements.
- **Elévation** : élévation du membre inférieur aussi longtemps que possible.
- **Compression** : locale, par bandages élastiques ou attelle avec compartiment gonflable.

Elle a surtout pour but de lutter contre les phénomènes douloureux et de limiter l'œdème local.

## 4.3. Traitement fonctionnel

### 4.3.1. Intérêt

Le traitement fonctionnel consiste à limiter l'immobilisation et la décharge du membre inférieur au strict nécessaire avec appui partiel ou total dès que les phénomènes initiaux (œdème, douleur) ont diminué. Il vise à favoriser la cicatrisation de la lésion en maintenant l'articulation en position de fonction puis à lutter contre les conséquences du traumatisme et de l'immobilité stricte (raideur, douleur, œdème et amyotrophie) (35).



C'est le traitement de référence des entorses de cheville modérées ou même graves (30,36,37). En effet, une méta-analyse réalisée en 2003 par Kerkoff a permis de comparer des patients ayant bénéficié d'un traitement fonctionnel après une entorse de cheville à d'autres ayant été traités de manière orthopédique. Elle concernait 21 essais avec plus de 2100 patients. Ainsi, des résultats significatifs ont été mis en évidence en faveur du traitement fonctionnel. Celui-ci favoriserait la reprise du sport à long terme, diminuerait le délai de reprise des activités sportives et la durée des arrêts de travail à court terme. De même les instabilités de chevilles secondaires ainsi que la présence de douleurs séquellaires s'en verraient réduites.

#### **4.3.2. Moyens**

Il existe différents types de contentions permettant un traitement fonctionnel : les contentions légères par chevillères élastiques, le strapping ou taping ou encore les orthèses stabilisatrices préfabriquées.

De ces trois procédés, les orthèses stabilisatrices sembleraient être les plus efficaces pour une reprise plus rapide des activités sportives et professionnelles (37).

#### **4.3.3. Application**

L'orthèse semi rigide doit être portée pendant quatre à six semaines suite au traumatisme initial. Elle autorise l'appui et la mobilisation protégée de la cheville en empêchant toute contrainte en inversion / éversion qui se répercuterait directement sur les ligaments collatéraux de cheville. Ceci va permettre de respecter le bon déroulement des phases inflammatoires et prolifératives nécessaires à la reconstruction ligamentaire et de limiter les inconvénients d'une immobilisation plus stricte (troubles trophiques, phlébite, raideur articulaire, ...).

#### 4.4. Traitement orthopédique

Les immobilisations par attelle plâtrée, botte plâtrée ou résine trouvent une indication dans les entorses graves avec arrachement osseux pour lesquelles une prise en charge chirurgicale n'est pas indiquée. Elles doivent être mises en place sous couvert d'une prévention des pathologies thromboemboliques, avec généralement un traitement par héparine de bas poids moléculaire (HBPM).

#### 4.5. Traitements antalgiques :

- *Le Paracétamol :*

L'actualisation 2004 de la conférence de consensus sur la prise en charge de l'entorse de cheville au service d'urgence place le Paracétamol comme étant le traitement antalgique de référence.

- *Les AINS :*

A ce jour, aucune étude n'a prouvé la supériorité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) par rapport au paracétamol dans le traitement de la douleur des entorses de cheville. Par contre, une étude menée par Slatyer MA *et al.* chez des jeunes recrues militaires souffrant d'entorse de cheville a montré qu'un traitement par AINS administré dans les jours suivant une entorse de cheville pouvait compromettre la cicatrisation optimale des tissus lésés. Il entraînait l'apparition à long terme d'une diminution des amplitudes articulaires, d'une augmentation de la laxité antérieure de cheville avec un taux de récurrence accru (38,39).

En effet, leur utilisation précoce perturberait le bon déroulement de la phase inflammatoire nécessaire à la reconstruction tissulaire. Leur emploi pourrait donc se justifier dans un second temps, c'est-à-dire après trois à quatre jours, si les phénomènes douloureux et l'œdème persistent, en tenant bien compte de leurs éventuels effets indésirables (gastro-intestinaux, rénaux, ...).

## 2<sup>ème</sup> PARTIE : La cryothérapie

### 1. Rappels et historique

La cryothérapie, médecine par le froid, est un moyen thérapeutique ancestral. En-effet, on retrouve des traces de l'utilisation de froid dans les aphorismes d'Hippocrate (460 – 377 av JC) où celui-ci décrit ses vertus antalgiques et anti-inflammatoires dans le traitement des traumatismes et des tuméfactions.

L'utilisation de la cryothérapie est longtemps restée empirique, consistant le plus souvent en l'application directe de neige ou glace sur des zones douloureuses. Ce n'est qu'à partir du 20<sup>ème</sup> siècle que l'application du froid à visée thérapeutique a suscité l'intérêt de la communauté scientifique. Ainsi, Lewis constate en 1941 une phase de vasodilatation consécutive à l'immersion d'un doigt dans de la glace pilée, succédant à une phase de vasoconstriction initiale (40). En 1955, Razemon et Cachera mènent une étude sur le traitement d'entorses de cheville par du froid obtenu avec du chlorure d'éthyle (41). Vers les années 70 se développent les sprays à froid ou « bombes de froid » utilisés couramment sur les terrains de sport parallèlement à la démocratisation du protocole « RICE Ice » (Rest, Immobilisation, Compression, Elevation, Ice) dans des traumatismes divers.

A la fin des années 1970, de nouvelles approches de traitement par les très basses températures apparaissent. Ainsi, les techniques par évaporation d'azote liquide sont étudiées (42,43) et, en 1993, Cluzeau développe une nouvelle technique appelée Cryothérapie Gazeuse Hyperbare (CGH) qui utilise du dioxyde de carbone sous haute pression. Elle permet d'allier une très faible température à une vitesse de refroidissement importante par sublimation des cristaux de CO<sub>2</sub>.

En parallèle des techniques de cryothérapie corps entier voient le jour avec de multiples applications en cours d'étude (récupération musculaire des sportifs, dépression, maladies inflammatoires, ...).

## 2. Intégration du stimulus « froid »

Le corps humain permet de détecter la sensation de froid. Ceci sous-entend des circuits précis de récepteurs, de centres intégrateurs, ainsi que de transmission des données.

### 2.1. Les récepteurs cutanés

#### 2.1.1. Les nocicepteurs

Ils sont représentés par les terminaisons libres des fibres sensibles A $\sigma$  et C. Les fibres A $\sigma$  sont faiblement myélinisées avec une vitesse de conduction de 4 à 40 m.s<sup>-1</sup>. Les fibres C sont dépourvues de myéline et sont donc à conduction lente (2 m.s<sup>-1</sup>). Les récepteurs des fibres C sont dits polymodaux, c'est-à-dire qu'ils répondent à des stimulations variées (thermiques, chimiques, mécaniques) (4,44-46).

#### 2.1.2. Les thermorécepteurs

Ils ont une activité tonique basale faible liée à la température cutanée. Contrairement aux nocicepteurs, ils ne répondent pas à des stimulations mécaniques (47-49).

- *Sensibilité au chaud*

Elle se fait majoritairement grâce aux terminaisons nerveuses des fibres de type C. Celles-ci sont activées pour des températures comprises entre 30 et 45°C. Au-delà, les nocicepteurs sont aussi impliqués.

- *Sensibilité au froid*

Elle correspond à l'activation de fibres A $\sigma$  et C. Elles codent des variations de 0.5 à 20°C par rapport à la température cutanée basale et seront activées par une diminution brutale de température.

Un stimulus froid peut activer les nocicepteurs A $\sigma$  et C pour des températures comprises entre 10 et 15°C pour la peau glabre et autour de 18°C pour la peau non glabre. La sensation de douleur sera plus importante pour des diminutions lentes de température (50), et, entre 20 et 0°C, son intensité variera linéairement avec le stimulus (44,51,52). Cependant, ces travaux ne se sont pas basés sur des techniques utilisant un froid sec, sous forte pression et avec un haut gradient de température.

### ***2.1.3. Les mécanorécepteurs (Tableau IX)***

Ils permettent de différencier différents stimuli : la pression, le toucher et les vibrations. Nous verrons que ceux-ci entrent en compte dans les effets provoqués par la CGH.

- *Sensibilité à la pression*

Les récepteurs en cause sont les corpuscules de Ruffini, les disques de Merkel ainsi que les disques tactiles.

- *Sensibilité au toucher léger*

Se fait grâce aux corpuscules de Meisner au niveau de la peau glabre. Ceux-ci interviennent aussi dans la détection des vibrations situées entre 5 et 200 Hz.

- *Sensibilité à la vitesse*

Se fait grâce aux follicules pileux au niveau de la peau velue.

- *Sensibilité aux vibrations*

Se fait grâce aux corpuscules de Pacini. Ils répondent à des fréquences de vibrations comprises entre 30 et 1500 Hz.

**Tableau IX : Les mécanorécepteurs**

Type de Récepteur	Fonction	Vitesse d' adaptation	Seuil d' activation
<b>Terminaisons libres</b>	<i>Douleur, température, tact grossier</i>	<i>Lente</i>	<i>Elevé</i>
<b>Corpuscules de Meissner</b>	<i>Tact, pression (dynamique)</i>	<i>Rapide</i>	<i>Bas</i>
<b>Corpuscules de Pacini</b>	<i>Pression profonde, vibration (dynamique)</i>	<i>Rapide</i>	<i>Bas</i>
<b>Disques de Merkel</b>	<i>Tact, pression (statique)</i>	<i>Lente</i>	<i>Bas</i>
<b>Corpuscules de Ruffini</b>	<i>Etirement de la peau</i>	<i>Lente</i>	<i>Bas</i>

## 2.2. Les voies afférentes

Les nerfs spécifiques du froid sont situés dans les neurones spinaux, thalamiques et corticaux. Les afférences s'organisent par l'intermédiaire des voies lemniscales et spino-thalamiques.

## 2.3. Les centres supérieurs

Les centres de la thermorégulation se situent principalement dans l'hypothalamus (qui est responsable du rétrocontrôle de la température dans le but de maintenir l'homéostasie) mais aussi au niveau du noyau dorsomédial de l'hypothalamus, dans la substance grise périurale du diencéphale ou encore au sein du noyau raphé pallidus de la medulla (53).

## 2.4. Les voies efférentes

Essentiellement neurovégétatives orthosympathiques, elles mettent en action deux types de réponses : systémique et locale.

### **2.4.1. Réponse Locale**

Une application directe de froid sur une petite partie du corps va avoir pour effet l'apparition d'une vasoconstriction au niveau de la zone refroidie. Celle-ci dépend de l'activation locale des fibres noradrénergiques (54).

### **2.4.2. Réponse systémique**

Pour une exposition au froid plus intense, une activation du système orthosympathique peut intervenir (libération de noradrénaline par le deuxième neurone orthosympathique) avec pour effets une vasoconstriction cutanée généralisée et une augmentation du tonus musculaire dans le but de produire de la chaleur. Les glandes médullosurrénales entrent aussi en action avec sécrétion d'adrénaline dont les effets directs les plus facilement décelable sont la tachycardie et l'augmentation de la tension artérielle (55-57). Pour des intensités de stimulation encore supérieures, une contre régulation à l'augmentation des pressions artérielles avec mise en jeu du système neurovégétatif parasympathique peut être visible (58).

### **3. Effets physiologiques du froid sur l'organisme**

Plusieurs effets sont recherchés par l'utilisation thérapeutique du froid : l'effet antalgique, l'effet anti-inflammatoire, l'effet drainant vasomoteur et l'effet myorelaxant (59).

#### **3.1. Effet antalgique**

L'effet antalgique du froid est en grande partie secondaire au ralentissement de l'influx nerveux induit au niveau des terminaisons nociceptives des tissus traités observé dès 12°Celsius (60,61). Une analgésie locale apparaît en dessous de 13.6°C et une anesthésie aux alentours de 5°C (62).

#### **3.2. Effet anti-inflammatoire**

##### **3.2.1. Par mécanisme direct**

Comme nous l'avons décrit précédemment, le processus de cicatrisation ligamentaire comprend 3 phases distinctes dont la première est représentée par la phase inflammatoire. Celle-ci est elle-même constituée de deux phases : la première, phase vasculaire, consiste en une extravasation des différentes substances nécessaires à la cicatrisation, mais aussi de molécules pouvant entretenir une vasodilatation de façon délétère. La deuxième est une phase de crise inflammatoire : l'accumulation de collagénases, hyaluronidases, élastases (due à une phase vasculaire trop importante) entraîne alors une augmentation de la perméabilité tissulaire. C'est ainsi qu'apparaissent des phénomènes inflammatoires chroniques et douloureux.

Le froid va ainsi agir sur ces deux phases : il va tout d'abord permettre une limitation de l'extravasation vasculaire par vasoconstriction locale et avoir un effet direct sur les collagénases, hyaluronidases et élastases dont la synthèse est rendue impossible par une température basse (63).



### **3.2.2. Par mécanisme indirect**

La mise en jeu du système neurovégétatif va aussi permettre de moduler certains mécanismes de l'inflammation : la noradrénaline et l'adrénaline libérées par les fibres nerveuses orthosympathiques et sécrétées par la glande médullosurrénale vont agir sur la libération de cytokines. De plus, l'activité vagale (parasymphatique) va aussi inhiber la libération de cytokines pro inflammatoires (64-66).

### **3.3. Effet myorelaxant**

L'application de froid entraîne une diminution importante du tonus musculaire basal. Certaines études observent de réels bénéfices de l'utilisation du froid dans le traitement de la spasticité musculaire (67-69). Ceux-ci seraient d'autant plus marqués que la baisse de température est rapide.

### **3.4. Effet anti-œdémateux et vasculaire**

L'effet anti-œdémateux lié au froid est dû à l'existence d'un réflexe vasomoteur lors de son application sur la peau. Une alternance de vasoconstriction et vasodilatation se produit, ayant pour effet une augmentation du débit sanguin local et un phénomène de drainage liquidien.

## 4. Techniques actuelles de cryothérapie

### 4.1. Poches de froid : glace et cold packs

Les techniques de cryothérapie sont nombreuses et plus ou moins sophistiquées. La plus simple d'entre elles consiste en l'application de vessies contenant de la glace directement sur la peau ou à travers un linge humide (ce qui améliorerait la conduction du froid).

Une autre technique vise à faire circuler autour d'une zone à traiter de l'eau refroidie grâce à des cubes de glace (Photo 1).



Photo 1 : Cryo Cuff ®

### 4.2. Sels de nitrate d'ammonium (Photo 2)

Plus communément connus sous la dénomination de « Cold Packs », ils sont utilisés couramment dans les milieux sportifs et militaires. Ils permettent d'obtenir un froid chimique par réaction endothermique provoquée par l'écrasement des cristaux contenus dans le sac.



Photo 2 : Cold Packs ®

### 4.3. Bombes de froid (Photo3)

Ce sont des sprays réfrigérants de la famille des diméthylène et butane. Ils permettent un refroidissement avec une température de  $-20^{\circ}\text{C}$  à la sortie du spray.



**Photo 3 : Bombe de froid**

### 4.4. Cryothérapie par air pulsé (Photo4)

Technique faisant appel à un échange thermique par phénomène de convection. Elle consiste à refroidir de l'air grâce à un compresseur. La température de l'air à la sortie de l'appareil varie entre  $-30^{\circ}\text{C}$  et  $-50^{\circ}\text{C}$ .



**Photo 4 : Appareil Cryoflow 1000 ®**

## **5. La Neurocryostimulation ou Cryothérapie Gazeuse Hyperbare : Principes et spécificités**

En 1993, CLUZEAU, kinésithérapeute, invente le procédé cryothérapie gazeuse hyperbare (CGH).

### **5.1. Choc thermique**

La CGH se démarque des autres procédés de cryothérapie par la création d'un « choc thermique » : la sublimation de microcristaux de CO<sub>2</sub> projetés à -78°C sous une pression de 50 bars va entraîner une baisse rapide de la température cutanée d'environ 1°C par seconde (passage d'une température cutanée de 33°C à environ 2°C en 30 secondes). Cette rapidité de refroidissement est prépondérante pour stimuler les thermorécepteurs. En effet, plus le refroidissement est lent, plus l'abaissement de température pour les activer doit être important.

Par ailleurs, des études récentes ont comparé les températures cutanées obtenues après utilisation de poches de froid ou de la CGH. Les données recueillies ont montré que la température cutanée après 15 minutes d'application de poches de froid atteignait en moyenne 13.9°C contre des températures toutes inférieures à 11°C chez les sujets ayant bénéficié de la CGH pendant 2 minutes. Ces données suggèrent donc que la CGH, plus que les poches de froid, serait capable d'induire une analgésie, un ralentissement de la conduction nerveuse ou encore une diminution du métabolisme cellulaire (70).

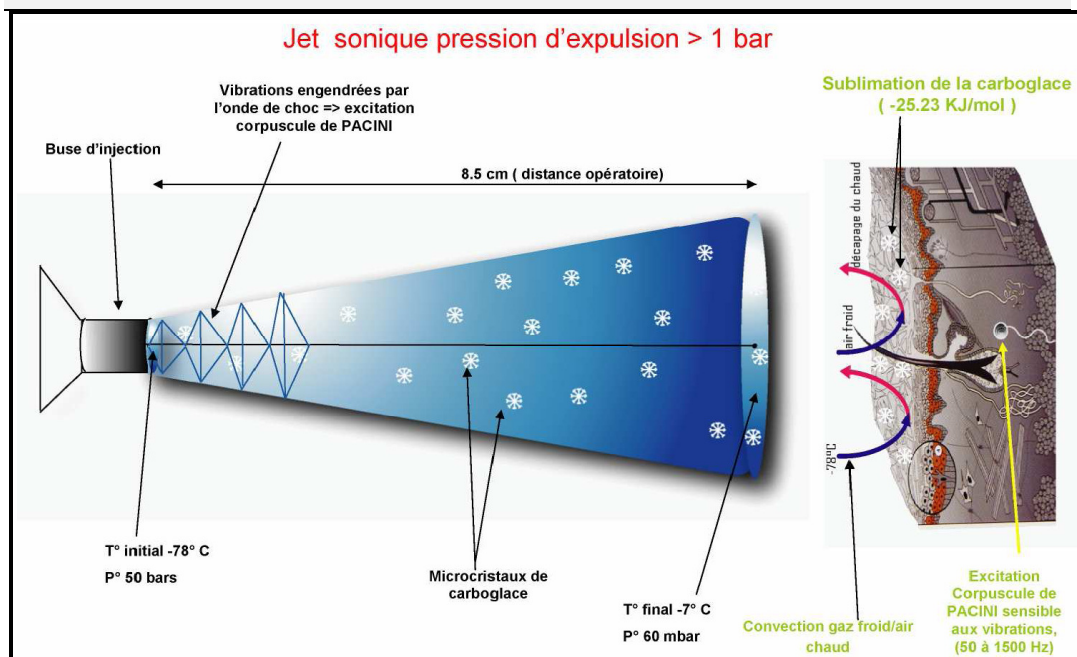


Figure 8 : Jet de gaz CGH, d'après Cluzeau

## 5.2. Effet local drainant

La pression exercée par le jet de CO<sub>2</sub> au niveau de la peau équivaut à 2,2 bar. L'action mécanique de ce jet suffirait à provoquer un drainage local veineux et lymphatique.

## 5.3. Effet neurovégétatif

Comme décrit précédemment, l'application de froid sur une surface cutanée va engendrer une réaction du système neurovégétatif orthosympathique. Une réaction du système parasympathique peut, quant à elle, être observée pour des stimulations plus intenses dont les facteurs et seuils (surface exposée, température minimale, ...) sont encore mal connus.

Une étude réalisée en 2006 par Mourot et Cluzeau a permis de comparer la modulation vasomotrice neurovégétative secondaire à l'utilisation de deux méthodes de cryothérapie différentes (poches de glace et CGH). Elle a prouvé que le choc thermique provoqué par la CGH déclenchait une réponse vasoconstrictrice étendue avec modulation des activités ortho et parasympathiques, alors que les réponses vasculaires lors d'un refroidissement par poches de glace semblaient localisées uniquement à la zone refroidie, sans modulation généralisée d'activité neurovégétative cardiovasculaire (71).

