

Evaluation aérodynamique de l'effet des thérapies antiparkinsoniennes (L-DOPA et stimulation du noyau subthalamique) en fonction de la durée d'évolution de la maladie.

Aerodynamic evaluation of antiparkinsonian therapies effect (L-DOPA and subthalamic nucleus stimulation) depending on disease progression duration.

Sarr MM^{1,2}, Seck LB³, Dia AA¹, Espesser R⁴, Dramé M⁶, Touré PS¹, Diop MM¹, Berthé A¹, Diop AG³, Gueye L², Kâ MM¹, Ndiaye MM³, Viallet F^{4,5}

¹UFR Santé- Université de Thiès- Sénégal

²UMI 3189 CNRS-UCAD «Environnement, Santé, Sociétés»- Dakar- Sénégal

³Service de Neurologie du CHU de Fann- BP 5035 Dakar- Sénégal

⁴Laboratoire Parole et Langage-Aix-en-Provence-France

⁵Service de Neurologie du Centre Hospitalier du Pays d'Aix-Aix-en-Provence- France

⁶Université de Reims- France

Résumé

Contexte : La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative. L'évolution mène, à plus ou moins brève échéance, inexorablement vers le déclin moteur. La L-Dopa et la stimulation du noyau subthalamique en constituent des traitements majeurs. Notre objectif dans ce travail est d'évaluer, à partir de la mesure de paramètres aérodynamiques, l'effet dans le temps de ces thérapies au cours de l'évolution de la maladie.

Patients, matériel et méthodes : 51 patients ont été enregistrés pendant la répétition de la phrase « papa ne m'a pas parlé de beau-papa ». 24 parmi les 51 patients ont été enregistrés dans quatre conditions (ON et OFF DOPA/STIM) et les 27 autres patients ont été enregistrés seulement dans deux conditions (ON/OFF STIM). Les enregistrements ont été effectués à l'aide du système d'évaluation vocale Eva 2 à différents moments d'un intervalle de temps allant de 0 à 300 mois et plus. L'analyse statistique a fait appel à un modèle mixte linéaire.

Résultats : Nos résultats ont montré une amélioration durable et statistiquement significative de la pression intra-orale (PIO) et du débit d'air oral moyen (DAOM) durant l'intervalle de temps étudié. Pour la résistance laryngée (RL), aucune amélioration statistiquement significative n'a été notée durant l'intervalle de temps considéré.

Conclusion : La L-Dopa et la stimulation du NST semblent être efficaces de façon durable sur la PIO et le DAOM au cours de la maladie de Parkinson. Par contre la RL répond moins bien à l'action des deux thérapies.

Mots-clés : Maladie de Parkinson, L-Dopa, Stimulation du noyau subthalamique, Durée d'évolution, Evaluation aérodynamique.

Introduction : La maladie de Parkinson est une affection neurodégénérative due à la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire. Les troubles moteurs dont la dysarthrie sont sources importantes de handicap [1]. La prise en charge pose aussi d'énormes problèmes au clinicien car les traitements actuels notamment la L-Dopa et la stimulation du noyau subthalamique ne sont que symptomatiques [2,3]. L'évolution se fait alors, de façon inexorable et à plus ou moins long terme, vers le déclin moteur. L'objectif de ce travail est de tenter d'évaluer les effets de ces traitements majeurs antiparkinsoniens (L-Dopa et stimulation du noyau subthalamique) en fonction de la durée d'évolution de la maladie. L'éva-

Summary

Context : Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder. Evolution leads, to more or less near future, inexorably toward motor decline. L-Dopa and stimulation of subthalamic nucleus (STN) constitute major treatment. Our goal in this work is to evaluate, from the measurement of aerodynamic parameters, the effect over time of these therapies during the course of the disease. Patients, materials and methods: 51 patients were recorded during repetition of sentence «Papa ne m'a pas parlé de beau-papa.» 24 of the 51 patients were recorded in four conditions (ON and OFF DOPA / STIM) and the other 27 patients were registered only in two conditions (ON / OFF STIM). The recordings were made using the voice evaluation system Eva 2 at different moments of a time interval between 0 and 300 months. The statistical analysis used a linear mixed model.

Results : Our results showed a sustained and statistically significant improvement of intra-oral pressure (IOP) and mean oral airflow (MOAF) during studied time interval. For laryngeal resistance (LR), no statistically significant improvement was observed during considered time interval.