Outre son effet local plus rapide et plus intense, la CGH se détache donc de la simple application de poches de froid par sa capacité à induire une réponse systémique, permettant ainsi une action anti-inflammatoire et myorelaxante supérieure.

## 3<sup>ème</sup> PARTIE : Etude

### 1. Introduction : les fondements

Cette étude nait donc de l'hypothèse que les progrès techniques récents de la neurocryostimulation pourraient permettre d'améliorer la prise en charge des entorses externes de cheville. Nous avons ainsi voulu comparer l'efficacité de deux techniques de cryothérapie différentes (poches de froid ou CGH) au cours de la prise en charge des entorses externes de cheville.

### 2. Objectifs

#### 2.1. Objectif principal

L'objectif principal était de montrer la supériorité de l'effet antalgique issu du traitement par neurocryostimulation comparativement au traitement de référence (poches de froid). C'est-à-dire montrer que la moyenne du différentiel d'EVA douleur entre le début et la fin du traitement était supérieure de deux points dans le groupe bénéficiant de la neurocryostimulation par rapport à la moyenne mesurée dans le groupe bénéficiant de l'application directe de froid par l'intermédiaire de poches de froid.

La moyenne du différentiel des EVA a été calculée grâce aux valeurs recueillies avant la première intervention du jour de l'inclusion et avant la dernière intervention du 2<sup>ème</sup> jour après l'inclusion (Figure 9).

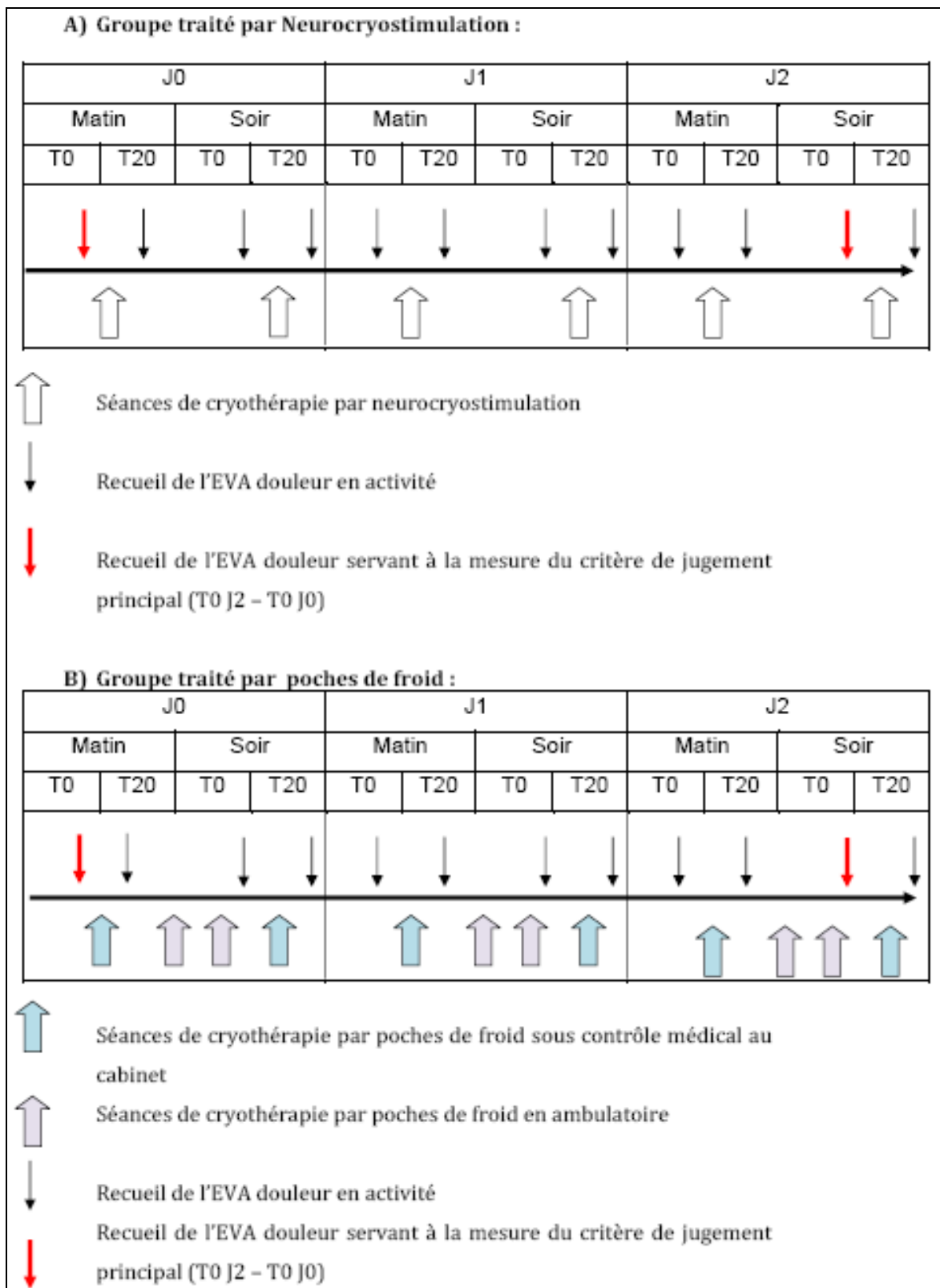
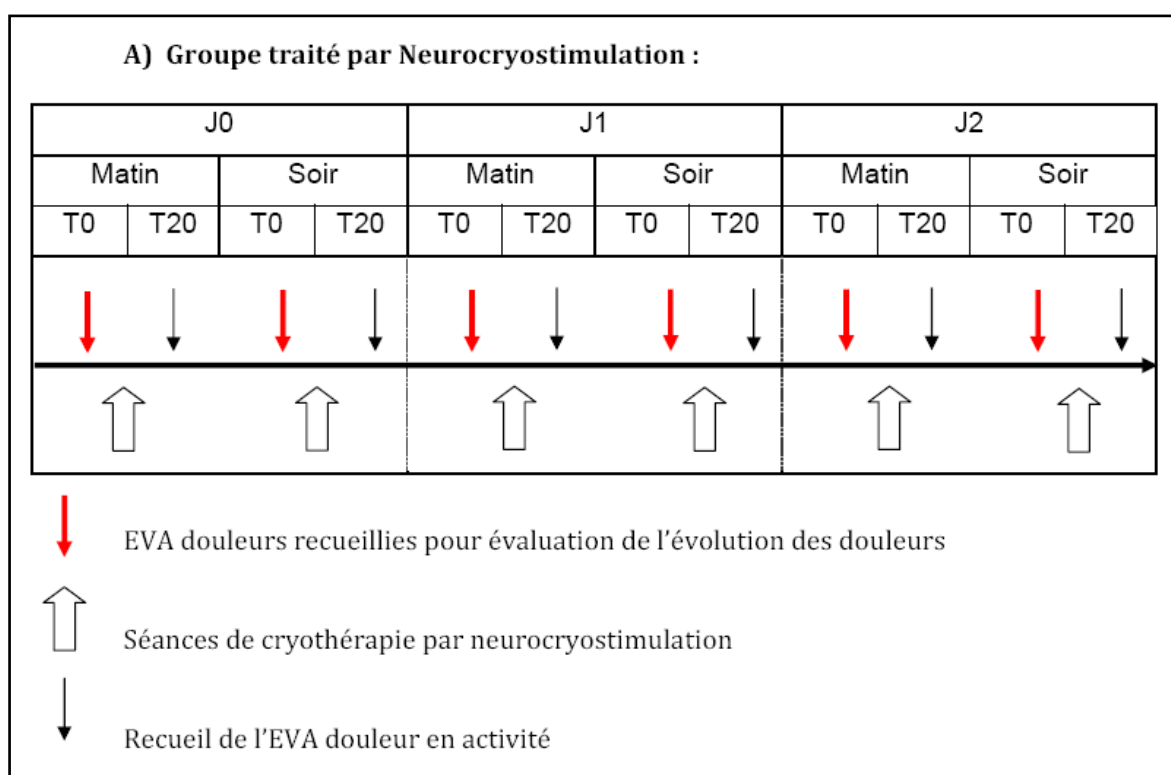


Figure 9 : Déroulement du protocole de soin, objectif principal

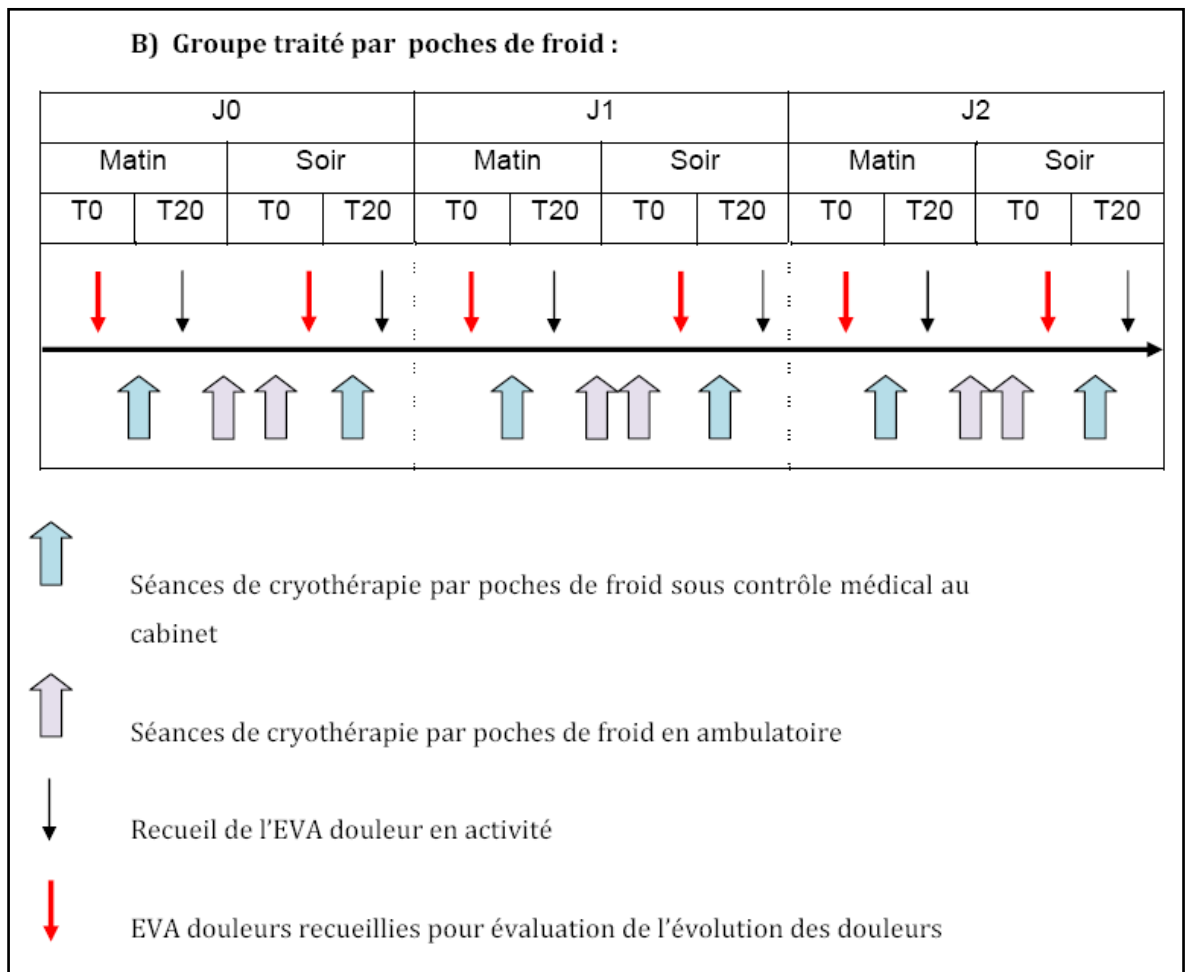


## 2.2. Objectifs secondaires

- Montrer la supériorité de la neurocryostimulation pour l'effet antalgique rémanent comparativement au traitement de référence. C'est-à-dire, montrer qu'il y avait une tendance à la diminution des EVA douleur avant chacune des interventions prévues sur les 3 jours dans le groupe traité alors qu'elle était moindre dans le groupe de référence, en particulier dans le groupe des entorses les plus sévères (Figures 10 et 11).

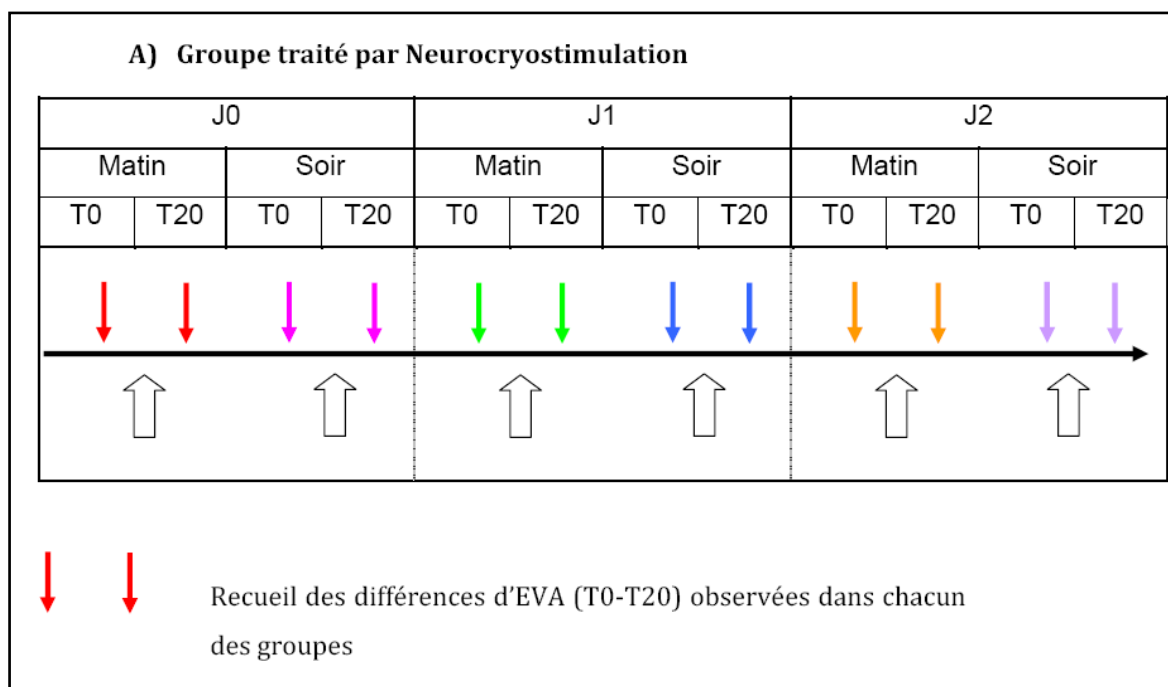


**Figure 10 : Déroulement du protocole de soin, objectif secondaire n°1A**

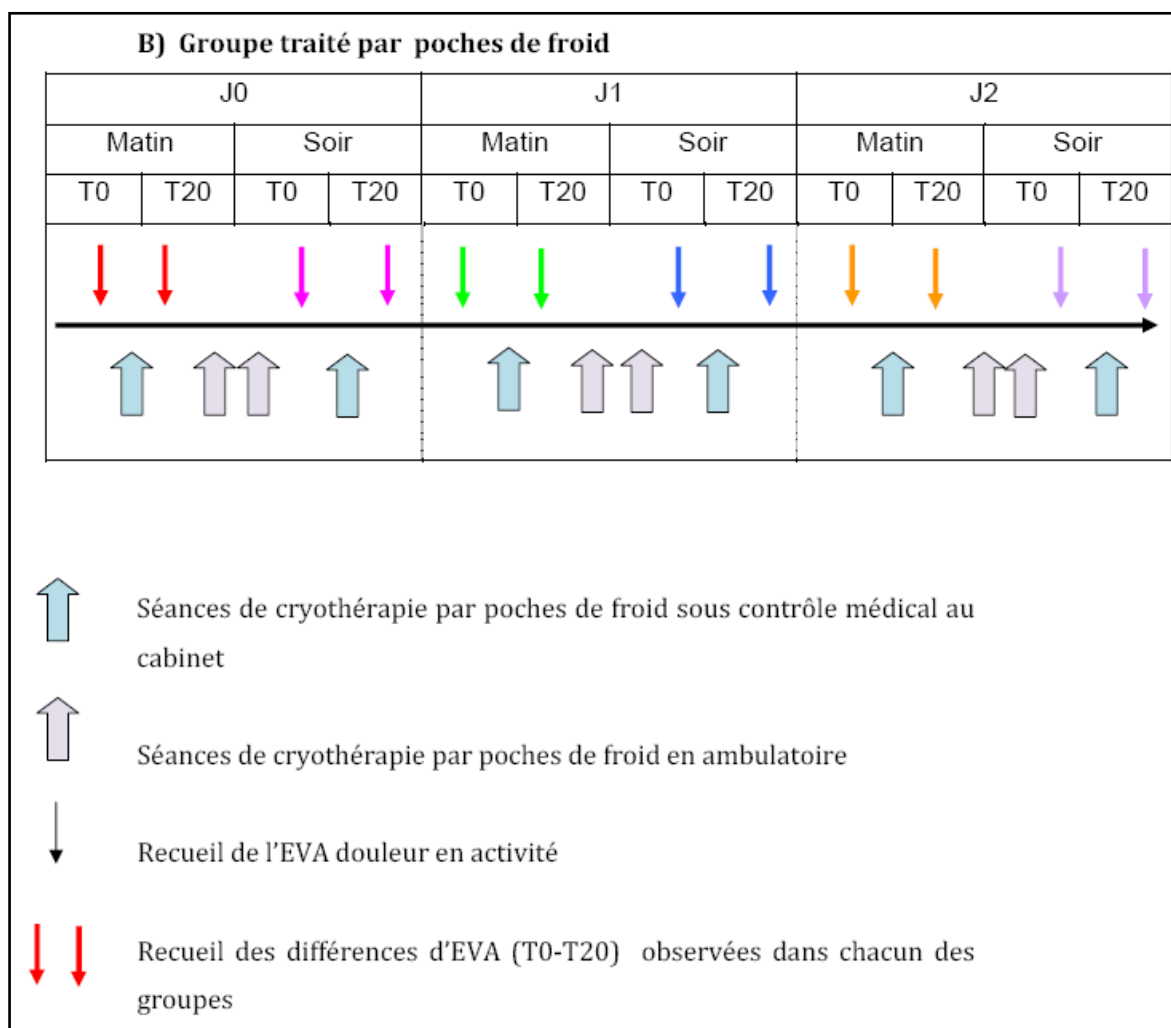


**Figure 11 : Déroulement du protocole de soin, objectif secondaire n°1B**

- Montrer la supériorité de la neurocryostimulation pour l'effet antalgique immédiat comparativement au traitement de référence. C'est-à-dire que la moyenne des différences d'EVA (T0-T20) (voir Figure 12 et 13) était plus importante dans le groupe traité que dans le groupe de référence, et ce à chacun des temps de mesure (6 au total).



**Figure 12 : Déroulement du protocole de soin, objectif secondaire n°2 A**



**Figure 13 : Déroulement du protocole de soin, objectif secondaire n°2B**

- Montrer que la consommation totale de paracétamol sur les trois jours (évaluée en grammes) était inférieure dans le groupe traité par rapport au groupe de référence.
- Montrer que la durée d'inaptitude temporaire (en nombre de jours) était inférieure dans le groupe traité par rapport au groupe de référence.
- Montrer que la durée d'arrêt de travail (en nombre de jours) était inférieure dans le groupe traité par rapport au groupe de référence.