Conclusion : L-Dopa and STN stimulation appear to be sustainably effective on IOP and MOAF in Parkinson's disease. However LR seems less responsive to action of two therapies.

Keywords : Parkinson's disease, L-dopa, Subthalamic Nucleus Stimulation, Evolution Time, Aerodynamic Evaluation.

luation a fait appel à la mesure de paramètres aérodynamiques car lesdits paramètres sont reconnus aujourd'hui comme pertinents dans l'évaluation de la dysarthrie parkinsonienne [4].

Patients, matériel et méthodes :

Patients

L'étude a porté sur 51 patients parkinsoniens. Parmi ces 51 patients, 24 patients ont été enregistrés dans quatre conditions : après prise de L-dopa (ON DOPA), 12h de temps au moins après sevrage en L-dopa (OFF DOPA), la stimulation du noyau subthalamique (NST) en marche (ON STIM) et la stimulation arrêtée (OFF STIM).

Enfin 27 autres patients qui n'ont été enregistrés que dans les deux conditions ON et OFF STIM ont complété le corpus à 51 patients.

Tâche

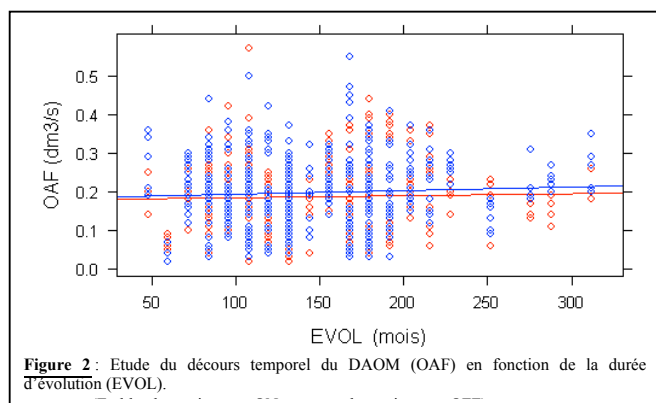
Elle consistait à la répétition de la phrase « Papa ne m'a pas parlé de beau-papa ».

Matériel et technique de mesure : A partir d'une technique de mesure dérivée de la théorie générale de la dynamique des fluides appliquées aux voies aériennes et en utilisant le système d'évaluation vocale Eva2 [5, 6], nous avons évalués, pour chaque patient et au cours de chaque enregistrement, différents paramètres aérodynamiques (pression intra-orale, débit d'air oral moyen et résistance laryngée).

Méthode : Nos patients ont été enregistrés, par rapport à la durée d'évolution de la maladie, dans un intervalle de temps allant de 0 à 300 mois et plus. Nous avons procédé à une division de cet intervalle en sept sous-intervalles de façon à avoir une répartition équilibrée des 51 patients du corpus dans les sept sous intervalles (0 à 50 mois, 51 à 100 mois, 101 à 150 mois, 151 à 200 mois, 201 à 250 mois, 251 à 300 mois et plus de 300 mois). Au niveau de chaque sous inter-valle, nous avons calculé la moyenne des paramètres évalués. Enfin la nécessité d'avoir une puissance statistique suffisante du modèle nous a contraint à analyser les effets ON et OFF indépendamment de la neurostimulation du NST et de la L-Dopa.

Analyse statistique

L'analyse statistique a fait appel à un modèle linéaire mixte (logiciel « R », version 2.6.2, <http://www.r-project.org>) qui est mieux adapté à l'analyse de données groupées. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été retenue comme seuil de significativité statistique.

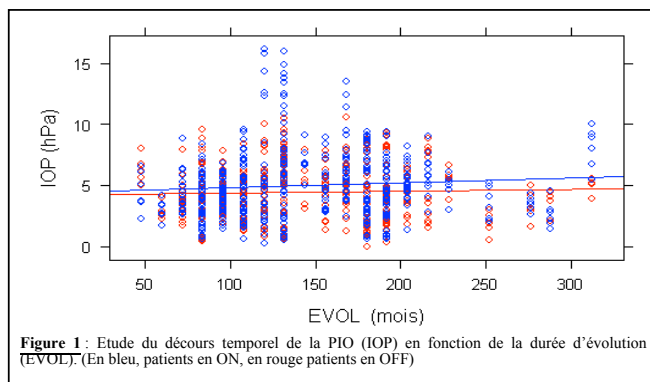


Résultats : Moyenne d'âge des patients et durée moyenne d'évolution de la maladie
Les patients avaient une moyenne d'âge de 61 ans (ET= 6, 86) avec une durée moyenne d'évolution de la maladie d'environ 13 ans (ET= 4,84).

Paramètres aérodynamiques

Pression intra-orale (PIO)

La PIO ne semble pas varier de façon significative au cours de la durée d'évolution pour l'intervalle de temps



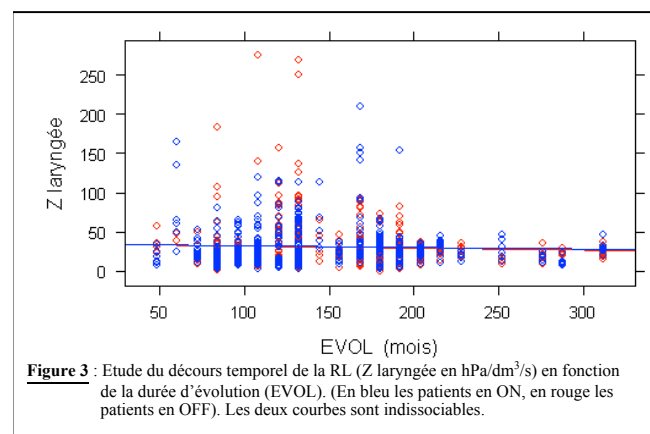
étudié ($p = 0,83$). La différence ON vs OFF demeure nettement significative par contre tout au long de cet intervalle ($p < 0,0001$) (Fig 1).

Débit d'air oral moyen (DAOM)

Le DAOM ne présente pas non plus de modification perceptible au cours du temps ($p = 0,3$) ; seule la différence ON vs OFF est significativement présente ($p < 0,01$) (Fig 2).

Résistance laryngée

Enfin pour la résistance laryngée, aucune interaction n'est significative ni pour l'évolution dudit paramètre en fonction du temps ni pour la différence ON vs OFF au cours du temps, les p-values étant respectivement de 0,2 et de 0,6 (Fig 3).



Discussion : Nos résultats montrent que la PIO est améliorée de façon statistiquement significative par les thérapies. Cette amélioration est maintenue pendant toute la durée de l'intervalle étudié qui s'étale sur plus de 300 mois. Cette amélioration n'est pas surprenante car, pris isolément, la stimulation du NST et la L-Dopa amélioraient tous les deux et de façon statistiquement significative la PIO [7, 8].

Le DAOM, à l'instar de la PIO, est amélioré de façon statistiquement significative et durable (plus de 300 mois). Or dans les études précédentes, le DAOM était amélioré significativement par la L-Dopa pendant que la stimulation du NST n'induisait pas d'amélioration statistiquement significative de ce paramètre [7].

Pour ce qui concerne la résistance laryngée, l'analyse de l'effet combiné des deux thérapies ne montre pas leur efficacité sur toute la durée de l'intervalle de temps étudié (plus de 300 mois).

Or dans les études précédentes, le DAOM était amélioré significativement par la L-Dopa pendant que la stimulation du NST n'induisait pas d'amélioration statistiquement significative de ce paramètre [7].

Pour ce qui concerne la résistance laryngée, l'analyse de l'effet combiné des deux thérapies ne montre pas leur efficacité sur toute la durée de l'intervalle de temps étudié (plus de 300 mois). Pourtant la stimulation du NST prise isolément induisait une amélioration statistiquement significative de la RL [8].

Cela pose en clair une limite objective de la présente étude, à savoir l'analyse ON/OFF combinée des deux thérapies. Cette analyse a été effectuée de la sorte pour garder une puissance statistique convenable, mais elle a l'inconvénient de ne pouvoir donc dissocier les effets respectifs des deux thérapies dans le temps. Il s'y ajoute que ce ne sont pas les mêmes patients qui ont été enregistrés de façon répétée à plusieurs moments de l'intervalle de temps étudié. Il s'agissait plutôt de plusieurs sous groupes de patients enregistrés une fois à un moment donné sur l'intervalle de temps étudié. Il faudrait donc, à l'avenir, pouvoir procéder à une véritable étude longitudinale avec un nombre conséquent de patients en conditions ON/OFF Dopa seulement et un autre groupe aussi conséquent en conditions OFF/ON STIM seulement. Seule une telle étude pourrait garantir une meilleure analyse de l'étude du décours temporel des deux thérapies en fonction de la durée d'évolution de la maladie.