### **3. Méthodologie**

#### **3.1. Schéma d'étude**

Il s'agissait d'un essai clinique contrôlé, randomisé, ouvert. Les inclusions se sont déroulées de manière multicentrique au sein de six centres investigateurs entre les mois de septembre 2011 et juillet 2012.

#### **3.2. Population**

Sujets présentant traumatisme aigu de la cheville récent (<8h).

##### ***3.2.1. Critères d'inclusion***

Sujet militaire, présentant une pathologie ligamentaire malléolaire externe récente, ayant donné leur consentement (recueilli dans un formulaire pour traçabilité) après avoir été informé de l'étude.

##### ***3.2.2. Critères de non inclusion***

Sujet présentant une contre-indication à la neurocryostimulation (allergie au froid, trouble de la sensibilité cutanée, cryoglobulinémie, diabète et maladie métabolique, syndrome de Raynaud), l'allergie au Paracétamol (seul traitement antalgique préconisé au cours de l'étude) ou une entorse de grade quatre selon la classification de Trevino (avec arrachement osseux), la prise d'un autre traitement à visée antalgique ou anti-inflammatoire, sujet n'ayant pas donné son consentement écrit.

### **3.2.3. Nombre de sujets nécessaires**

Compte tenu du manque d'études disponibles, le nombre de sujets nécessaire a été calculé par analogie à partir de l'étude pilote menée par la Haute Ecole Provinciale du Hainaut Occidental Section Physiotherapy, A comparison of gaseous cryotherapy to cold packs in acute post-operative knee arthroscopy.

Cette étude comparait, post arthroscopie du genou, les moyennes des EVA douleur ressenties par les patients. Les EVA douleur étaient relevées lors d'une mobilisation active avant et après l'application de froid. (Un groupe traité par poches de froid et l'autre par la neurocryostimulation). L'étude avait comme critère principal de jugement la différence des moyennes de l'EVA douleur entre les deux groupes à J0 et J+1 (Différence observée dans le groupe traité par neurocryostimulation = 2,2 ; différence observée dans le groupe référence = 0,5).

En se basant sur l'indicateur du critère de jugement principal, nous espérons mettre en évidence une différence de deux points sur les moyennes différentielles d'EVA (mesurée par la différence entre les EVA avant la première intervention du jour d'inclusion et avant la dernière intervention du 2<sup>ème</sup> jour après l'inclusion) entre le groupe traité et le groupe de référence. (Figure 9)

Devant le nombre d'objectifs secondaires, nous avons prévu de multiples tests de comparaison de groupes ; nous avons donc pris la précaution d'abaisser le risque de première espèce, habituellement fixé à 5%, à 1%.

Devant l'absence de données de distribution de l'EVA douleur en cas d'entorse externe de cheville en population militaire et générale, nous avons décidé de fixer l'écart type à deux points.

Pour un écart type d'EVA douleur de deux points, un risque de première espèce fixé à 1%, et une puissance fixée à 99%, alors 50 patients devaient être inclus dans chaque groupe de l'essai pour montrer la différence attendue, soit 100 patients au total.

En faisant l'hypothèse d'une proportion de perdus de vue de 20%, habituellement retrouvée dans les études longitudinales, il fallait donc inclure 60 patients par groupe, soit au total 120 patients.

De plus, des analyses en sous-groupe, selon le stade de gravité de l'entorse, étaient prévues. Ne disposant pas, après une recherche approfondie de données sur la prévalence des entorses stratifiée sur le stade de gravité dans la littérature (Pubmed, Isiweb of science, ...), il était difficile d'avoir *a priori* une idée de la distribution de cette prévalence dans l'échantillon sélectionné. Aussi nous avons augmenté arbitrairement le nombre de patients à inclure à 90 par groupe (soit 180 au total), ce qui correspondait au recrutement faisable avec le financement alloué. Ainsi nous avons la possibilité de réaliser des analyses en sous-groupe pour mettre en évidence d'éventuels résultats pondérés.

#### **3.2.4. Plan d'analyse**

L'analyse a été faite en intention de traiter.

- *Pour répondre à l'objectif principal*

Un descriptif de l'échantillon stratifié sur le groupe de randomisation (traitement vs référence) a été effectué. Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de moyennes et d'écart type (distribution normale).

Ensuite, les moyennes de différentiels d'EVA (Figure 9) ont été comparées dans les deux groupes (traitement vs. référence) par un test de Student, si les distributions des variables étaient normales et si la condition d'homoscédasticité était remplie, ou par un test de rang le cas échéant.

Cette comparaison a été effectuée globalement et répétée dans chacun des sous-groupes définis par le stade de sévérité de l'entorse.

- *Pour répondre aux objectifs secondaires :*

Tout comme l'objectif principal, les comparaisons des moyennes ont été effectuées par des tests de Student lorsque les conditions d'application étaient respectées ou par des tests de rang le cas échéant.

Premier objectif secondaire : après une description des distributions et des évolutions des moyennes d'EVA avant chacune des interventions prévues sur les trois jours dans les deux groupes, des tests de tendance ont été effectués sur ces paramètres, globalement puis par sous-groupe (défini par le stade de sévérité de l'entorse).

Deuxième objectif secondaire : les moyennes de différences d'EVA (T0-T20) entre le groupe traité et le groupe de référence ont été comparées pour chacun des temps de mesure, globalement puis dans chacun des sous-groupes.

Troisième objectif secondaire : les moyennes de consommation totale de paracétamol sur les trois jours ont été comparées entre le groupe traité et le groupe de référence, globalement puis dans chacun des sous-groupes.

Quatrième objectif secondaire : les durées moyennes d'inaptitude temporaire ont été comparées entre le groupe traité et le groupe de référence, globalement puis dans chacun des sous-groupes.

Cinquième objectif secondaire : les durées moyennes d'arrêt de travail ont été comparées entre le groupe traité et le groupe de référence, globalement puis dans chacun des sous-groupes.

Pour les objectifs secondaires deux à cinq, il a été prévu de faire des analyses multivariées par régression linéaire si les effectifs le permettaient, afin de tenir compte d'éventuels facteurs de confusion.



### **3.2.5. Mode et faisabilité du recrutement**

Le recrutement a été fait à partir des unités suivantes :

- *13<sup>ème</sup> Régiment de Dragons Parachutistes, camp de Souges, MARTIGNAS,*
- *1er Régiment Parachutiste d'Infanterie de Marine, BAYONNE,*
- *Groupement d'Intervention de la Gendarmerie Nationale, SATORY,*
- *2<sup>ème</sup> Régiment Etranger de Parachutistes, CALVI,*
- *Ecole Nationale des Sous-Officiers d'Active (ENSOA), SAINT MAIXENT L'ECOLE,*
- *Ecole des Sous-Officiers de Gendarmerie (ESOG), CHAUMONT.*

### **3.2.6. Durée de l'étude**

Les premières inclusions ont commencé début septembre 2011. Une analyse intermédiaire a été effectuée en juillet 2012.

L'étude s'achèvera dès l'ensemble des sujets nécessaires inclus.

## **3.3. Randomisation**

Nous avons choisi de mettre en place une randomisation individuelle par blocs dans chacun des centres : des enveloppes scellées contenant le numéro du patient inclus ainsi que son groupe d'appartenance choisi par randomisation ont été agrafées à des cahiers d'observation eux-mêmes numérotés et rangés dans l'ordre.

### 3.4. Déroulement pratique du protocole

#### 3.4.1. *Mise en place*

- *Formation :*

Une demi-journée de formation à l'utilisation des appareils de neurocryostimulation a été organisée dans chaque centre par l'Interne des Hôpitaux des Armées Nicolas VERTU. Elle comprenait des démonstrations pratiques ainsi que des conseils de matériovigilance et s'adressait à l'ensemble des personnels médicaux, paramédicaux et périmédicaux présents.

- *Réunion d'information :*

Le projet d'étude a été présenté aux militaires appartenant aux unités précitées par un ou plusieurs médecins investigateurs.

Cette information prenait la forme d'une réunion à caractère non obligatoire, organisée au sein du régiment. Elle reprenait de façon simple et compréhensible l'objet, le but, les méthodes et les résultats attendus de l'étude en se calquant sur la trame de la notice d'information.

- *Mise à disposition des documents de l'étude :*

- *Brochures « investigateurs » comprenant le protocole complet de l'étude.*
- *Formulaires d'information/consentement (Annexe 1), fiche d'évènements indésirables (Annexe 6).*
- *Cahiers d'observation, à utiliser par l'investigateur de chaque centre dans l'ordre de présentation des patients inclus. Numérotés de 1 à 40 et rangés par ordre croissant, ils contenaient : les formulaires de consentement, de sélection et d'inclusion ; la fiche de recueil des données (EVA, consommation en antalgiques, durée des inaptitudes, durée des arrêts de travail) (Annexe 5) ; Une enveloppe de randomisation (cf. 3.3. Randomisation).*

La mise en place réalisée, l'inclusion sur le centre pouvait effectivement débuter.

### **3.4.2. Recueil du consentement**

Tout patient présentant un traumatisme de la cheville se voyait proposé de participer à l'étude. Lors de sa prise en charge initiale, sur le terrain d'exercice ou au régiment, l'investigateur présent sur les lieux lui remettait le formulaire d'information et de consentement relatif à l'étude (Annexe 1). Il lui dispensait une information, claire, loyale et appropriée et répondait aux éventuelles questions (Annexe 1).

### **3.4.3. Sélection/Inclusion**

Le volontaire ayant signé le formulaire de consentement, l'investigateur pouvait le sélectionner pour l'étude en remplissant le formulaire de sélection.

Il s'assurait alors que le patient présentait bien les critères d'inclusion et ne présentait aucun des critères d'exclusion (Annexe 2). L'investigateur ouvrait alors un cahier d'observation, dans l'ordre d'inclusion, et décachetait l'enveloppe pour obtenir le bras d'inclusion (neurocryostimulation ou poches de froid).

Il remplissait ensuite la fiche d'inclusion présente dans ce cahier (Annexe 3) et la faxait, dans les 24 heures, au Centre Régional de Documentation et de Recherche Clinique (CREDORC) de l'hôpital d'instruction des armées Legouest de Metz.

Le patient ainsi inclus dans l'étude recevait immédiatement une première application de froid, selon le bras d'appartenance.

#### **3.4.4. Consultation**

Afin d'obtenir des données comparables entre les différents centres, une harmonisation des pratiques de soin fût indispensable. Les entorses externes de la cheville présentent en effet plusieurs stades de gravité avec pour chacun des signes anamnestiques et cliniques précis.

Dans le cadre de cette étude, la classification la plus adaptée apparaissait être celle de Trevino, se basant essentiellement sur la clinique et la radiologie. Lors de la consultation initiale, chaque investigateur veillait à bien recueillir ces informations afin de mettre en place la thérapeutique adaptée à chaque stade (Annexe 4).

Les antalgiques étaient prescrits à la demande, dans le respect des recommandations en vigueur.

#### **3.4.5. Application des séances de cryothérapie**

Dès leur inclusion, les patients étaient suivis pendant trois jours consécutifs à raison d'une séance le matin et une séance le soir, avec deux déterminations de l'EVA par séance (T0 et T20). Ils devaient se rendre au sein de leur centre médical où ils étaient pris en charge par l'investigateur.

L'application de la cryothérapie était alors effectuée en fonction du groupe d'appartenance du patient au niveau du ou des ligaments atteints (LTFA, LCF, LTFP), conformément à la formation reçue.

Les données relatives à l'étude étaient recueillies selon la procédure suivante puis consignées sur le cahier d'observation de chaque patient.

La durée de chaque séance était d'environ 30 minutes.

- *Groupe traité par neurocryostimulation* : Une séance était organisée matin et soir au sein du centre médical. La thérapie gazeuse était appliquée par des personnels formés, pendant environ 1 minute (temps pour que la température cutanée descende en dessous de 3°C) grâce à l'appareil Duo-cryo® (Annexe 7).
- *Groupe traité par poches de froid* : Ils bénéficiaient de la prise en charge habituelle à savoir quatre applications par jour avec, dans le cadre de l'étude, obligation d'effectuer la première (matin) et la dernière (soir) au sein des centres médicaux pour le recueil de données selon les mêmes modalités. La poche de froid (type sachet avec glaçons ou Coldpacks® correspondant à la pratique usuelle des régiments) était déposée sur la zone douloureuse pendant 20 minutes.

A chaque séance, la douleur était appréciée grâce à l'Echelle Visuelle Analogique de la douleur à T+0min (évaluation de l'efficacité de la séance précédente) et T+20min après application de la cryothérapie (efficacité directe) dans chacun des groupes.

Pour chacun des deux relevés, l'évaluation de la douleur se faisait après quatre pas, pour une estimation de la douleur à l'appui. La valeur observée était reportée sur la fiche de recueil des données (Annexe 5) dans la case correspondante.

Les réglottes utilisées étaient toutes identiques dans chaque centre et tout au long du suivi. Elles devaient être présentées à l'horizontale, curseur sur « pas de douleur ». Il fallait demander au patient d'étalonner par rapport à une douleur antérieure et habituelle (exemple: « Quand vous avez des maux de tête, où vous situez vous ? et maintenant la douleur est comment, plus ou moins forte ? »).

Le résultat était noté en millimètres, sans communiquer la mesure au sujet.

La consommation en antalgiques (en grammes de Paracétamol) était relevée chaque soir par interrogatoire du patient et reportée dans le cahier d'observation sur la fiche de recueil des données.

#### ***3.4.6. Suivi et traitement des données.***

Les fiches de recueil ont été faxées au CREDORC dès la fin des séances de cryothérapie afin de permettre une première collecte de données, qu'il y ait ou non une incapacité temporaire de travail ou un arrêt de travail consécutif à l'entorse.

De même pour les cahiers d'observation qui devaient être envoyés au CREDORC, à l'issue de chaque prise en charge et/ou à la reprise d'activité s'il y avait lieu dans le cadre d'un arrêt travail consécutif. Une copie a été conservée dans le dossier étude de chaque patient avec le deuxième exemplaire du consentement éclairé.

La vérification de la qualité des données a été effectuée par l'attaché de recherche clinique affecté à cette étude, qui les saisissait dès réception et recherchait l'existence de données manquantes et aberrantes. Toute donnée ainsi retrouvée, faisaient l'objet d'une demande de correction par l'investigateur du centre ayant adressé le cahier d'observation.

#### ***3.4.7. Recueil des effets indésirables***

Les évènements ou effets indésirables graves définis selon l'article R.1123-39 du Code de la Santé Publique, à savoir "tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale", ont été traités selon les modalités de la phase pilote mise en place par l'ANSM et relative à la déclaration des événements indésirables graves survenus au cours des recherches biomédicales portant sur un dispositif médical (modalités Avril 2011 Site ANSM).

Les modalités de traitement et de transmission des évènements indésirables prévoient l'utilisation d'un tableau sous la forme d'un fichier de format Excel dont le modèle a été établi par l'ANSM.

Les patients qui se prêtaient à la recherche avaient été renseignés sur le fait qu'ils pouvaient à tout moment contacter le médecin investigateur (Pr Lagauche et/ou l'IHA Vertu) et qu'ils devaient tout particulièrement le faire s'ils présentaient des signes ou troubles motivant leur inquiétude ou celle de leur entourage.

Le Pr Lagauche, joignable en permanence, devait rapidement (en moins de 72h) réaliser ou faire réaliser une visite de contrôle sur le patient présentant des effets ou évènements indésirables et juger rapidement de la gravité de son état et de son lien éventuel avec la recherche en cours.

Dans le cas d'un évènement indésirable grave défini selon l'article R.1123-39 du Code de Santé Publique (CSP) et considéré comme associé à un risque imminent de décès, ou pour une blessure ou maladie grave justifiant un traitement curatif rapide pour les autres patients, l'investigateur renseignait la fiche prévue à cet effet (Annexe 6) à transmettre le plus rapidement possible par mail à M. Courtière Alain, contact du promoteur "Direction Centrale du Service de Santé des Armées", à l'adresse mail [acourtiere@imassa.fr](mailto:acourtiere@imassa.fr) en avertissant ce dernier par téléphone de son envoi. En cas d'absence de réponse de la part de M. Courtière l'investigateur devait alors contacter le secrétariat du bureau recherche de la Direction centrale du service de santé des armées (promoteur) qui prenait les mesures nécessaires pour recevoir le mail et faire traiter l'évènement par une personne compétente du promoteur "Direction Centrale du Service de Santé des Armées" et aux heures non ouvrables le chef du bureau recherche du promoteur.

Une fois l'information reçue par le promoteur, ce dernier la traitait et la transmettait le plus rapidement possible, sous la forme du fichier Excel prévu à cet effet, à l'ANSM (dedim.dm@ansm.sante.fr) et au Comité de Protection des Personnes (CPP) Est-III (cppest.3@chu-nancy.fr) et de toutes façons dans un délai inférieur à 48 h après sa réception.

Pour ce qui concerne les autres cas d'évènements indésirables graves et invalidants (EIGI) et ceux susceptibles d'être liés à la procédure de mise en œuvre du dispositif médical, ainsi que les faits nouveaux de sécurité décrits au § 3.5.1.1.2 de la note d'avis émise par l'ANSM au promoteur (juillet 2011) sur la mise en place et conduite en France d'essais cliniques portant sur des dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro, ils devaient être déclarés à l'ANSM et au CPP Est-III dès que possible et au plus tard dans les 15 jours calendaires à compter du moment où le promoteur avait eu connaissance pour la première fois des critères minimum permettant la déclaration immédiate de l'EIGI (cf. § 3.5.3.1.6.1 critères minimaux pour la déclaration d'un EIGI et d'un évènement indésirable susceptible d'être lié à la procédure de mise en œuvre du dispositif médical).

Des informations complémentaires pertinentes étaient transmises, dans un nouveau délai de 8 jours, à compter du délai de 15 jours.

#### ***3.4.8. Recueil de la durée des inaptitudes temporaires***

Suite à l'application du traitement, les patients devaient revoir toutes les semaines l'investigateur du centre. Celui-ci jugeait alors de l'aptitude à la reprise des activités antérieures sans restriction. Si tel était le cas, il relevait la durée totale des inaptitudes secondaires à l'entorse de cheville dans le cahier de suivi propre à chaque patient et le cas échéant le nombre de jours d'arrêt de travail.



## 4. Présentation administrative et financière

### 4.1. Equipe de recherche

#### 4.1.1. Investigateur principal

Médecin en chef LAGAUCHE, Professeur agrégé du Val-de-Grâce, ancien Chef de service de Médecine Physique et de Réadaptation de l'HIA Legouest.

#### 4.1.2. Co-investigateurs

- *Interne des Hôpitaux des Armées VERTU Nicolas, Interne de Médecine Générale de l'HIA Legouest*
- *Médecin en Chef MAHE, ancien Médecin-chef du 13<sup>è</sup> Régiment de Dragons Parachutistes*
- *Médecin en Chef ROUSSEL, Médecin-chef du 13<sup>è</sup> Régiment de Dragons Parachutistes*
- *Médecin Principal PAGLIANO, Médecin adjoint du 13<sup>è</sup> Régiment de Dragons Parachutistes*
- *Médecin en Chef JOURNAUX, Médecin-chef du 1<sup>er</sup> Régiment Parachutiste d'Infanterie de Marine*
- *Médecin Principal GAUBERT, Médecin adjoint du 1<sup>er</sup> Régiment Parachutiste d'Infanterie de Marine*
- *Médecin NIELLY, Médecin adjoint du Groupement d'Intervention de la Gendarmerie Nationale*
- *Médecin en Chef CHINELLATO, ancien Médecin-chef du 2<sup>ème</sup> Régiment Etranger de Parachutistes*
- *Médecin Principal QUERAN, Médecin adjoint 2<sup>ème</sup> Régiment Etranger de Parachutistes*

- Médecin CAVALIER Laurent, Médecin adjoint 2<sup>ème</sup> Régiment Etranger de Parachutistes
- Médecin en Chef AIT-CHEIKH, Médecin-chef de l'ENSOA
- Médecin Principal MORIS, Médecin-Chef de l'ESOG
- Médecin BERNARD Alice, Médecin Adjoint de l'ESOG

#### **4.1.3. Supervision scientifique et méthodologie statistique**

- Dr Nelly AGRINIER, Assistante hospitalo-universitaire, Service d'épidémiologie et évaluation clinique, CHU Nancy
- Pharmacien en Chef Alain COURTIÈRE, chef du bureau co-investigations hospitalières et d'unités, Institut de recherche Biomédicale des Armées, Brétigny sur Orge
- Médecin en Chef Christophe ROGIER, Chef de l'unité de recherche en biologie et épidémiologie parasitaire de l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées

#### **4.1.4. Surveillance de la réalisation**

La mise en place de la cryothérapie sera réalisée par les personnels formés sous la surveillance du médecin investigateur du centre.

#### **4.1.5. Coordination**

- Secrétaire Médical de Classe Supérieure ANDREANI, Attachée de Recherche Clinique, Centre Régional de Documentation scientifique et de Recherche Clinique (CREDORC) de l'HIA Legouest
- M. KIEFFER Pascal, Société CRYONIC MEDICAL : représentant, responsable matériovigilance société Cryonic médical®

## 4.2. Budget

Afin de mener à bien cette étude multicentrique, il a fallu doter chacun des centres d'appareils de neurocryostimulation type Cryo-one®. Nous avons ainsi effectué une demande formatée au bureau recherche de la Direction Centrale du Service de Santé des Armées (DCSSA) reprenant l'ensemble des points du protocole et incluant les devis demandés à la société fabriquant ce type de matériel. Une réponse favorable a été obtenue en l'espace de 4 mois (Annexe 7).

## 4.3. Assurance et enregistrement ANSM par le promoteur

L'étude se voulant interventionnelle, la DCSSA a dû souscrire une assurance afin de protéger au mieux les sujets participants. De même, l'étude a été enregistrée auprès de l'ANSM afin d'obtenir son numéro d'enregistrement en tant que Recherche Clinique et Biologique (Annexes 8 et 9).

## 4.4. Autorisation du CPP-Est

Comme pour tout projet interventionnel de recherche clinique, une demande d'autorisation a été réalisée auprès du Comité de Protection des Personnes EST. Deux soumissions ont été nécessaires (Avril 2011 et Juin 2011) avant d'obtenir l'accord définitif en juillet 2011 (Annexe10).

#### 4.5. Autorisation de mise en œuvre ANSM

Une fois l'accord du CPP reçu, nous avons formulé une demande d'autorisation de mise en œuvre auprès de l'ANSM, qui a été approuvée 1 mois plus tard (Annexe 11).

#### 4.6. Ouverture des centres

Dans le même temps, les six appareils de neurocryostimulation ainsi que les recharges de gaz ont été commandés, livrés et stockés à l'HIA Legouest. Une formation sur l'utilisation du matériel nous a été dispensée par le responsable matériovigilance de la société.

Une fois les accords des différentes autorités reçus, nous avons personnellement réalisé les visites de mise en place en apportant le matériel dans chacun des six centres. Les médecins référents et personnels paramédicaux ont alors été formés et une présentation du déroulement du protocole leur a été faite.

Dès Septembre 2011, les inclusions ont pu commencer.

## 4<sup>ème</sup> PARTIE : Résultats

Il s'agit des résultats de l'analyse intermédiaire effectuée le 15 Juillet 2012.

La saisie des données a été faite via le logiciel Epidata®, l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS©9.3 (SAS Institute, Inc, Cary, NC). Le masque de saisie de données, l'analyse statistique, l'interprétation et la présentation des résultats ont été réalisés en collaboration avec le Dr Nelly AGRINIER, le Dr Elodie SPEYER et Mme Marie-Line ERPELDING du service d'Epidémiologie et Evaluations Cliniques du CHU de Nancy.

### 1. Population

Au terme de la première année, 68 inclusions ont pu être réalisées dont un seul perdu de vue.

**Tableau X : Descriptif des caractéristiques générales de la population**

	<b>Neurocryostimulation</b>	<b>Poches de froid</b>
<b>Nombre d'entorses</b>	<b>37 (55,2%)</b>	<b>30 (44,8%)</b>
Manquant	0	1 (3,4%)
grade 1	18 (48,6%)	4 (13,3%)
grade 2	16 (43,2%)	22 (73,3%)
grade 3	3 (8,1%)	3 (10,0%)
<b>Age moyen (années)</b>	<b>26,4 (ET = 5,4)</b>	<b>26,6 (ET = 5,9)</b>
<b>EVA moyenne T0J0 (mm)</b>	<b>40,7 (ET = 19,4)</b>	<b>42 (ET = 19,9)</b>

Les caractéristiques d'âge ainsi que l'EVA douleur initiale sont comparables dans chacun des deux groupes.

### 2. Caractéristiques de la population (inclusion+suivi) stratifiées sur le groupe de randomisation

Les tableaux XI et XII retranscrivent l'ensemble des données recueillies au cours de l'année de suivi.

**Tableau XI : Descriptif des caractéristiques : données d'inclusion et de suivi dans le groupe Neurocristimulation**

	N	%/moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	Max
<b>Centre</b>								
1	7	18,9						
2	1	2,7						
3	5	13,5						
4	15	40,5						
5	5	13,5						
6	4	10,8						
<b>Age (en années)</b>	37	26,4	5,4	25,0	23,0	29,0	18,0	39,0
<b>Grade de l'entorse</b>								
1	18	48,6						
2	16	43,2						
3	3	8,1						
<b>EVA avant la 1ère séance du 1er jour (0-100 mm)</b>	35	40,7	19,4	40,0	24,0	60,0	0,0	78,0
<b>EVA après la 1ère séance du 1er jour (0-100 mm)</b>	35	29,5	21,6	20,0	13,0	50,0	0,0	75,0
<b>EVA avant la 2ème séance du 1er jour (0-100 mm)</b>	36	34,2	23,0	32,0	13,5	48,0	0,0	75,0
<b>EVA après la 2ème séance du 1er jour (0-100 mm)</b>	36	22,6	22,3	17,0	4,5	32,0	0,0	80,0
<b>EVA avant la 1ère séance du 2ème jour (0-100 mm)</b>	36	25,9	20,9	21,0	10,0	40,0	0,0	70,0
<b>EVA après la 1ère séance du 2ème jour (0-100 mm)</b>	36	17,2	17,4	11,0	0,0	30,0	0,0	55,0
<b>EVA avant la 2ème séance du 2ème jour (0-100 mm)</b>	34	22,6	18,5	20,0	10,0	33,0	0,0	65,0
<b>EVA après la 2ème séance du 2ème jour (0-100 mm)</b>	34	15,6	16,0	10,0	2,0	28,0	0,0	55,0
<b>EVA avant la 1ère séance du 3ème jour (0-100 mm)</b>	34	18,6	17,8	15,0	2,0	30,0	0,0	60,0
<b>EVA après la 1ère séance du 3ème jour (0-100 mm)</b>	34	12,5	14,1	10,0	0,0	20,0	0,0	50,0
<b>EVA avant la 2ème séance du 3ème jour (0-100 mm)</b>	34	15,2	15,8	11,0	0,0	20,0	0,0	50,0
<b>EVA après la 2ème séance du 3ème jour (0-100 mm)</b>	34	9,2	12,3	4,0	0,0	11,0	0,0	40,0
<b>Consommation de PARACETAMOL le 1er jour (en gramme)</b>	35	1,2	1,3	1,0	0,0	2,0	0,0	4,0
<b>Consommation de PARACETAMOL le 2ème jour (en gramme)</b>	34	1,5	1,6	1,5	0,0	3,0	0,0	6,0
<b>Consommation de PARACETAMOL le 3è jour (en gramme)</b>	34	1,8	3,6	0,0	0,0	3,0	0,0	20,0
<b>Durée des inaptitudes temporaires (en jours)</b>	33	24,0	21,6	20,0	10,0	25,0	0,0	86,0
<b>Durée des arrêts de travail (en jours)</b>	35	3,9	8,4	0,0	0,0	3,0	0,0	36,0

\* écart-type

Données NV. Analyse consultation méthodologie et statistiques EEC 03AUG2012

**Tableau XII : Descriptif des caractéristiques : données d'inclusion et de suivi dans le groupe Poches de froid**

	N	%/moy	ET*	médiane	Q1	Q3	min	max
<b>Centre</b>								
1	6	20,0						
2	2	6,7						
3	6	20,0						
4	9	30,0						
5	4	13,3						
6	3	10,0						
<b>Age (en années)</b>	30	26,6	5,9	24,5	23,0	30,0	19,0	39,0
<b>Grade de l'entorse</b>								
Manquant	1							
1	4	13,8						
2	22	75,9						
3	3	10,3						
<b>EVA avant la 1ère séance du 1er jour (0-100 mm)</b>	28	42,0	19,9	41,0	30,5	55,5	0,2	74,0
<b>EVA après la 1ère séance du 1er jour (0-100 mm)</b>	28	31,1	19,4	30,0	20,0	40,0	0,0	80,0
<b>EVA avant la 2ème séance du 1er jour (0-100 mm)</b>	28	33,3	18,2	31,5	22,5	41,5	0,3	75,0
<b>EVA après la 2ème séance du 1er jour (0-100 mm)</b>	28	24,7	15,0	28,5	12,5	33,5	0,0	58,0
<b>EVA avant la 1ère séance du 2ème jour (0-100 mm)</b>	28	28,1	16,5	30,0	15,0	39,0	0,5	60,0
<b>EVA après la 1ère séance du 2ème jour (0-100 mm)</b>	28	17,5	14,8	14,5	6,0	27,5	0,0	55,0
<b>EVA avant la 2ème séance du 2ème jour (0-100 mm)</b>	28	23,7	17,2	22,0	10,0	31,0	0,0	65,0
<b>EVA après la 2ème séance du 2ème jour (0-100 mm)</b>	28	15,1	15,9	10,5	0,3	20,5	0,0	60,0
<b>EVA avant la 1ère séance du 3ème jour (0-100 mm)</b>	28	17,7	16,8	17,0	0,0	28,0	0,0	60,0
<b>EVA après la 1ère séance du 3ème jour (0-100 mm)</b>	28	8,0	12,0	2,5	0,0	11,0	0,0	55,0
<b>EVA avant la 2ème séance du 3ème jour (0-100 mm)</b>	27	16,0	15,0	15,0	0,0	24,0	0,0	55,0
<b>EVA après la 2ème séance du 3ème jour (0-100 mm)</b>	27	6,9	10,2	0,0	0,0	10,0	0,0	40,0
<b>Consommation de PARACETAMOL le 1er jour (en gramme)</b>	28	1,2	1,5	1,0	0,0	1,0	0,0	6,0
<b>Consommation de PARACETAMOL le 2ème jour (en gramme)</b>	28	1,1	1,5	0,5	0,0	2,0	0,0	6,0
<b>Consommation de PARACETAMOL le 3è jour (en gramme)</b>	28	0,9	1,2	0,0	0,0	1,0	0,0	4,0
<b>Durée des inaptitudes temporaires (en jours)</b>	25	28,4	28,2	22,0	12,0	32,0	6,0	144,0
<b>Durée des arrêts de travail (en jours)</b>	26	4,6	9,5	0,0	0,0	1,0	0,0	30,0

\* écart-type

Données NV. Analyse consultation méthodologie et statistiques EEC 03AUG201

### 3. Analyses statistiques pour le critère de jugement principal

#### 3.1. Comparaison du différentiel des EVA douleur entre début et fin du traitement

##### 3.1.1. Dans la population générale

**Tableau XIII : Comparaison du différentiel des EVA douleur recueillies entre le début et la fin du traitement selon le groupe d'appartenance**

	Neurocryostimulation N=37 (55,2%)			Poches de froid N=30 (44,8%)			p**
	N	moy	ET*	N	moy	ET*	
<b>Différentiel d'EVA douleur entre début et fin du traitement</b>	33	-25,6	16,4	27	-25,7	17,2	0,9748

\* écart-type

\*\* Test issu d'un test de Student

Données NV. Analyse consultation méthodologie et statistiques EEC 03AUG2012

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'objectif principal ( $p > 0,05$ ).

##### 3.1.2. Par sous-groupe

- Pour les entorses de grade 1

**Tableau XIV : Comparaison du différentiel des EVA douleur recueillies entre le début et la fin du traitement, selon groupe, cas des entorses de grade 1**

	Neurocryostimulation N=18 (81,8%)				Poches de froid N=4 (18,2%)				p**
	N	med*	Q1	Q3	N	med*	Q1	Q3	
<b>Différentiel d'EVA douleur entre début et fin du traitement</b>	17	-21,0	-34,0	-14,0	4	-23,5	-39,5	-3,8	0,6863

\* médiane

\*\* Test de Wilcoxon

Données NV. Analyse consultation méthodologie et statistiques EEC 03AUG2012

La répartition des patients dans le sous-groupe des entorses de grade 1 n'est pas homogène.



- Pour les entorses de grade 2

**Tableau XV : Comparaison du différentiel des EVA douleur recueillies entre le début et la fin du traitement, selon groupe, cas des entorses de grade 2**

	Neurocryostimulation N=16 (42,1%)				Poches de froid N=22 (57,9%)				p**
	N	med*	Q1	Q3	N	med*	Q1	Q3	
<b>Différentiel d'EVA douleur entre début et fin du traitement</b>	13	-28,0	-40,0	-18,0	19	-20,0	-35,0	-14,0	0,4194

\* médiane

\*\* Test de Wilcoxon

Données NV. Analyse consultation méthodologie et statistiques EEC 03AUG2012

Dans ce sous-groupe, sur la baisse de l'EVA entre le début et la fin du traitement, il n'y a pas de supériorité de la neurocryostimulation sur les poches de froid.

- Pour les entorses de grade 3

**Tableau XVI : Comparaison du différentiel des EVA douleur recueillies entre le début et la fin du traitement, selon groupe, cas des entorses de grade 3**

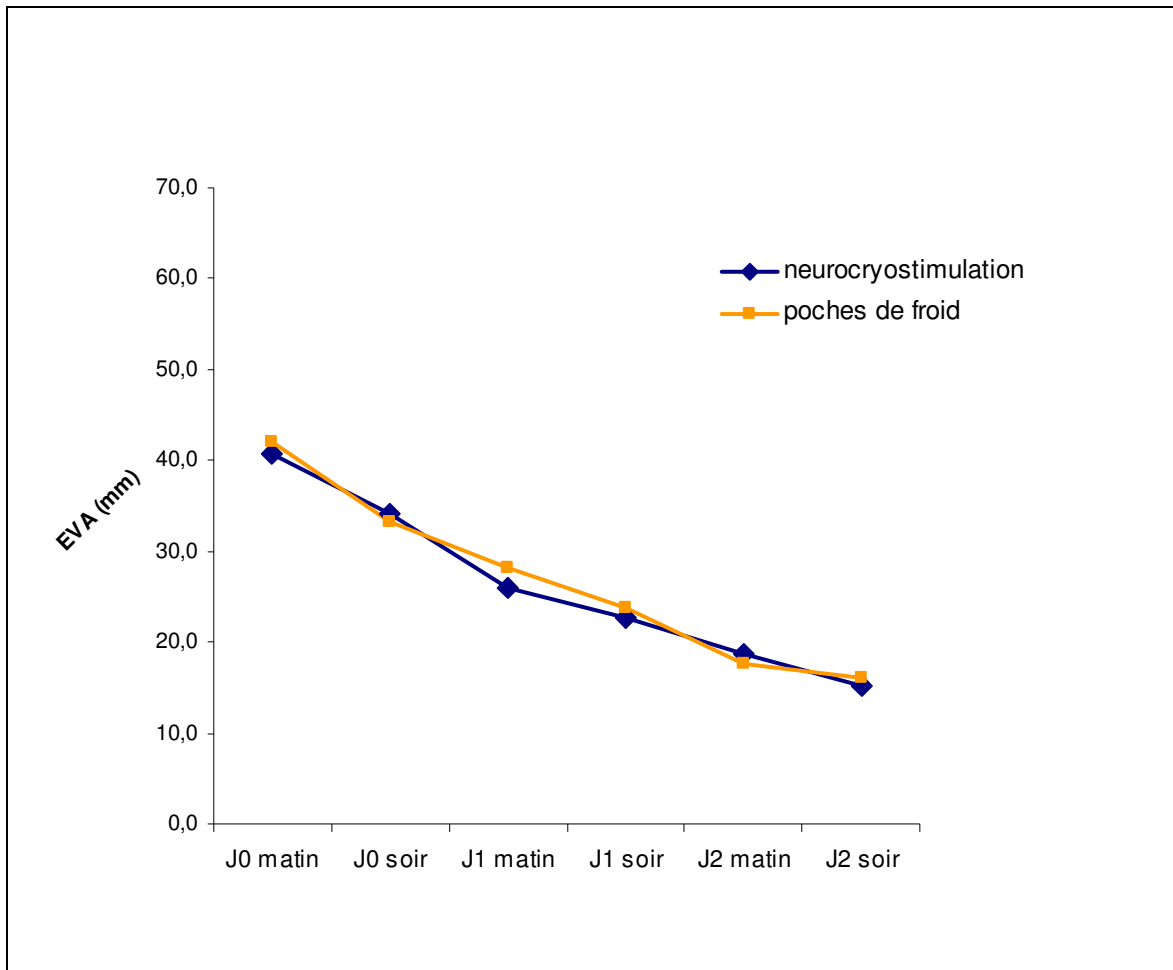
	Neurocryostimulation N=3 (50,0%)				Poches de froid N=3 (50,0%)				p**
	N	med*	Q1	Q3	N	med*	Q1	Q3	
<b>Différentiel d'EVA douleur entre début et fin du traitement</b>	3	-18,0	-20,0	-1,0	3	-32,0	-37,0	-7,0	0,2752

\* médiane

\*\* Test de Wilcoxon

Données NV. Analyse consultation méthodologie et statistiques EEC 03AUG2012

Dans le sous-groupe des entorses de grade 3, il existe une différence de seize points entre les médianes des deux groupes, mais qui n'est pas statistiquement significative ( $p > 0,05$ ).



Test d'adéquation au modèle linéaire simple pour le groupe « Neurocryostimulation »

X	Y	p ecart linearite	Coef reg	p nullite coef reg
Temps	eva	0.84273	-5.06469636	<.0001

Test d'adéquation au modèle linéaire simple pour le groupe « Poches froid »

X	Y	p ecart linearite	Coef reg	p nullite coef reg
Temps	eva	0.84540	-5.19497400	<.0001

**Figure 14 : Evolution moyenne des EVA douleur recueillies avant chaque intervention**

Il existe une superposition des courbes représentant l'EVA douleur avant chaque intervention dans chacun des deux groupes.

### 3.2. Effet immédiat de la technique de cryothérapie entre le début et la fin de la séance (objectif secondaire)

#### 3.2.1. Dans la population générale

**Tableau XVII : Comparaison du différentiel des EVA douleur recueillies entre le début et la fin de séance selon le groupe**

	Neurocryostimulation N=37 (55,2%)			Poches de froid N=30 (44,8%)			p**		
	N	med*	Q1	Q3	N	med*		Q1	Q3
<b>Différentiel d'EVA douleur J0 matin</b>	35	-10,0	-15,0	-3,0	28	-10,0	-20,0	-0,0	1,0000
<b>Différentiel d'EVA douleur J0 soir</b>	36	-8,5	-16,0	-4,0	28	-6,0	-16,0	-0,5	0,5368
<b>Différentiel d'EVA douleur J1 matin</b>	36	-5,0	-15,0	-1,1	28	-7,5	-19,0	-3,0	0,3740
<b>Différentiel d'EVA douleur J1 soir</b>	34	-5,0	-10,0	0,0	28	-5,0	-14,5	-1,0	0,6087
<b>Différentiel d'EVA douleur J2 matin</b>	34	-2,5	-10,0	0,0	28	-5,0	-15,0	0,0	0,4526
<b>Différentiel d'EVA douleur J2 soir</b>	34	-2,0	-10,0	0,0	27	-6,0	-15,0	0,0	0,1663

\* médiane

\*\* Test de Wilcoxon

Données NV. Analyse consultation méthodologie et statistiques EEC 03AUG2012

Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes au niveau des différentiels d'EVA douleur sur les trois jours de suivi.