Enfin la PIO, le DAOM et la RL ont, d'un autre point de vue, des comportements similaires au cours de la durée d'évolution, en ce sens qu'ils paraissent relativement stables au cours de l'évolution ou, tout au moins, sur l'intervalle de temps étudié. Or il est rapporté, au cours de l'évolution de la maladie, une tendance à l'aggravation des signes axiaux (dont la dysarthrie) qui, de surcroît, répondent habituellement moins bien aux thérapies [1, 9, 10]. La question logique que l'on peut se poser est alors de savoir pourquoi ces paramètres aérodynamiques, pertinents pour l'évaluation de la dysarthrie parkinsonienne, demeurent-ils stables pendant plus de 300 mois (c'est-à-dire plus de 25 ans) dans notre étude. La réponse pourrait être trouvée dans le fait que les patients ont été d'abord mis sous L-dopa et ensuite sous dispositif de neurostimulation. C'est donc le plus souvent au mo-

ment où l'effet de la L-dopa commence à se dissiper que le dispositif de neurostimulation du NST est mis en place ; ce qui pourrait avoir comme conséquence de prolonger la stabilité des paramètres aérodynamiques. D'ailleurs une des conditions pour la mise en place du dispositif de neurostimulation du NST est que le patient soit à l'origine dopa sensible avec une durée d'évolution de la maladie d'au moins 5 ans [11].

Conclusion : L'évaluation aérodynamique combinée des thérapies antiparkinsonniennes (L-Dopa et Stimulation du NST) montre une stabilité des paramètres étudiés sur l'intervalle de temps considéré. L'efficacité des thérapies a été retrouvée pour la PIO et le DAOM alors que, pour la RL, aucune amélioration significative n'a été notée. La validation de ces résultats devrait nécessairement à l'avenir passer par la réalisation d'une véritable étude longitudinale.

Conflits d'intérêts : Aucun

Remerciements

Nous tenons à remercier le SCAC de l'Ambassade de France à Dakar et l'association France Parkinson pour leur soutien respectif. Merci également à tous les patients qui ont participé à l'étude.

Références

1. Viallet F, Gayraud D, Bonnefoi-Kyriacou B et al. Aspects cliniques et thérapeutiques de la maladie de Parkinson. *Encycl Méd Chir, Neurologie*, 17-060-A-50, 2001, 26 p
2. Ziegler M, De Recondo J, Richer A. Maladie de Parkinson et syndromes parkinsoniens. *Encycl Méd Chir, Neurologie*, 17-062-A-10, 1994 : 1-23.
3. Rascol A. La maladie de Parkinson. Paris : Acanthe, Masson, Smith Kline Beecham, 1998 : 1-24.
4. Sarr MM, Ghio A, Espesser R et al. Relevance of Aerodynamic Evaluation in Parkinsonian Dysarthria, *Diagnostics and Rehabilitation of Parkinson's Disease*, Juliana Dushanova (Ed.), ISBN: 978-953-307-791-8, InTech, Available from: [http://www.intechopen.com/articles/show/title/relevance-of-aerodynamic-evaluation-in-parkinsonian-dysarthria](http://www.intechopen.com/books/diagnostics-and-rehabilitation-of-parkinson-s-disease/relevance-of-aerodynamic-evaluation-in-parkinsonian-dysarthria)
5. Smitheran J., Hixon T. A. Clinical method for estimating laryngeal airway resistance during vowel production. *J Speech Hear Dis* 1981, 46:138-146.
6. Demolin D, Giovanni A, Hassid S et al. (1997). «Direct and indirect measurements of subglottic pressure», *Proc. Larynx 97, Marseille*, p.69-72.
7. Sarr MM, Seck LB, Ghio A et al. Effets de la L-Dopa sur la coordination pneumophonique au cours de la maladie de Parkinson. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 2014, 10(2) : 65-74.
8. Sarr MM, Seck LB, Espesser R et al. Effets de la stimulation du noyau subthalamique sur la coordination pneumophonique au cours de la maladie de Parkinson. *Rev int sc méd* 2014, 16(2): 119-125.
9. Bonnet AM, Loria Y, Saint Hilaire MH et al. Does long term aggravation of Parkinson disease result from non dopaminergic lesions ? *Neurology* 1987, 137:1539- 1542.
10. Blin J, Dubois B, Bonnet AM, Vidailhet M, Brandabur M, Agid Y. Does ageing aggravate parkinsonian disability ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991, 54: 780-782.
11. Defer GL. Le traitement chirurgical : critères d'inclusion. *Rev Neurol (Paris)* 2000, 156 : S2b251-256.