### 3.2.2. Par sous-groupe

- Pour les entorses de grade 1

**Tableau XVIII : Comparaison du différentiel des EVA douleur recueillies entre le début et la fin de chaque séance, selon le groupe, cas des entorses de grade 1**

	Neurocryostimulation N=18 (81,8%)				Poches de froid N=4 (18,2%)				p**
	N	med*	Q1	Q3	N	med*	Q1	Q3	
<b>Différentiel d'EVA douleur J0 matin</b>	17	-8,0	-12,0	0,0	4	-5,0	-14,5	0,9	0,8214
<b>Différentiel d'EVA douleur J0 soir</b>	18	-10,0	-18,0	-1,0	4	-6,0	-8,0	-2,4	0,2495
<b>Différentiel d'EVA douleur J1 matin</b>	18	-10,0	-16,0	-0,2	4	-0,5	-3,0	4,9	0,0952
<b>Différentiel d'EVA douleur J1 soir</b>	17	-8,0	-15,0	-4,0	4	-1,0	-3,0	-0,7	0,1056
<b>Différentiel d'EVA douleur J2 matin</b>	18	-5,5	-16,0	-0,1	4	-0,2	-7,7	0,0	0,2649
<b>Différentiel d'EVA douleur J2 soir</b>	18	-3,5	-18,0	0,0	4	-0,1	-2,6	0,0	0,4018

\* médiane

\*\* Test de Wilcoxon

Données NV. Analyse consultation méthodologie et statistiques EEC 03AUG2012

Dans ce sous-groupe, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes au niveau des différentiels d'EVA douleur sur les trois jours de suivi.

- Pour les entorses de grade 2

**Tableau XIX : Comparaison du différentiel des EVA douleur recueillies entre le début et la fin de chaque séance, selon le groupe, cas des entorses de grade 2**

	Neurocristimulation N=16 (42,1%)				Poches de froid N=22 (57,9%)				p**
	N	med*	Q1	Q3	N	med*	Q1	Q3	
<b>Différentiel d'EVA douleur J0 matin</b>	15	-12,0	-20,0	-5,0	20	-10,0	-20,0	-1,5	0,6157
<b>Différentiel d'EVA douleur J0 soir</b>	15	-9,0	-15,0	-4,0	20	-7,5	-18,5	-0,5	0,6634
<b>Différentiel d'EVA douleur J1 matin</b>	15	-4,0	-12,0	-2,0	20	-11,5	-20,0	-5,0	0,0914
<b>Différentiel d'EVA douleur J1 soir</b>	14	-1,5	-5,0	0,0	20	-7,5	-25,0	-2,0	0,0622
<b>Différentiel d'EVA douleur J2 matin</b>	13	-2,0	-7,0	0,0	20	-9,5	-20,0	0,0	0,0962
<b>Différentiel d'EVA douleur J2 soir</b>	13	-2,0	-5,0	0,0	19	-10,0	-20,0	-4,0	<b>0,0067</b>

\* médiane

\*\* Test de Wilcoxon

Données NV. Analyse consultation méthodologie et statistiques EEC 03AUG2012

Dans le sous-groupe des entorses de grade 2, il y a une différence statistiquement significative entre les différentiels d'EVA douleur lors de la dernière application de froid ( $p < 0,01$ ).

- Pour les entorses de grade 3

**Tableau XX : Comparaison du différentiel des EVA douleur recueillies entre le début et la fin de chaque séance, selon le groupe, cas des entorses de grade 3**

	Neurocristimulation N=3 (50,0%)				Poches de froid N=3 (50,0%)				p**
	N	med*	Q1	Q3	N	med*	Q1	Q3	
<b>Différentiel d'EVA douleur J0 matin</b>	3	-10,0	-10,0	-4,0	3	-5,0	-15,0	38,0	0,8248
<b>Différentiel d'EVA douleur J0 soir</b>	3	-4,0	-5,0	-4,0	3	-11,0	-27,0	-3,0	0,5066
<b>Différentiel d'EVA douleur J1 matin</b>	3	-2,0	-5,0	2,0	3	-3,0	-18,0	-2,0	0,3758
<b>Différentiel d'EVA douleur J1 soir</b>	3	-5,0	-6,0	-3,0	3	-3,0	-7,0	45,0	0,6579
<b>Différentiel d'EVA douleur J2 matin</b>	3	0,0	-1,0	0,0	3	-4,0	-5,0	0,0	0,2463
<b>Différentiel d'EVA douleur J2 soir</b>	3	-2,0	-5,0	0,0	3	0,0	-11,0	20,0	0,6579

\* médiane

\*\* Test de Wilcoxon

Données NV. Analyse consultation méthodologie et statistiques EEC 03AUG2012

Dans le sous-groupe des entorses de grade 3, nous n'observons pas de différence significative au niveau de l'efficacité immédiate de la neurocristimulation.

### 3.3. Autres objectifs secondaires

Les résultats sont descriptifs, les analyses statistiques n'ont pas été réalisées pour les objectifs secondaires à ce niveau intermédiaire.

#### 3.3.1. Consommation en antalgiques type paracétamol

**Tableau XXI : Consommation totale en antalgique type paracétamol (en grammes)**

	Neurocryostimulation N=37 (55.2%)		Poches de froid N=30 (44,8%)	
	N	med*	N	med*
<b>Consommation totale en antalgique type Paracétamol (g)</b>	34	2,5	28	1,5

\* médiane

Les tests statistiques n'ont pas été réalisés compte tenu du faible effectif.

#### 3.3.2. Durée des inaptitudes temporaires de travail

**Tableau XXII : Durée des inaptitudes temporaires (en jours)**

	Neurocryostimulation N=37 (55,2%)				Poches de froid N=30 (44,8%)			
	N	moy*	ET	med**	N	moy*	ET	med**
<b>Durée des inaptitudes temporaires (j)</b>	33	24	21.6	20	25	28.4	28.2	22

\* moyenne

\*\*médiane

Les tests statistiques n'ont pas été réalisés compte tenu du faible effectif.

#### 3.3.3. Effet rémanent de la cryothérapie

Les données relatives à l'effet rémanent de la cryothérapie ne seront étudiées qu'une fois l'ensemble des sujets inclus.

## 5<sup>ème</sup> PARTIE : Discussion et conclusion

L'objectif principal de cette étude était de montrer que l'effet antalgique induit par l'utilisation de la neurocryostimulation dans le traitement de l'entorse externe de cheville était supérieur à celui induit par l'utilisation de poches de froid. Un traitement plus efficace de la douleur, pouvant ainsi diminuer la consommation en antalgique et aussi influencer sur la durée d'incapacité temporaire des militaires, intéresse le Service de Santé des Armées. La revue de la littérature ne retrouvant, à notre connaissance, aucune d'étude sur ce sujet, nous avons alors cherché à explorer cette hypothèse par la réalisation d'une étude prospective, multicentrique et randomisée.

La discussion portera tout d'abord sur les résultats intermédiaires obtenus à l'issue de la première année d'inclusion afin de confirmer ou non la supériorité de la neurocryostimulation sur les poches de froid. Nous discuterons ensuite des limites de cette étude, des éventuels biais, ainsi que des difficultés rencontrées pour la réalisation de ce travail.

### 1. Analyse des résultats

- *Analyse descriptive*

On observe que les caractéristiques d'âge ainsi que l'EVA douleur initiale sont comparables dans chacun des deux groupes. La différence entre le nombre d'inclusions observée dans chacun des bras de l'étude (37 VS 30) peut s'expliquer par le mode de randomisation (qui permet une différence maximale de 10 sujets entre les deux groupes) et devrait se régulariser d'ici la fin de l'étude. (Tableau X)

On note par ailleurs un nombre d'inclusion très variable en fonction des centres, allant de 3 patients pour le centre numéro deux à 24 pour le centre numéro quatre. Il y a eu peu de données manquantes dans le recueil mais celles-ci sont responsables des valeurs nulles retrouvées (Tableaux XI et XII). Cependant, étant réparties de manière sensiblement identique dans chacun des deux groupes, elles posent peu de problèmes pour l'interprétation des résultats.



- *Analyses statistiques*

Elles ont été réalisées à partir des médianes et non des moyennes en raison de la variabilité des valeurs extrêmes.

Au terme de la première année de suivi, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence concernant l'objectif principal (Tableau XIII et Figure 14). Cette observation va dans le même sens que la récente étude menée par Demoulin *et al.* qui ne retrouve pas de supériorité de la neurocryostimulation sur d'autres méthodes de cryothérapie dans le traitement de la douleur en post arthroplastie de genou (72).

Dans notre cas, ceci pourrait éventuellement être dû au faible nombre de sujets et oblige donc la poursuite des inclusions. De même, les effectifs déséquilibrés au sein des sous-groupes rendent l'interprétation des résultats peu fiables, ce qui va dans le même sens.

Cette remarque est aussi valable dans le sous-groupe des entorses de grade 2, dans lequel la neurocryostimulation ne semble pas provoquer un effet plus important sur la baisse de l'EVA douleur ( $p=0,4194$ ) (Tableau XV).

De même dans le sous-groupe des entorses de grade 3, où l'on n'observe pas de tendance à une efficacité plus importante de la neurocryostimulation. ( $p=0,2752$ ) (Tableau XVI).

Au sujet de l'effet antalgique immédiat de la cryothérapie (EVA T0 – EVA T20) et dans la population globale de l'étude, le différentiel d'EVA douleur est comparable dans chacun des deux groupes au terme de la première séance (Tableau XVII). On constate ensuite une décroissance de cet effet dans le groupe traité par neurocryostimulation au fur et à mesure du déroulement des séances (alors que l'effet antalgique immédiat des poches de froid semble rester stable au cours du temps). Ainsi, une supériorité des poches de froid sur la neurocryostimulation tend à apparaître lors de la dernière séance mais de manière statistiquement non significative ( $p=0.1663$ ). De plus, cette même diminution s'accompagne d'une consommation supérieure en antalgiques simples dans le groupe traité par neurocryostimulation (2,5g vs 1,5g; Tableau XXI).

Ceci pourrait s'expliquer par des EVA basses voire nulles avant séance dans le groupe traité par neurocryostimulation, entraînant donc des différentiels d'EVA obligatoirement bas. Mais dans ce cas, pourquoi observerait-t-on une augmentation concomitante de la consommation en antalgiques? Cette supposition s'avère en outre contredite par les données suffisamment élevées d'EVA recueillies avant les séances.

Une autre explication consisterait en une adaptation de l'interprétation des données afférentes secondaire à des stimuli « froids » intenses et répétés. Comme décrit auparavant, la neurocryostimulation se caractérise par la production d'un choc thermique au niveau de la peau. Celui-ci engendrerait, contrairement à la simple application de poches de froid, une activité neurovégétative systémique mettant en jeu le système nerveux sympathique. Ce phénomène suppose alors une intégration des données afférentes par des centres supérieurs. Plusieurs études récentes de neurophysiologie ont étudié l'adaptation de l'organisme à des stimuli sensitifs répétés (73–75). Des phénomènes d'adaptation et d'accoutumance sensitive (autrement appelée « sensitivation » en anglais) en ressortiraient, aboutissant à une diminution de la perception sensitive incriminée. L'hypothèse d'une modulation de perception des stimuli afférents par ces mêmes centres, provoquée par la répétition des séances, paraît alors tout à fait envisageable.

Cette décroissance de l'effet antalgique immédiat observée dans la population de l'étude se retrouve aussi, et de manière encore plus marquée, dans le sous-groupe des entorses de grade 2. On note alors un résultat significatif ( $p < 0.01$ ) en faveur d'une meilleure efficacité des poches de froid au soir du troisième jour de suivi (tableau XIX). Cependant, la répétition de tests statistiques dans chacun des groupes et sous-groupes a pu faire apparaître une différence qui n'existe pas en réalité (augmentation du risque alpha). La constitution des sous-groupes des entorses de grade 1 et de grade 3 ne permettent aucun commentaire statistique (Tableau XVIII et Tableau XX).

En ce qui concerne les inaptitudes temporaires de travail, les données intermédiaires montrent une durée moyenne inférieure de 4,4 jours dans le groupe traité par neurocryostimulation (Tableau XXII). Cette durée d'inaptitude temporaire était recueillie au terme du suivi effectué par le médecin examinateur de chaque centre. Celui-ci jugeait de l'aptitude à la reprise de travail en fonction de critères d'interrogatoire (douleur, gêne fonctionnelle) et cliniques (douleur à la palpation, œdème, raideur). On peut ainsi supposer que le choc thermique, spécifique au procédé de neurocryostimulation, serait à l'origine d'un effet anti-inflammatoire supérieur. L'activation du système nerveux neurovégétatif (64–66), permettant de moduler la libération de cytokines pro-inflammatoires, serait ainsi responsable d'une récupération clinique plus rapide, permettant un retour anticipé aux activités normales du patient.

En outre, une différence d'EVA douleur entre le début et la fin du traitement comparable dans chacun des deux groupes (Tableaux XIII et XV) ainsi qu'une tendance à effet antalgique immédiat inférieur dans le groupe traité par neurocryostimulation (Tableaux XVII et XIX) pourraient être en faveur d'un effet antalgique rémanent supérieur de la neurocryostimulation.

## 2. Limites et biais de l'étude

### 2.1. Nombre de sujets insuffisant

Afin de pouvoir répondre à l'hypothèse principale, l'inclusion de 120 sujets aurait été nécessaire. De plus, une analyse en sous-groupes étant envisagée, ce nombre de 120 patients a été porté à 190.

Cependant, malgré une étude téléphonique préliminaire effectuée dans chacun des 6 centres (estimant le nombre d'entorses de cheville à en moyenne cinq par semaine), seulement 68 patients ont pu prendre part à l'étude.

Plusieurs facteurs entrent en considération :

- Seules les entorses récentes (moins de 8 heures) pouvaient être incluses. Cependant, une partie non négligeable d'entre elles se produisaient lors d'exercice de terrain décentralisé, le militaire ne pouvant alors pas consulter assez rapidement.
- Certaines antennes médicales ne possédaient pas de permanence médicale les weekends. L'étude nécessitant un suivi de 3 jours pour les séances de cryothérapie, les inclusions ne se faisaient alors que du lundi au mercredi (diminuant de moitié le recrutement possible).
- Certains médecins référents ont été amenés à partir en mission extérieure ou en formation. La continuité des inclusions n'a donc parfois pas été respectée.

L'étude se poursuivra donc jusqu'à inclusion complète des 190 sujets nécessaires aux analyses en sous-groupes.

## 2.2. Population non représentative de la population générale

Tout d'abord, cette étude s'est intéressée à la population des militaires de moins de 40 ans. Plusieurs facteurs susceptibles d'influencer leur ressenti de la douleur peuvent être discutés :

- Les militaires devant être apte à accomplir leur métier à tout moment, des normes d'aptitudes médicales strictes sont appliquées. Par peur de l'inaptitude, il arrive que certains personnels ne retranscrivent pas fidèlement leur vécu et ressenti. Ceci peut, dans notre cas, aboutir à une sous-estimation volontaire de l'EVA douleur.
- Les militaires, du fait de leurs missions, sont souvent amenés à rencontrer et à devoir tolérer des douleurs musculo-squelettiques de façon plus ou moins prolongée. Une certaine accoutumance aux stimuli douloureux paraît dans ce cas possible avec un ressenti différent de la douleur.

Par ailleurs, du fait de la construction initiale du protocole, il nous est difficile de retrouver rétrospectivement le nombre global de sujets qui auraient pu être inclus dans l'étude. Ceux ayant présenté des critères de non inclusion, ceux ayant consulté avec un traumatisme de cheville de plus de 8h ou en fin de semaine n'ont pas été comptabilisés. Nous ne pouvons donc pas savoir si la population prise en compte ne regroupe pas, en fait, seulement une faible proportion de l'ensemble des entorses survenue sur la période d'étude. Elle ne serait ainsi pas représentative de la population globale des militaires.

### 2.3. Biais d'attrition

Au cours du recueil de données, certaines séances n'ont pas pu être effectuées chez des patients. Ces résultats manquants ont ainsi pu légèrement modifier les valeurs obtenues. Afin de limiter cet effet, la poursuite des inclusions est indispensable.

### 2.4. Biais de classement

Les patients inclus dans l'étude ont été répartis dans les sous-groupes en fonction du stade clinique de sévérité de leur entorse. Malgré un descriptif précis des stades clinique donné à chacun des médecins examinateurs, il a pu exister des erreurs de classement, celui-ci étant opérateur dépendant.

Les autres biais ont été largement limités par la randomisation effectuée.

## 3. Difficultés rencontrées

### 3.1. Contraintes de budget

Afin de pouvoir inclure suffisamment de patient en peu de temps et pour limiter les biais relatifs à la population étudiée, une étude multicentrique a été réalisée. Ainsi, des démarches administratives ont été faites afin de pouvoir acheter les six appareils de neurocryostimulation (permettant des inclusions simultanées dans chacun des centres). Ce budget a pu être délivré par le promoteur de l'étude, à savoir la Direction Centrale du Service de Santé des Armées, Bureau recherche, pour une période de deux ans. Cependant, le nombre de sujet nécessaire n'ayant pas été atteint, l'étude devra se poursuivre au-delà de cette période et un financement complémentaire est à envisager.

### 3.2. Contraintes de temps

Le « contrat » initial était de parvenir à effectuer l'étude durant nos 3 années d'internat.

Après définition des limites du sujet, rédaction du protocole et obtention du budget nécessaire, il a fallu le faire valider par les autorités compétentes.

S'agissant d'un projet interventionnel, l'approbation de l'ANSM et du Comité de Protection des Personnes EST ont été nécessaires avant de pouvoir commencer les inclusions. Un délai incompressible de 8 mois s'est ainsi écoulé.

### 3.3. Contraintes d'une étude multicentrique

De par la situation géographique des centres, la quantité de matériel à leur fournir ainsi que la formation à leur apporter, nous avons dû nous y rendre par nos propres moyens (contraintes de temps et de budget)

Par ailleurs, les médecins initialement formés sont, au cours de cette année, partis pour la plupart en mission ou ont été mutés. Un suivi très régulier a été effectué par nos soins, avec relances multiples et surveillance du bon respect du protocole établi (contacts mails et téléphoniques bimensuels au minimum).

## 4. Conclusions

A ce stade de l'étude, qui mérite d'être complétée pour arriver à une significativité, la neurocryostimulation se différencie de la cryothérapie standard par certains points.

Malgré un effet antalgique immédiat paraissant comparable, voire inférieur à celui provoqué par les poches de froid, l'utilisation de la neurocryostimulation semble procurer un bénéfice au niveau de la durée des inaptitudes temporaires de travail secondaires à un épisode d'entorse externe de cheville. Ceci sous-entend une meilleure récupération sur le point algo-fonctionnel. Toutefois, l'éventuel gain de temps dans la phase de cicatrisation ligamentaire nous pousse à nous interroger sur qualité de celle-ci. Si cette donnée se confirmait, il paraîtrait alors judicieux d'envisager un suivi plus long des deux groupes afin de voir si des complications (douleurs séquellaires, raideurs, instabilités chroniques, ...) surviennent de manière plus fréquente.

Par ailleurs, chose non décrite dans la littérature, nous retrouvons une diminution de l'efficacité antalgique immédiate de la neurocryostimulation lors d'utilisations répétées. Compte tenu de l'effet systémique avancé par ses concepteurs, ceci nous incite à envisager l'hypothèse d'une modulation centrale de la perception des messages afférents qui serait secondaire aux chocs thermiques répétés. Cette observation devra être rediscutée en fonction des résultats finaux de l'étude.

De même, d'après les premiers résultats observés, il paraîtrait judicieux d'associer les deux techniques de cryothérapie. En-effet, la complémentarité de leurs modes d'action (périphérique pure pour les poches de froid ; général pour la CGH) pourrait aboutir à une complémentarité de leurs effets (antalgique durable pour les poches de froid ; anti-inflammatoire pour la CGH). Une diminution de la consommation en antalgiques associée à une récupération fonctionnelle plus rapide serait alors attendue.



Pourtant, à ce jour, une généralisation de la disponibilité d'appareils de neurocryostimulation dans les antennes médicales n'est pas encore à envisager. L'investissement dans ce type de matériel représente un coût conséquent et devra donc s'appuyer sur des résultats définitifs et probants. Ainsi, la nécessité de la poursuite des inclusions est indiscutable afin de tirer des conclusions fermes. Dans ce but, l'ouverture d'un nouveau centre au sein de l'antenne médicale de Castres est en cours.

Cependant, le champs d'action de cette technique est vaste et plusieurs études ont déjà prouvé une réelle efficacité dans d'autres pathologies (76). De plus, certains investigateurs ont émis le souhait d'utiliser la neurocryostimulation dans le traitement de traumatismes variés (contusions musculaires, déchirures...). La prédisposition des six appareils nécessaires pour ce projet pourrait alors faciliter la réalisation d'autres études voisines ou complémentaires et, peut être, conclure un jour à l'intérêt de disposer de ce procédé au sein des antennes médicales et des cabinets de kinésithérapie.

Grâce à la participation du service d'Epidémiologie et Evaluations Cliniques du CHU de Nancy, une soumission du protocole en vue d'une publication a été faite. Une fois l'ensemble des données recueillies, une seconde publication de l'étude complète sera envisagée.

**6<sup>ème</sup> PARTIE : Bibliographie**

1. D.L.C.D.M. Histoire de la médecine. Genève; 1696.
2. Bleakley C, MC Donough S, MC Auley D. The use of ice in the treatment of acute soft-tissue injury: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Sports Med.* 2004 feb;32(1):251-61.
3. Meeusen R, Lievens P. The use of cryotherapy in sports injuries. *Sports Med.* 1986 dec;3(6):398-414.
4. Cluzeau C. La cryothérapie gazeuse hyperbare [Thèse de doctorat d'université]. [Besançon]: Franche Comté; 2010.
5. Coudreuse J-M, Parier J. L'entorse de la cheville. *Science & Sports.* 2011 apr;26:103-10.
6. Garrick JG. The frequency of injury, mechanism of injury, and epidemiology of ankle sprains. *Am J Sports Med.* 1977 dec;5(6):241-2.
7. Bertini N, Bleichner G, Cannamela A, Curvale G, Faure C, Jean P, *et al.* L'entorse de cheville au service d'accueil et d'urgence. *Réanimation Urgences.* 1995 jan;4(4):491-501.
8. Wexler RK. The injured ankle. *Am Fam Physician.* 1998 feb 1;57(3):474-80.
9. Ivins D. Acute ankle sprain: an update. *Am Fam Physician.* 2006 nov 15;74(10):1714-20.
10. Ressor T, Desjeux G, Marsan P, Thevenin-Garron V. Les affections en service liées aux sports chez les militaires français en 2011. Paris; 2012.
11. Hertel J. Functional Anatomy, Pathomechanics, and Pathophysiology of Lateral Ankle Instability. *J Athl Train.* 2002 dec;37(4):364-75.
12. Kapandji AI. Anatomie fonctionnelle, tome II. 6e éd. Maloine; 2009.
13. Cass JR, Settles H. Ankle instability: in vitro kinematics in response to axial load. *Foot Ankle Int.* 1994 mar;15(3):134-40.

14. Attarian DE, MC Crackin HJ, Devito DP, MC Elhaney JH, Garrett WE Jr. Biomechanical characteristics of human ankle ligaments. *Foot Ankle*. 1985 oct;6(2):54-8.
15. Stephens MM, Sammarco GJ. The stabilizing role of the lateral ligament complex around the ankle and subtalar joints. *Foot Ankle*. 1992 apr;13(3):130-6.
16. Lacôte M, Chevalier A-M, Miranda A, Bleton J-P. Evaluation clinique de la fonction musculaire. 6e Edition. MALOINE; 2008.
17. Takebayashi T, Yamashita T, Sakamoto N, Yamada Y, Minaki Y, ISHII S. Biomechanical characteristics of the lateral ligament of the ankle joint. *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2002 may;41(3):154-7.
18. Fuller EA. Center of pressure and its theoretical relationship to foot pathology. *J Am Podiatr Med Assoc*. 1999 jun;89(6):278-91.
19. Ashton-Miller JA, Ottaviani RA, Hutchinson C, Wojtys EM. What best protects the inverted weightbearing ankle against further inversion? Evertor muscle strength compares favorably with shoe height, athletic tape, and three orthoses. *Am J Sports Med*. 1996 dec;24(6):800-9.
20. Konradsen L, Voigt M, Hojsgaard C. Ankle inversion injuries. The role of the dynamic defense mechanism. *Am J Sports Med*. 1997 feb;25(1):54-8.
21. Greenwood R, Hopkins A. Landing from an unexpected fall and a voluntary step. *Brain*. 1976 jun;99(2):375-86.
22. Dyhre-Poulsen P, Simonsen EB, Voigt M. Dynamic control of muscle stiffness and H reflex modulation during hopping and jumping in man. *J. Physiol. (Lond.)*. 1991 jun;437:287-304.
23. Beynonn BD, Murphy DF, Alosa DM. Predictive Factors for Lateral Ankle Sprains: A Literature Review. *J Athl Train*. 2002 dec;37(4):376-80.
24. De Lécluse J. Évaluation et classification des lésions ligamentaires des entorses latérales de la cheville. *J. Traumatol. Sport*. 2003;95-104.

25. O'donoghue DH. Introduction. Treatment of injuries to athletes. 1962. Clin. Orthop. Relat. Res. 2002 sept;(402):3-8.
26. Trevino SG, Davis P, Hecht PJ. Management of acute and chronic lateral ligament injuries of the ankle. Orthop. Clin. North Am. 1994 jan;25(1):1-16.
27. Brasseur JL. Evaluation et classification des lésions ligamentaires de la cheville: apport de l'échographie. Panorama en traumatologie du sport. Masson. Paris; 2002. p. 111 - 119.
28. Bordet B. Apport de l'échographie haute résolution dans la prise en charge de l'entorse de la cheville [Thèse de médecine]. Lyon Sud; 2002.
29. De Lecluse J. Classification des Lésions Ligamentaires des Entorses Latérales de la Cheville. La cheville traumatique: des certitudes en traumatologie du sport. Elsevier; 2008. p. 3-15.
30. Leuret A, Sommereisen J., Philippe J., Le Gall C, Busseuil C, Carpentier F, *et al.* Actualisation 2004 de la conférence de consensus l'entorse de cheville au service d'urgence [Internet]. SFMU. 2004. Available de: [http://www.sfmou.org/documents/consensus/actualisation\\_entorse.pdf](http://www.sfmou.org/documents/consensus/actualisation_entorse.pdf)
31. Goldstein WM, Barmada R. Early mobilization of rabbit medial collateral ligament repairs: biomechanic and histologic study. Arch Phys Med Rehabil. 1984 may;65(5):239-42.
32. Harper J, Amiel D, Harper E. Inhibitors of collagenase in ligaments and tendons of rabbits immobilized for 4 weeks. Connect. Tissue Res. 1992;28(4):257-61.
33. Mattacola CG, Dwyer MK. Rehabilitation of the Ankle After Acute Sprain or Chronic Instability. J Athl Train. 2002 dec;37(4):413-29.
34. Evans P. The healing process at cellular level: a review. Physiotherapy. 1980 aug;66(8):256-9.

35. Cofemer. Lésions ligamentaires du genou et de la cheville, argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient [Internet]. Available de: [cofemer.fr/UserFiles/File/item%20257-ligament.pdf](http://cofemer.fr/UserFiles/File/item%20257-ligament.pdf)
36. Kerkhoffs GMMJ, Rowe BH, Assendelft WJJ, Kelly K, Struijs PAA, van Dijk CN. Immobilisation and functional treatment for acute lateral ankle ligament injuries in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD003762.
37. Struijs PA, Kerkhoffs GM. Ankle sprain. *Clin Evid (Online)* [Internet]. 2010 [cité 2011 sept 7];2010. Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21718566>
38. Slatyer MA, Hensley MJ, Lopert R. A randomized controlled trial of piroxicam in the management of acute ankle sprain in Australian Regular Army recruits. The Kapooka Ankle Sprain Study. *Am J Sports Med.* 1997 aug;25(4):544-53.
39. Ziltener J-L, Leal S, Fournier P-E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for athletes: An update. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.* 2010 may;53:278-88.
40. Lewis T. Observations on Some Normal and Injurious Effects of Cold upon the Skin and Underlying Tissues: I. Reactions to Cold, and Injury of Normal Skin. *Br Med J.* 1941 dec 6;2(4222):795-7.
41. Razemon JP, Cachera JP. [Treatment of sprains with ethyl chloride]. *Lille Chir.* 1955 oct;10(4):198-202.
42. Fricke R. Lokale Kaltlufttherapie - eine weitere kryotherapeutische Behandlungsmethode. *Zeitung Allg Med.* 1986;26:554-6.
43. Yamauchi T, Nogami S, Miura K, Sakawoto K. Various applications of the extreme cryotherapy and strenuous exercise program - focusing on rheumathoid Arthritis. *Physiotherapy and rehabilitation.* 1981;26:89-101.
44. Chery-Croze S. Painful sensation induced by a thermal cutaneous stimulus. *Pain.* 1983 oct;17(2):109-37.

45. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965 nov 19;150(699):971-9.
46. Schepers RJ, Ringkamp M. Thermoreceptors and thermosensitive afferents. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 feb;34(2):177-84.
47. Dubner R, Sumino R, Wood WI. A peripheral « cold » fiber population responsive to innocuous and noxious thermal stimuli applied to monkey's face. *J. Neurophysiol*. 1975 nov;38(6):1373-89.
48. Darian-Smith I, Johnson KO, Dykes R. « Cold » fiber population innervating palmar and digital skin of the monkey: responses to cooling pulses. *J. Neurophysiol*. 1973 mar;36(2):325-46.
49. Kenshalo DR, Gallegos ES. Multiple temperature-sensitive spots innervated by single nerve fibers. *Science*. 1967 nov;158(3804):1064-5.
50. Harrison JL, Davis KD. Cold-evoked pain varies with skin type and cooling rate: a psychophysical study in humans. *Pain*. 1999 nov;83(2):123-35.
51. Chery-Croze S. Relationship between noxious cold stimuli and the magnitude of pain sensation in man. *Pain*. 1983 mar;15(3):265-9.
52. Chery-Croze S, Duclaux R. Discrimination of painful stimuli in human beings: influence of stimulation area. *J. Neurophysiol*. 1980 jul;44(1):1-10.
53. Gilbert GJ. Thermoregulation: recent concepts and remaining questions. *Neurology*. 2008 may 20;70(21):2016; author reply 2016.
54. Pertovaara A, Kojo I. Influence of the rate of temperature change on thermal thresholds in man. *Exp. Neurol*. 1985 mar;87(3):439-45.
55. Arjamaa O, Mäkinen T, Turunen L, Huttunen P, Leppaluoto J, Rintamaki H. Blood pressure and endocrine responses of healthy subjects in cold pressor test after acutely increased dietary sodium intake. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci*. 2001 may;20(3):207-12.

56. Lovallo W. The cold pressor test and autonomic function: a review and integration. *Psychophysiology*. 1975 may;12(3):268-82.
57. Frank SM, Cattaneo CG, Wieneke-Brady MB, El-Rahmany H, Lima JAC, Goldstein DS. Threshold for adrenomedullary activation and increased cardiac work during mild core hypothermia. *Clin. Sci*. 2002 jan;102(1):119-25.
58. Cui J, Wilson TE, Crandall CG. Baroreflex modulation of muscle sympathetic nerve activity during cold pressor test in humans. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2002 may;282(5):H1717-1723.
59. Ernst E, Fialka V. Ice freezes pain? A review of the clinical effectiveness of analgesic cold therapy. *J Pain Symptom Manage*. 1994 jan;9(1):56-9.
60. Algaflly AA, George KP. The effect of cryotherapy on nerve conduction velocity, pain threshold and pain tolerance. *Br J Sports Med*. 2007 jun;41(6):365-369; discussion 369.
61. Denys EH. The influence of temperature in clinical neurophysiology. *Muscle Nerve*. 1991 sept;14(9):795-811.
62. Bugaj R. The cooling, analgesic, and rewarming effects of ice massage on localized skin. *Phys Ther*. 1975 jan;55(1):11-9.
63. Knight K. The effects of hypothermia on inflammation and swelling. *Journal of Athletic Training*. 1976;11:7-10.
64. Rozenblat M, Cluzeau C. Place de la neurocryostimulation en traumatologie du sport. *Journal de Traumatologie du Sport*. 2006 mar;23:52-5.
65. Lubkowska A, Szugula Z, Chlubek D, Banfi G. The effect of prolonged whole-body cryostimulation treatment with different amounts of sessions on chosen pro- and anti-inflammatory cytokines levels in healthy men. *Scand. J. Clin. Lab. Invest*. 2011 sept;71(5):419-25.
66. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, *et al*. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000 may 25;405(6785):458-62.

67. Miglietta O. Action of cold on spasticity. *Am J Phys Med.* 1973 aug;52(4):198-205.
68. Kelly M. Effectiveness of a cryotherapy technique on spasticity. *Phys Ther.* 1969 apr;49(4):349-53.
69. Knutsson E. Topical cryotherapy in spasticity. *Scand J Rehabil Med.* 1970;2(4):159-63.
70. Mourot L, Cluzeau C, Regnard J. Hyperbaric Gaseous Cryotherapy: Effects on Skin Temperature and Systemic Vasoconstriction. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2007 oct;88(10):1339-43.
71. Mourot L, Cluzeau C, Regnard J. Évaluation d'un procédé de cryothérapie gazeuse hyperbare: effets thermiques et modulation vasomotrice neurovégétative. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique.* 2007 may;50:209-17.
72. Demoulin C, Brouwers M, Darot S, Gillet P, Crielaard J-M, Vanderthommen M. Comparison of gaseous cryotherapy with more traditional forms of cryotherapy following total knee arthroplasty. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.* 2012 may;55(4):229-40.
73. Greffrath W, Baumgartner U, Treede R-D. Peripheral and central components of habituation of heat pain perception and evoked potentials in humans. *Pain.* 2007 dec 5;132(3):301-11.
74. Hollins M, Harper D, Maixner W. Changes in pain from a repetitive thermal stimulus: The roles of adaptation and sensitization. *PAIN.* 2011 jul;152(7):1583-90.
75. Zhao L, Liu Y, Shen L, Feng L, Hong B. Stimulus-specific adaptation and its dynamics in the inferior colliculus of rat. *Neuroscience.* 2011 may;181:163-74.



76. Rozenblat M. Ondes de choc radiales et neurocryostimulation pour le traitement des tendinopathies. Réflexions à propos de nos connaissances actuelles sur la physiopathologie de la douleur des tendinopathies et sur 8000 cas traités en huit ans par ondes de choc radiales et neurocryostimulation. Journal de Traumatologie du Sport. 2010 sept;27:149-51.

**7<sup>ème</sup> PARTIE : Annexes****Annexe 1 : Notice d'information / Formulaire de consentement****NOTICE D'INFORMATION**

*Vous êtes invité(e) à participer à un projet de recherche médicale intitulé*

« Etude randomisée comparative d'efficacité entre utilisation de la neurocryostimulation ou d'une méthode de cryothérapie conventionnelle (poches de froid), dans le traitement des entorses externes de la cheville chez une population de militaires de moins de 40 ans.»

*Avant d'accepter d'y participer, il est important que vous preniez le temps de lire, de comprendre et de considérer attentivement les renseignements qui suivent.*

*Le présent document vous renseigne sur les modalités de ce projet de recherche. S'il y a des mots que vous ne comprenez pas, n'hésitez pas à poser des questions. Pour participer à cette recherche, vous devez être affilié(e) à un régime de sécurité sociale.*

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes EST-III le 06 juillet 2011 et l'autorisation de l'Autorité Compétente le 06 Septembre 2011.

Elle est soumise aux dispositions des articles L 1111-7 et suivants ainsi que des articles R 1121-1 et suivants du code de la Santé Publique.

La Direction Centrale du Service de Santé des Armées, promoteur de cette recherche, a contracté une assurance conformément à la loi, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant.

### **Quel est l'objet de cette étude ?**

La thérapie par le froid (cryothérapie) est depuis longtemps conseillée dans le traitement des pathologies ligamentaires de la cheville.

La neurocryostimulation est une méthode de cryothérapie récente (mise au point en 1993) et novatrice déjà utilisée par de nombreuses équipes de sport de haut niveau pour des traumatismes très variés. Il s'agit d'une cryothérapie ayant pour caractéristique l'utilisation de froid à très basse température (-78°C) sous haute pression (50 bars à 15 °C), produite à partir de dioxyde de carbone médical.

Cette technique va agir sur les tissus par phénomène de convection et de sublimation, contrairement à l'application directe de glace mettant en jeu le phénomène de conduction. Elle combine froid à très basse température, vitesse de refroidissement (de 32 °C à 2 °C en 30 secondes) induite par la pression du gaz et onde de choc de 400 Hz due à une vibration provoquée par le cône d'éjection du jet de gaz. (Rozenblat M, Cluzeau C. Place de la neurocryostimulation en traumatologie du sport. Journal de Traumatologie du Sport 2006, 23, 52-55)

### **Quel est le but de cette étude ?**

Les pathologies traumatiques de la cheville sont très fréquentes dans notre population de jeunes militaires (un cas pour 10 000 personnes par jour, sachant que les lésions des ligaments latéraux de la cheville représentent 1/4 de l'ensemble des traumatismes associés à la pratique du sport.)

Les premières études effectuées sur la neurocryostimulation montreraient des effets antalgiques, anti-inflammatoires et myorelaxants plus durables plus importants que la cryothérapie traditionnelle par apposition de poches de froid.

L'intérêt de cette étude serait donc de mettre en évidence la réponse la mieux adaptée aux pathologies présentées par une population sportive dont les contraintes opérationnelles dépendent en majorité de leur condition physique et mentale.

La durée de l'étude est évaluée à 12 mois et nécessite la participation de 190 volontaires.

Les volontaires peuvent être admis dans l'étude dès lors qu'ils présentent une entorse externe récente de la cheville (moins de 8h) et qu'ils ne présentent pas de contre-indication à la neurocryostimulation.

### **Quels examens va t-on vous faire ?**

Après présélection par le médecin d'unité, si vous êtes volontaire, vous serez suivi au sein de votre régiment pendant toute la durée du traitement de votre entorse.

Vous verrez en consultation le Médecin du régiment qui établira le diagnostic initial et prescrira la thérapeutique adaptée à votre lésion.

Vous serez ensuite traité, en plus du traitement conventionnel, soit par neurocryostimulation à raison de deux séances par jour, soit par application directe de froid (poche de froid) pendant 3 jours consécutifs.

Une grille d'évaluation de la douleur sera remplie avant et après chaque séance matins et soirs.

Un suivi de votre consommation en traitement anti-douleur sera mis en place.

**Les contraintes :**

Vous devez effectuer les séances au sein du cabinet médical d'unité pendant toute la durée du traitement, y compris le week end (3 jours). Si vous ne souhaitez pas vous déplacer, vous ne pouvez pas participer à cette étude.

Chaque séance dure environ une vingtaine de minutes.

Il vous faudra respecter scrupuleusement les consignes de soin données par votre médecin d'unité (port d'attelle, béquilles, traitement antalgique) qui se basent sur les dernières références actuelles.

Il ne faudra pas prendre des traitements autres que ceux prescrits par le médecin d'unité.

Votre participation à l'étude est à titre gracieux c'est à dire gratuite : vous ne recevrez ni argent ni tout autre forme de compensation.

**Quels sont les résultats attendus de cette étude ?**

Si la neurocryostimulation s'avère être plus efficace que la cryothérapie standard, avec un bénéfice en terme de douleur, de temps de reprise des activités sans gêne et de retour à une activité physique comparable à l'état antérieur, il paraîtrait légitime de proposer cette technique au sein des SMU.

Les données vous concernant recueillies à l'occasion de cette recherche seront entièrement anonymes. Elles pourront faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de la recherche. Votre droit d'accès et de rectification prévu par la loi « Informatique et Liberté » s'exerce à tout moment auprès des responsables de l'étude. Les données de santé à caractère personnel peuvent vous être communiquées, selon votre choix, directement ou par l'intermédiaire d'un médecin que vous désignerez à cet effet.

Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe médicale, les personnes dûment mandatées par le promoteur de la recherche et éventuellement par des représentants des autorités sanitaires habilitées.

A l'issue de la recherche, vous serez informé de ses résultats globaux sur simple demande auprès du Médecin en chef LAGAUCHE.

Vous pouvez à tout moment demander des informations au Médecin en chef LAGAUCHE, au numéro de téléphone suivant : 03.87.56.24.27

Votre participation à cette recherche est volontaire. Vous avez le droit de refuser d'y participer ou de vous en retirer en tout temps.

Vous gardez même après avoir signé l'attestation de consentement, le droit d'interrompre à tout moment votre participation à l'étude, sans avoir à vous justifier.

Votre décision de cesser votre participation ne vous causera aucun préjudice et vous bénéficierez de la prise en charge adaptée à votre cas.

Votre consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche et leurs responsabilités. Vous conserverez tous vos droits garantis par la loi.

### **Que faire si vous constatez des signes ou troubles ?**

Si vous constatez des signes ou troubles qui vous inquiètent vous ou votre entourage, vous contactez le médecin investigateur (Pr Lagauche tel 06 74 06 30 20 et/ou l'IHA Vertu 06 71 57 30 97).

### **Conclusion**

Si vous acceptez de participer à cette étude, il vous sera demandé de dater et signer le consentement et d'en conserver le double.

## Formulaire de consentement pour une personne majeure participant à une recherche biomédicale

Le Dr. (Nom) \_\_\_\_\_ (Prénom) \_\_\_\_\_, médecin investigateur, m'a proposé de participer à la recherche biomédicale intitulée

« Etude randomisée comparative d'efficacité entre utilisation de la neurocryostimulation ou d'une méthode de cryothérapie conventionnelle (poches de froid), dans le traitement des entorses externes de la cheville chez une population de militaires de moins de 40 ans.»

Après avoir reçu oralement et par écrit toutes les informations nécessaires pour comprendre l'intérêt de cette étude, ses contraintes et ses risques éventuels, ainsi que ce qui me sera demandé de faire dans le cadre de ma participation.

Après avoir pu poser les questions que je souhaitais à propos de cette étude et de ses implications sur ma prise en charge et obtenu des réponses.

Je sais que je peux retirer à tout moment mon consentement à ma participation à cette recherche et cela quelles que soient mes raisons et sans supporter aucune responsabilité. Le fait de ne plus participer à cette recherche ne portera pas atteinte à mes relations avec le médecin investigateur qui me proposera, si besoin, une autre prise en charge.

Les données me concernant à l'occasion de cette étude pourraient faire l'objet d'un traitement automatisé par les organisateurs de la recherche.

Le Comité de Protection des personnes Est-III de Nancy a émis un avis favorable à la mise en œuvre de cette recherche le 06 Juillet 2011 et l'Autorité compétente a donné son autorisation le 06 Septembre 2011.

Mon droit d'accès et de rectification prévu par la loi « Informatique et Libertés » peut s'exercer à tout moment auprès des responsables de l'étude. Les données de santé à caractère personnel peuvent m'être communiquées, selon mon choix, directement ou par l'intermédiaire d'un médecin que je désignerai à cet effet, dans le respect des dispositions de l'article L.1111-7 du code de la santé publique et suivants.

Je peux à tout moment demander toute information complémentaire au Médecin en chef LAGAUCHE, au numéro de téléphone suivant : 03 87 56 24 27.

J'ai été informé que je contacte le médecin investigateur en cas de signes ou troubles qui m'inquiètent (Pr Lagauche tel 06 74 06 30 20 et/ou l'IHA Vertu 06 71 57 30 97). A l'issue de la recherche, vous serez informé de ses résultats globaux sur simple demande auprès du Médecin en chef LAGAUCHE.

La Direction centrale du service de santé des armées, promoteur de cet essai, a contracté une assurance conformément à la loi.

Je suis affilié à un régime de sécurité sociale.

## Je donne mon accord pour participer à cette étude

Ma signature atteste que j'ai clairement compris les renseignements  
concernant  
ma participation à ce projet de recherche.

<b>L'investigateur :</b>	<b>Personne donnant le consentement :</b>
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :
Date :	Date :
Signature :	Signature :

*Feuillet blanc à conserver par l'investigateur – Feuillet jaune à conserver par le patient*



## Annexe 2 : Formulaire de sélection

### FORMULAIRE DE SELECTION

« Etude randomisée comparative d'efficacité entre utilisation de la neurocryostimulation ou d'une méthode de cryothérapie conventionnelle (poches de froid), dans le traitement des entorses externes de la cheville chez une population de militaires de moins de 40 ans.»

Patient n° I\_I P I\_I I\_I

#### Critère d'inclusion :

- Le patient a signé le consentement éclairé
  - OUI  NON
- Le patient présente une entorse externe de la cheville :
  - OUI  NON

#### Critères d'exclusion :

- Le sujet présente une contre indication à la neurocryostimulation :
  - Syndrome de Raynaud
    - OUI  NON
  - Cryoglobulinémie
    - OUI  NON
  - Allergie au froid
    - OUI  NON
  - Diabète et maladie métabolique
    - OUI  NON
  - Trouble de la sensibilité cutanée
    - OUI  NON
- Le sujet présente une intolérance ou allergie au paracétamol
  - OUI  NON
- Le sujet prend actuellement un traitement antalgique
  - OUI  NON
- Le sujet prend actuellement un traitement anti-inflammatoire
  - OUI  NON

**Le patient ne peut être sélectionné si une case « OUI » est cochée.**

Nom et Signature de l'investigateur :

## Annexe 3 : Formulaire d'inclusion

**FORMULAIRE D'INCLUSION**

« Etude randomisée comparative d'efficacité entre utilisation de la neurocryostimulation ou d'une méthode de cryothérapie conventionnelle (poches de froid), dans le traitement des entorses externes de la cheville chez une population de militaires de moins de 40 ans.»

Le Docteur..... du .....

**Déclare avoir inclus après vérification des critères d'inclusion et d'exclusion**

**Patient n° I\_I P I\_I I\_I**

Grade de l'entorse (cf protocole) : I\_I

Date de naissance (jj/mm/aaaa) I\_I\_I I\_I\_I I\_I\_I\_I\_I

Date de signature du consentement (jj/mm/aaaa) I\_I\_I I\_I\_I I\_I\_I\_I\_I

Date d'inclusion (jj/mm/aaaa) I\_I\_I I\_I\_I I\_I\_I\_I\_I

**Groupe (rayer mention inutile) :**

**Poches de froid / Neurocryostimulation.**

Nom et Signature de l'investigateur

Date : / /

## Annexe 4 : Information aux médecins d'unité

### INFORMATION AUX MÉDECINS D'UNITÉS

*Vous êtes invité à participer à un projet de recherche médicale intitulé*

« Etude randomisée comparative d'efficacité entre utilisation de la neurocryostimulation ou d'une méthode de cryothérapie conventionnelle (poches de froid), dans le traitement des entorses externes de la cheville chez une population de militaires de moins de 40 ans.»

Cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection EST-III le 06 juillet 2011 et l'autorisation de l'Autorité Compétente le 06 Septembre 2011.

Elle est soumise aux dispositions des articles L 1111-7 et suivants ainsi que des articles R 1121-1 et suivants du code de la Santé Publique.

La Direction Centrale du Service de Santé des Armées, promoteur de cette recherche, a contracté une assurance conformément à la loi, garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant.

#### **Quel est l'objet de cette étude ?**

Cette étude compare l'efficacité de deux techniques de cryothérapie dans le traitement des entorses externes de la cheville. D'un côté une cryothérapie conventionnelle par application directe de poches de froid sur la cheville, de l'autre, la neurocryostimulation, technique récente et novatrice déjà utilisée au sein des équipes de sport de haut niveau.

Les entorses de la cheville, pathologie très fréquente dans une population de jeunes militaires sont souvent banalisées et traitées de façon empirique. Cette étude comparative, se déroulant sur plusieurs centres, part de l'hypothèse que les progrès techniques récents représentés par la neurocryostimulation pourraient représenter une avancée non négligeable dans la prise en charge de cette pathologie.

Les bénéfices apportés par rapport au traitement « standard » par application directe de froid (poches de froid) seraient visibles au niveau de la sensation de douleur présentée par les sujets (Echelle Visuelle Analogique de la douleur, consommation en antalgiques). Par ailleurs, nous pouvons espérer qu'un traitement plus efficace des entorses externes de cheville pourrait engendrer une durée moindre des arrêts de travail délivrés.

### **Quel est le but de cette étude ?**

Cette étude vise à montrer une efficacité supérieure de la neurocryostimulation sur la cryothérapie conventionnelle avec une diminution possible des douleurs, de l'inflammation locale permettant ainsi une reprise des activités physiques sans douleur plus rapide avec un pronostic fonctionnel équivalent.

La durée de l'étude est évaluée à 12 mois et nécessite la participation de 190 volontaires sur 6 centres.

Les volontaires sont admis dans l'étude dès lors qu'ils présentent une entorse externe récente de la cheville et qu'ils ne présentent pas de contre-indication à la neurocryostimulation.

### **Quel est le rôle des médecins d'unités ?**

Nous faisons appel à vous pour la sélection des volontaires, le suivi diagnostique et thérapeutique. A l'aide d'un questionnaire rapide reprenant les critères d'inclusion et d'exclusion, vous déterminerez les sujets dont la participation à l'étude est envisageable.

Vous leur remettrez lors de votre consultation le formulaire d'information et consentement qu'ils devront lire et signer en votre présence. S'ils refusent, ils ne participeront pas à l'étude.

### **Quels examens sont réalisés au cours de l'étude ?**

Vous verrez en consultation le personnel concerné et établirez le diagnostic initial. Vous prescrirez, si nécessaire (critères d'OTTAWA), une radiographie ;

Évaluez si le patient peut être inclus dans l'étude, remettez la fiche de consentement éclairé ainsi que la note d'information à l'intéressé, et après recueil du consentement, selon randomisation, ferez effectuer la première séance de cryothérapie.

En plus du traitement conventionnel (« RICE », cf. protocole thérapeutique), vous veillerez à ce que le personnel reçoive une cryothérapie : soit par neurocryostimulation à raison de deux séances par jour (une le matin et une le soir), soit par application directe de froid (poche de froid) 4 fois par jour pendant 3 jours.

Vous veillerez au remplissage du questionnaire d'évaluation de la douleur pendant chaque séance.

Les contraintes :

Les séances de cryothérapie (Neurocryostimulation ou poches de froid) seront effectuées pendant les 3 premiers jours, **y compris les week-ends**, ce qui implique la formation à l'utilisation du matériel de neurocryostimulation de la majorité des personnels du SMU.

La participation à l'étude est à titre gracieux.

**Quels sont les résultats attendus de cette étude ?**

Si la neurocryostimulation s'avère être plus efficace que la cryothérapie standard, avec un bénéfice en terme de diminution de la douleur, de la consommation d'antalgiques, de durée de reprise des activités sans gêne fonctionnelle et de retour à une activité physique comparable à l'état antérieur, il paraîtrait légitime de proposer cette technique au sein des SMU.

A l'issue de la recherche, vous serez informé de ses résultats globaux sur simple demande auprès du Médecin en chef LAGAUCHE.

Vous pouvez à tout moment demander des informations au Médecin en chef LAGAUCHE, au numéro de téléphone suivant : 03.87.56.24.27

La participation à cette recherche est volontaire. Les sujets ont le droit de refuser d'y participer ou de s'en retirer en tout temps.

Ils gardent même après avoir signé l'attestation de consentement, le droit d'interrompre à tout moment votre participation à l'étude, sans avoir à se justifier.

La décision de cesser la participation ne causera aucun préjudice et les sujets bénéficieront de la prise en charge adaptée à leur cas. (cryothérapie conventionnelle)

Le consentement ne décharge pas les organisateurs de la recherche et de leurs responsabilités. Les volontaires conservent tous leurs droits garantis par la loi.

## Appareil de neurocryostimulation :

### CRYO ONE

Appareil portable destiné aux urgences terrain ou soins à domicile

- **Descriptif** : Léger, maniable, simple d'utilisation, il est totalement autonome grâce à sa batterie rechargeable et à ses cartouches de gaz jetables ou rechargeables.



**Poches de froid :**

L'étude visant à comparer la neurocryostimulation au traitement « habituel » pratiqué en régiment, plusieurs types de poches de froid pourront être employés par les patients en fonction des ressources de chaque régiment.

Les plus fréquemment rencontrés sont :

- Des sachets plastiques remplis de glace
- Des sachets à percuter type Coldpack ® (réaction chimique créant du froid)
- Des poches à base de gels que l'on place au congélateur.

Dans tous les cas, les précautions d'usage devront être prises afin de ne pas entraîner d'effets indésirables.

**Que faire si vous constatez des effets indésirables ?**

Les évènements ou effets indésirables graves (EIG) sont définis comme "tout événement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap importants ou durables, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale", selon l'article R.1123-39 du Code de la Santé Publique. Dès constatation d'un EIG, les modalités de transmission des EIG prévoient que vous informez le médecin investigateur (Pr Lagache tel 06 74 06 30 20 et/ou l'IHA Vertu 06 71 57 30 97). Celui-ci transmettra l'information au promoteur qui dispose d'un délai inférieur à 48h pour déclarer l'EIG à l'AFSSAPS et au CPP.

Tout autre effet, non classé EIG, est à déclarer à l'investigateur dans un délai de 15 jours.



## PROTOCOLE DE SOINS

Vous allez participer à une étude multicentrique.

Afin que les résultats de chacun des centres puissent être mis en commun, nous vous demandons de respecter fidèlement la prise en charge ci-dessous qui est tirée des dernières recommandations actuelles.

Vous remarquerez l'absence de traitement par anti-inflammatoire : les dernières études effectuées montrent un effet significatif des AINS sur les douleurs versus Placebo.

Cependant, il n'a jamais été mis en évidence d'amélioration significative par rapport à un traitement antalgique par PARACETAMOL. [1], [2]

D'autre part, l'utilisation précoce des AINS retarde la cicatrisation ligamentaire en limitant la phase de détersion. [3]

Nous pourrions ainsi mieux nous attacher à montrer une supériorité de la Neurocryostimulation sur le versant antalgie.

L'immobilisation : cette étude est menée chez des militaires sportifs. Dans cette population ont été montrés des résultats fonctionnels à long terme comparables que ce soit lors d'un traitement par attelle amovible avec reprise d'un appui précoce ou lors d'une immobilisation plâtrée. [5]

## **Classification des entorses selon Trevino :**

### **Entorse grade 1 :**

- **Définition :** correspond à un étirement mineur du faisceau ligamentaire, sans instabilité articulaire.
- **Clinique :** douleur mineure, gêne fonctionnelle minime, absence ou léger gonflement, marche possible. À l'examen : sensibilité à la palpation d'un faisceau.
- **Radiographies :**
  - Si critères d'Ottawa, discordance trauma/clinique, instabilité chronique, contexte médico-légal
  - Face + Profil + Mortaise (face à 20° de rotation interne)
- **Traitement :**
  - Traitement antalgique simple par pallier 1 de l'OMS type PARACETAMOL : 1g à la demande sans dépasser 4g par jour pendant 8 jours. [1]
  - Pas d'anti-inflammatoires (efficacité non prouvée versus antalgiques simples type paracétamol) [2]
  - Immobilisation : par attelle amovible pendant 3 jours à porter 24h sur 24. [2] [5]  
Appui complet.

### **Entorse grade 2 :**

- **Définition :** correspond à une rupture partielle du faisceau ligamentaire avec une instabilité légère de l'articulation
- **Clinique :** douleur d'intensité variable, gêne fonctionnelle certaine, gonflement d'importance moyenne, ecchymose localisée au bord externe de la cheville et du pied, possibilité de poser le pied au sol sans pouvoir marcher correctement. À l'examen : douleur à la mise en tension (avec parfois petite limitation d'amplitude) et à la palpation d'un faisceau (le faisceau antérieur le plus souvent).
- **Radiographies :**
  - Si critères d'Ottawa, discordance trauma/clinique, instabilité chronique, contexte médico-légal
  - Face + Profil + Mortaise (face à 20° de rotation interne)
- **Traitement :**
  - Traitement antalgique simple par pallier 1 type PARACETAMOL : 1g à la demande sans dépasser 4g par jour tant que persistent les douleurs. [1]
  - Pas d'anti-inflammatoires (efficacité non prouvée versus antalgiques simples type paracétamol) [2]
  - Immobilisation par attelle amovible [2] [4] pendant 3 semaines à porter 24h sur 24. (temps de cicatrisation des tissus conjonctifs)
  - Appui partiel protégé par cannes anglaises tant que persistent les douleurs.

### Entorse grade 3 :

- **Définition** : recouvre une rupture complète du faisceau ligamentaire accompagnée d'une instabilité articulaire.
- **Clinique** : Craquement initial, Douleur initiale forte/syncopale, Marche avec appui difficile ou impossible, Gonflement antéro-latéral puis global, Ecchymose latérale puis diffuse, Tiroir antérieur présent, Varus passif, Palpation du LTFA et/ou LCF, et du LCM douloureux.
- **Radiographies** :
  - Critères d'OTTAWA
  - Face + Profil + Mortaise (face à 20° de rotation interne)
- **Traitement** :
  - Traitement antalgique simple par pallier 1 type PARACETAMOL : 1g à la demande sans dépasser 4g par jour tant que persistent les douleurs.
  - Pas d'anti-inflammatoires (efficacité non prouvée)
  - Immobilisation : par attelle amovible pendant 6 semaines [2], [4], [5], [6]
  - Pas d'appui strict pendant 3 semaines + traitement préventif des Thromboses Veineuses Profondes.
  - Appui partiel protégé par cannes Anglaises pendant 3 semaines.

### Entorse grade 4 :

- Définition : Rupture complète d'un faisceau accompagnée d'une fracture ou d'un arrachement osseux.
- Sont exclues du protocole car nécessitent une immobilisation plâtrée rendant impossible l'application de froid.

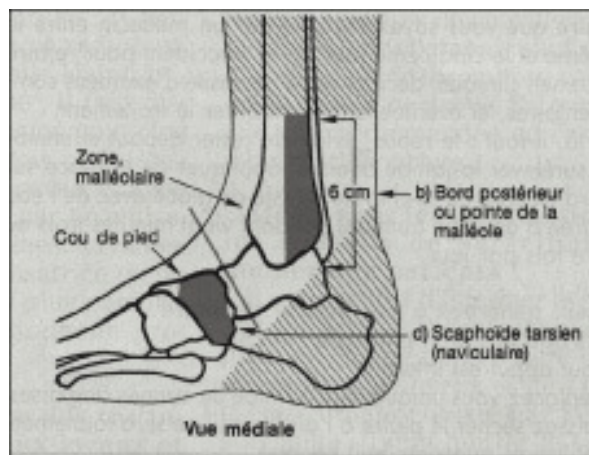
### Critères d'Ottawa :

Les critères d'Ottawa indiquent un examen radiologique :

- Impossibilité de se mettre en appui et de faire 4 pas (2 fois 2 pas pour chaque pied)
- Patient de plus de 55 ans
- Douleur à la palpation osseuse du bord postérieur du péroné ou du tibia sur une hauteur de 6 cm ou au niveau de la pointe d'une des 2 malléoles
- Douleur à la palpation du scaphoïde tarsien ou de la base du 5<sup>ème</sup> métatarsien



**Figure a : Critères d'Ottawa vue médiale**



**Figure b : Critères d'Ottawa vue latérale**

## BIBLIOGRAPHIE :

- [1] : Rodineau J, Bernasconi C. Recommandations sur la prise en charge et le traitement des entorses récentes de la cheville. *Journal de Traumatologie du Sport* 2003, 20, 47-54
- [2] : Leuret A, Sommereisen J.P, Philippe J.M, Le Gall C, Busseuil C, Carpentier F *et al.* Actualisation 2004 de la conférence de consensus l'entorse de cheville au service d'urgence 5ème conférence de consensus Roanne le 28 Avril 1995
- [3] Ziltener J.-L., Leal S, Fournier P.E. Anti-inflammatoires non stéroïdiens en médecine du sport : utilité et controverses. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 53 (2010) 278–288
- [4] : Kerkhoffs GMMJ et Coll. Different functional treatment strategies for acute lateral ankleligament injuries in adults. *Cockrane Review in the Cockrane Library; Chichester, UK : John Wiley and Sons 2003.*
- [5] : Assal M, Crevoisier X. Acute ankle sprain: which immobilization? *Rev Med Suisse* 2009 Aug 5;5(212):1551-4.
- [6] Ardevol J. Bolibar I. Belda V. Treatment of complete rupture of the lateral ligaments of the ankle: a randomized clinical trial comparing cast immobilization with functional treatment. *Knee Surg Traumatol Arthrosc* 2002; 10: 371-377
- [7] : Barrois B, Ribinik P, et Davenne B. Entorses de cheville. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation, 26-250-D-10, 2002, 8 p.*

## Annexe 5 : Fiche de recueil des données

### FICHE DE RECUEIL DES DONNEES

« Etude randomisée comparative d'efficacité entre utilisation de la neurocryostimulation ou d'une méthode de cryothérapie conventionnelle (poches de froid), dans le traitement des entorses externes de la cheville chez une population de militaires de moins de 40 ans.»

A faxer dès la fin du recueil EVA ET dès la reprise des aptitudes au 03 87 56 48 96.

Patient n° I\_I P I\_I\_I\_I

Recueil des EVA douleur (à reporter en mm) et de la consommation en PARACETAMOL (à reporter en grammes) :

	Séance h0		Séance h+12		Consommation en PARACETAMOL
	EVA T=0 min	EVA T=20 min	EVA T=0 min	EVA T=20 min	
J 0					
J+1					
J+2					
Total =					

#### Inaptitude temporaire :

OUI  :                                  NON

- type : \_\_\_\_\_
- date de début : \_\_\_\_\_
- date de fin (reprise activité normale) : \_\_\_\_\_

#### Arrêt de travail :

OUI                                   NON

- date de début : \_\_\_\_\_
- date de fin : \_\_\_\_\_
- restriction d'aptitude à la suite : OUI   
NON

**Annexe 6 : Fiche d'événement indésirable**

## FICHE D'OBSERVATION D'UN EVENEMENT INDESIRABLE

Cette fiche est à faxer dans les 24 heures ouvrées  
suivant la survenue de l'événement indésirable grave au 03.87.56.48.96

« Etude randomisée comparative d'efficacité entre utilisation de la neurocryostimulation ou d'une méthode de cryothérapie conventionnelle (poches de froid), dans le traitement des entorses externes de la cheville chez une population de militaires de moins de 40 ans.»

**Centre :****Date :** \_\_\_\_\_

1. 1<sup>er</sup> RPIMa
2. Camp Satory
3. 13<sup>ème</sup> RDP
4. 2<sup>ème</sup> REP
5. ENSOA
6. ESOG

**Investigateur :** \_\_\_\_\_**Sujet :****Evénement indésirable :**

N° d'inclusion: I \_ I P I \_ I I \_ I

 brûlure premier degré

naissance: I \_ I I \_ I / I \_ I I \_ I / I \_ I I \_ I I \_ I

 brûlure deuxième degréSexe :  F  M réaction allergique

Poids (kg) : I \_ I I \_ I I \_ I , I \_ I

 brûlure troisième degré

Taille (cm) : I \_ I I \_ I I \_ I


 autre : \_\_\_\_\_

Description succincte :

\_\_\_\_\_

## Annexe 7 : Demande de financement

*A ajouter SIP  
copie DDF ces*



Liberté • Égalité • Fraternité  
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

**MINISTÈRE DE LA DÉFENSE  
ET DES ANCIENS COMBATTANTS**



**Service  
de Santé  
des Armées**

**DIRECTION CENTRALE**  
*SOUS-DIRECTION ACTION  
SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE*  
**BUREAU RECHERCHE**

Dossier suivi par :  
MCS E. ZERATH  
Mme Gomez

Paris, 15 mars 2011  
N° 505DEF/DCSSA/AST/REC  
CLT 1738 AST\_REC 02/03/2011 N° 505DEF/DCSSA/AST/REC 02/03/2011

Le Médecin général inspecteur Jean-Paul Boutin  
Professeur agrégé du Val de Grâce  
Sous-directeur « Action scientifique et technique »  
à

Monsieur le Médecin général  
Médecin chef de l'Hôpital d'instruction des armées  
LEGOUEST  
27 Avenue Plantières  
BP 90001  
57077 METZ Cedex 03  
(à l'attention du MC LAGAUCHE)



**Objet :** Projet de recherche clinique n° 2011\_RC\_11.

J'ai l'honneur de vous faire savoir que le budget afférent au projet de recherche clinique n° 2011\_RC\_11 intitulé « **Etude randomisée comparative d'efficacité entre l'utilisation de la neurocristimulation ou d'une méthode de cryothérapie conventionnelle (poches de froid) dans le traitement des entorses externes de la cheville chez une population de militaires de moins de 40 ans** » est disponible.

Ce budget est enregistré pour un montant total de 20,1 k€ sur 24 mois avec mise en place de 19,1 k€ à engager totalement en 2011.

Je vous rappelle qu'une fiche de synthèse finale est exigée à la clôture de l'opération et doit parvenir à la DCSSA, Sous-direction AST, bureau Recherche. Le modèle est disponible en ligne sur l'INTRASAN.

Pour l'imputation de vos demandes d'achat :

- Programme : 0178-05-80
- BOP/VO : 0178-0064-SS05
- Service bénéficiaire : D1585DI057
- Code d'activité : selon la nature de l'engagement (Cf : référentiel d'activité SSA)

Je demeure à votre disposition pour toute information complémentaire.

**Le Médecin chef des services Philippe MAUCLERE**  
*PS*  
*Chef du bureau « Technique »*  
*Sous-direction Action scientifique et Technique*

**Copies :**

- HIA VDG  
(à l'attention du MC RICARD, coordonnateur national de la recherche clinique)
- IRBA/BuCHU  
(à l'attention du PC COURTIERE)
- DCSSA/CAB
- DCSSA/HOP
- DCSSA/AST/REC  
(à l'attention du CDT NIED)


DCSSA - Port Neuf de Vincennes - Cours des Maréchaux - 75614 PARIS CEDEX 12 - Tél : 01 41 93 26 89 - PAGA : 821 041 26 68 - Fax : 01 41 93 27 36 - Email : ast-rec@dcssa.fr



## Annexe 8 : Enregistrement Recherches et Collections Biologiques (AFSSAPS)

 <p>afssaps Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé</p>	<p>BORDEREAU D'ENREGISTREMENT RECHERCHES ET COLLECTIONS BIOLOGIQUES (RCB)</p>	<p>Date : 25/01/2011</p>
<p><b>1. INFORMATIONS SUR LE DEMANDEUR</b></p>		
<p>Raison sociale : Direction centrale du service de santé des armées (ou nom s'il ne s'agit pas d'une personne morale)</p>	<p>Catégorie : Institutionnel</p>	
<p>Adresse : Fort neuf de Vincennes Cours des Maréchaux</p>	<p>Code postal : 75614</p>	
<p>Ville : Paris cédex 12</p>		
<p>Pays : France</p>		
<p>Nom du contact : Monsieur COURTIERE</p>	<p>Mail : celluleprojets@gmail.com</p>	
<p>Téléphone : 01 69 23 71 74</p>	<p>Fax : 01 69 23 70 02</p>	
<p><b>2. INFORMATIONS SUR LE DOSSIER</b></p>		
<p>Titre complet de la recherche</p>		
<p>Etude randomisée comparative d'efficacité entre utilisation de la neurocryostimulation ou d'une méthode de cryothérapie conventionnelle (poches de froid), dans le traitement des entorses externes de la cheville chez une population de militaires de moins de 40 ans.</p>		
<p>Numéro ID RCB : 2011-A00111-40</p>		
<p>Type RCB : Dispositif Médical (DM) ou Dispositif Médical Diagnostic In Vitro (DM DIV)</p>		
<p>Type de dossier : Dossier initial - Demande d'avis et d'autorisation pour un DM ou DM Diagnostic In Vitro bénéficiant du marquage CE et u</p>		
<p>Référence interne du demandeur : 2011RC11</p>		

## Annexe 9 : Protection des volontaires

 Liberté • Egalité • Fraternité RÉPUBLIQUE FRANÇAISE		H.I.A. LEGUEST METZ Arrivé le 31 JAN. 2011 Pour action REC. 1 Pour information CRÉBORC. CAB
<b>MINISTÈRE DE LA DÉFENSE ET DES ANCIENS COMBATTANTS</b>		
 <b>Service de Santé des Armées</b>	Paris, le 26 janvier 2011 N° 175/DEF/DCSSA/AST/REC CLT : Y.MO ADMINISTRATION DES ARMÉES LIBERTÉ DÉCLARATION D'IDÉES ASSURANCE ÉPUISE 301REC11.doc	
	Le Ministre de la Défense et des anciens combattants à Monsieur le Médecin général Dominique FELTEN Médecin chef de l'Hôpital d'instruction des armées LEGUEST 27 Avenue Plantières BP 90001 57077 METZ Cedex 03 (à l'attention du MC LAGAUCHE)	
DIRECTION CENTRALE SOUS-DIRECTION ACTION SCIENTIFIQUE ET TECHNIQUE BUREAU RECHERCHE		
Dossier suivi par : MCS Erik ZERATH		
<p><b>Objet</b> : Indemnisation des conséquences dommageables d'une recherche biomédicale pour les personnes qui s'y prêtent.</p> <p><b>Référence</b> : Projet de recherche clinique n° 2011_RC_11</p> <p>Dans les conditions fixées par l'article L.1121.10 du code de la Santé publique, l'Etat assume l'indemnisation, pour les personnes qui s'y prêtent, des conséquences dommageables de la recherche biomédicale définie ci-dessous et dont il est le promoteur.</p> <p>La dénomination précise de la recherche présentée par le médecin en chef Denis LAGAUCHE est :</p> <p>« Etude randomisée comparative d'efficacité entre l'utilisation de la neurocryostimulation ou d'une méthode de cryothérapie conventionnelle (poches de froid) dans le traitement des entorses externes de la cheville chez une population de militaires de moins de 40 ans ».</p>		
Pour le ministre de la Défense et des anciens combattants et par délégation <b>Le Médecin général inspecteur Jean-Paul BOUTIN</b> Sous-directeur « Action scientifique et technique »		
<p><b>Copies :</b></p> HIA VDG (à l'attention du MC RICARD, coordonnateur national de la recherche clinique) IRBA/BuCHU (à l'attention du PC COURTIÈRE) DCSSA/CAB DCSSA/HOP		
Fort Neuf de Vincennes – Cours des Maréchaux – 75 614 PARIS CEDEX 12 – Tél : 01.41.93.26.88 – PNA : 821.941.26.88 E-Mail : ast-ree@dessa.fr		

## Annexe 10 : Autorisation CPP

### COMITÉ de PROTECTION des PERSONNES EST-III

Hôpital de Brabois. Rue du Morvan - 54511 VANDŒUVRE-LES-NANCY Cedex

Téléphone : 03 83 15 43 24 - Télécopie : 03.59.62.06.02 - Courriel : cpest3@chu-nancy.fr

Projet de recherche enregistré  
sous les références  
N° : 2011-A00111-40  
N° CPP : 11.05.02

Le Comité a été saisi le 7 juin 2011 par Monsieur le Médecin Général D. Felten, Médecin Chef de l'HIA Legouest représentant la Direction Centrale du Service de Santé des Armées, promoteur, pour l'examen des modifications apportées suite à une première étude le 3 mai 2011 du protocole intitulé :

**Etude randomisée comparative d'efficacité entre utilisation de la neurocryostimulation ou d'une méthode de cryothérapie conventionnelle (poche de froid) dans le traitement des entorses externes de la cheville chez une population de militaires de moins de 40 ans.**

dont l'investigateur est M. le Médecin en Chef Lagauche (Hôpital d'Instruction des Armées Legouest à Metz).

Le Comité a examiné ces modifications lors de sa séance du 5 juillet 2011. Ont participé aux délibérations :

- les membres du Collège n° 1 : M. le Docteur Peton (Titulaire, cat. 1), M. le Docteur Perrin (Titulaire, cat. 1), Mr le Docteur Robert (Suppléant, qualifiée en raison de sa compétence en matière de biostatistique), M. le Docteur Fenot (Titulaire, cat. 2), Mme le Dr Carayon (Suppléante, cat. 2), Mr Bureau (Titulaire, cat. 3), Melle Raffy (Suppléante, cat. 3), Mme Gaudron (Suppléante, cat. 4), Mr Pfeiffer (Titulaire, cat.4),

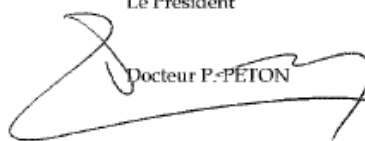
- les membres du Collège n° 2 : Mme le Pr. Contet-Audonnet (Titulaire, cat. 5), Mr le Pr. Ducrocq (Suppléant, cat. 5), Mme Batt (Titulaire, cat.7), Mme Petermann (Suppléante, cat. 7), Mme Toussaint (Titulaire, cat. 8), Mr Vauthier (Suppléant, cat.8), Mme Boutet (Suppléante, cat. 5), Mr Petit (Titulaire, cat. 5), Mme François (Suppléante, cat. 5), M. Vidal (Titulaire, cat. 5).

Le Comité a adopté la délibération suivante : **AVIS FAVORABLE** pour :

- Le formulaire de demande d'avis daté et signé du 21.03.2011
- le protocole : version n°2 datée du 26.05.2011
- le résumé du protocole : version n°2 datée du 26.05.2011
- le document additionnel daté du 30.05.2011
- la note d'information patient / consentement éclairé : version n°2 datée du 26.05.2011
- les CV investigateurs
- l'attestation d'assurance datée du 26.01.2011

Nancy, le mercredi 6 juillet 2011

Le Président

  
Docteur P. PÉTON

## COMITÉ de PROTECTION des PERSONNES EST-III

Hôpital de Brabois. Rue du Morvan - 54511 VANDŒUVRE-LES-NANCY Cedex  
Téléphone : 03 83 15 43 24 - Télécopie : 03.59.62.06.02 - Courriel : capest.3@chu-nancy.fr

Projet de recherche enregistré  
sous les références  
N° : 2011-A00111-40  
N° CPP : 11.05.02

Le Comité a été saisi le 04 octobre 2011 par Monsieur le Médecin Général D. Felten, Médecin Chef de l'HIA Legouest représentant la Direction Centrale du Service de Santé des Armées, promoteur, pour l'examen d'une modification substantielle (n°1) apportée au protocole intitulé :

**Etude randomisée comparative d'efficacité entre utilisation de la neurocryostimulation ou d'une méthode de cryothérapie conventionnelle (poche de froid) dans le traitement des entorses externes de la cheville chez une population de militaires de moins de 40 ans.**

dont l'investigateur est M. le Médecin en Chef Lagauche (Hôpital d'Instruction des Armées Legouest à Metz).

Le Comité a examiné cette modification substantielle (n°1) lors de sa séance du 8 novembre 2011. Ont participé aux délibérations :

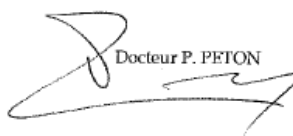
- les membres du Collège n° 1 :
- Catégorie 1 : M. Peton (Titulaire), M. Beau (Titulaire), Mr Robert (Suppléant, qualifié en raison de sa compétence en matière de biostatistique ou d'épidémiologie), Mr Perrin (Titulaire)
- Catégorie 2 : M. Fenot (Titulaire)
- Catégorie 3 : Melle Raffy (Suppléante, cat. 3), Mr Bureau (Titulaire)
- Catégorie 4 : Mme Gaudron (Suppléante), Mr Pfeiffer (Titulaire)
- les membres du Collège n° 2 :
- Catégorie 5 : Mme Contet-Audonnet (Titulaire)
- Catégorie 8 : Mme Toussaint (Titulaire), Mr Vauthier (Titulaire)
- Catégorie 9 : Mme Boutet (Suppléante), Mr Petit (Titulaire), M. Vidal (Titulaire).

Le Comité a adopté la délibération suivante : **AVIS FAVORABLE** pour la modification substantielle n°1 à savoir :

- Le formulaire de demande d'avis daté et signé du 21.09.2011
- le protocole : version n°4 datée du 09.09.2011
- le résumé du protocole : version n°4 datée du 09.09.2011
- la note d'information patient / consentement éclairé : version n°4 datée du 09.09.2011
- les CV investigateurs.

Nancy, le jeudi 10 novembre 2011

Le Président

  
Docteur P. PETON

## Annexe 11 : Autorisation de mise en œuvre AFSSAPS

Fax émis par : +33155873717

AFSSAPS/UEC

06-09-11 12:59 Pg: 1/1



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

Direction de l'évaluation des dispositifs médicaux  
Unité essais cliniques (UEC)  
Dossier suivi par Kristele BACIOCCHI  
Tél. : +33 (0)1 55 87 37 16  
Fax. : +33 (0)1 55 87 37 17  
E-mail : dedim.um@afssaps.sania.fr  
N°Réf. : UECR/DA/2011- 255

Saint-Denis, le - 6 SEP. 2011

Objet : « Etude randomisée comparative d'efficacité entre utilisation de la neurocryostimulation ou d'une méthode de cryothérapie conventionnelle (poches de froid), dans le traitement des entorses externes de la cheville chez une population de militaires de moins de 40 ans. »  
N° d'enregistrement : 2011-A00111-40

Madame,

Vous avez adressé à mes services une demande d'autorisation pour la recherche biomédicale intitulée : « Etude randomisée comparative d'efficacité entre utilisation de la neurocryostimulation ou d'une méthode de cryothérapie conventionnelle (poches de froid), dans le traitement des entorses externes de la cheville chez une population de militaires de moins de 40 ans. » dont le numéro d'enregistrement est le 2011-A00111-40.

Au vu des réponses apportées en date du 5 septembre 2011 aux remarques émises le 29 août 2011 par l'AFSSAPS, j'autorise cette recherche biomédicale en France. En vertu de l'article L.1121-4 du code de la santé publique, je vous précise toutefois que cette recherche biomédicale doit bénéficier d'un avis favorable du CPP pour pouvoir être mise en place en France.

Je vous rappelle notamment que, pendant le déroulement de la recherche et pour ce qui concerne l'AFSSAPS, toute modification substantielle du dossier initialement soumis doit faire l'objet d'une demande d'autorisation en vertu des articles L.1123-9 et R.1123-35 du code de la santé publique, les effets/événements indésirables graves ainsi que les faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes sont à déclarer en vertu de l'article L.1123-10 du code de la santé publique, la fin de l'essai est également à déclarer en vertu de l'article L.1123-11 du code de la santé publique.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.

Hôpital d'instruction des armées Legouest  
27, avenue Planières  
BP90001  
57077 METZ cedex 03

A l'attention du Médecin Chef LAGAUCHE

Cc : CPP

Le chef de Département surveillance de marché

Nicolas THEVENET