

Le normal et le pathologique

Compte-rendu de la table ronde des XV^{es} Journées francophones d'électro-neuromyographie (15-17 mars 2006, Grenoble)

What is a normal or pathological value?

A. Labarre-Vila¹, E. Fournier², J.F. Jabre³, P. Soichot⁴, M.R. Magistris⁵, F.C. Wang⁶

Pourquoi une table ronde sur "le normal et le pathologique" ? Cet intitulé est emprunté au livre du philosophe Georges Canguilhem, publié en 1966 (1), faisant suite à sa thèse de médecine écrite en 1943, *Essai sur quelques problèmes concernant le normal et le pathologique*. Sa formation médicale a orienté sa pensée philosophique et son enseignement de l'épistémologie à la Sorbonne, avec un intérêt particulier pour les sciences du vivant. Cette réflexion et les questions qu'elle pose restent d'actualité, en médecine et tout particulièrement dans les techniques d'exploration, dont la neurophysiologie. Les questions de normes, de normalité, de normativité sont d'autant plus délicates qu'elles s'appliquent à des techniques supposées détecter des anomalies infracliniques, dont la signification pathologique n'est pas toujours patente et qui compliquent la notion classique de référence à un sujet témoin supposé normal. De fait, à la question récurrente de tout apprenti électro-neuromyographe : "Quelles sont les valeurs normales de tel(s) paramètre(s) ?", la réponse ne peut être simple ou univoque et m'a toujours embarrassée, ravivant mon intérêt pour ce thème que, comme Canguilhem, "je tiens pour fondamental". L'objectif de cette table ronde était donc de poser les questions et d'essayer d'apporter des éléments de réponse dans le domaine de l'électro-neuromyographie (ENMG).

Anomalie versus pathologie

Dans son livre intitulé *Le normal et le pathologique*, Georges Canguilhem (1) a attiré l'attention sur la confusion qui crée d'ordinaire un amalgame entre

la notion d'anomalie (terme descriptif, du grec *an-omalos*, "ce qui n'est pas égal, uni, lisse") et la notion d'anormalité (terme normatif, du grec *a-nomos*). Une anomalie, par exemple une valeur non fréquente, est au départ une singularité, une bizarrerie qui demande à être interprétée. Qu'elle sorte des valeurs habituelles ne la rend pas pour autant anormale (pathologique), car cet écart peut être simplement la manifestation du pouvoir qu'a la vie de s'épanouir dans des conditions non ordinaires, conditions qu'elle est d'ailleurs susceptible de réinventer sans cesse. Toutes les anomalies, toutes les innovations de la vie, ne sont donc pas pathologiques. Ce qui rend une anomalie pathologique, c'est le fait qu'elle gêne les hommes dans leur vie quotidienne ou, pour une anomalie infraclinique, qu'elle ait été rattachée par la science à des symptômes éprouvés par des hommes qui se plaignaient de n'être pas normaux. Autrement dit, un résultat peu fréquent n'est pas pathologique en soi, c'est-à-dire du simple fait qu'il sort des valeurs habituelles ; il devient pathologique s'il peut être directement ou indirectement relié à une souffrance ou à une gêne ressentie par des malades (1). Il en résulte qu'un résultat n'est pas anormal parce que hors des valeurs habituelles, ni normal parce que fréquent.

Comment transposer ces notions à l'ENMG ? Le premier avantage de suivre la distinction de G. Canguilhem entre ce qui est une anomalie et ce qui est anormal (ou pathologique), c'est de "décrisper" et de relativiser la question du choix des méthodes statistiques de description des résultats. L'introduction de la notion d'anomalie permet en effet de scinder l'interprétation d'un résultat en

Georges Canguilhem

Le normal et le pathologique



Aucun génère n'est mis à l'échelle biologique

Quadrige / Presses Universitaires de France

Le normal et le pathologique de Georges Canguilhem, publié en 1966 aux PUF.

¹ Unité ENMG et pathologie neuromusculaire, département de neurologie, CHU Grenoble.

² Fédération de neurophysiologie clinique, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris.

³ Boston VA Medical Center, Harvard-BU Neurology Service, Boston, États-Unis.

⁴ Laboratoire EEG-EMG, hôpital général, Dijon.

⁵ Service de neurologie, hôpital universitaire de Genève, Suisse.

⁶ Médecine physique, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

Résumé

Mots-clés

Électroneuro-
myographie

Variabilité

Sensibilité

Spécificité

Valeurs normatives

» Ce manuscrit est une tentative de réflexion collective sur la distinction entre une anomalie et une valeur anormale, sur la nécessité d'une approche plus scientifique de l'électroneuromyographie, sur les facteurs anatomiques, physiologiques et techniques, qui expliquent la variabilité des paramètres étudiés, et sur les outils statistiques à mettre en œuvre pour disposer de valeurs normatives sensibles et spécifiques.

Summary

This manuscript is a collective attempt to distinguish an anomaly from an abnormal value, to encourage a more scientific approach of electrodiagnostic, to remind the anatomical, physiological and technical factors which explain the variability of the studied parameters and to use the proper statistical tool to get normative data with high sensitivity and specificity.

Keywords

Electrodiagnostic

Variability

Sensitivity

Specificity

Normative values

deux étapes (2). Elle conduit à se demander : si ce résultat peut être considéré comme une anomalie ; si cette anomalie est une simple singularité, une bizarrerie, ou si elle a une signification anormale et pathologique.

Le premier point est lié avant tout à la rigueur et à la précision de mise en œuvre de la technique. La qualité des signaux recueillis par l'examen doit permettre de juger qu'un résultat sort des valeurs habituelles (et peut être considéré comme une anomalie), indépendamment de l'interprétation relative à un statut pathologique ou non qui en sera faite par la suite. Pour savoir si la valeur mesurée est ou non une anomalie, il faut la confronter à un référentiel qui est soit le sujet lui-même (le patient est son propre témoin), soit une population de référence constituée de sujets sains pour la variable étudiée. C'est dans cette comparaison à un référentiel que les statistiques nous sont utiles. Les outils statistiques permettent de fixer les seuils au-delà desquels un résultat peut être considéré comme une anomalie. Les statistiques ne nous disent pas ce qui est normal ou pathologique, elles nous permettent uniquement de calculer le risque d'erreur que nous prenons quand nous choisissons de fixer ce seuil à telle ou telle valeur (2).

Le choix du seuil définissant l'anomalie et du risque d'erreur inhérent à ce choix peut paraître problématique si l'on considère la multitude des méthodes statistiques disponibles. Pourtant, ces choix de seuils et de méthodes ne sont pas forcément décisifs. En effet, la deuxième partie de l'interprétation des résultats amène à juger si les anomalies repérées à l'aide des statistiques ont un caractère pathologique ou non. Or, cette décision ne dépend pas seulement de la place de la valeur mesurée dans une collection de chiffres, mais de l'explication physiopathologique qui peut être donnée des symptômes ressentis par le patient. Une anomalie ne tire pas son caractère pathologique de son simple écart statistique à une moyenne ou à une médiane, quelle que soit la façon dont cet écart est appréhendé. En définitive, c'est la confrontation et l'intégration de chaque résultat à l'ensemble des données cliniques et paracliniques qui permettent de déterminer par une véritable enquête de concordance si ce résultat a une signification pathologique ou non, qu'il sorte ou non des limites

statistiques. Chaque résultat contribue à l'édification du tableau sémiologique, mais c'est en retour le tableau global qui permet de valider les interprétations élémentaires de chaque anomalie (2).

Plaidoyer pour plus de science (et moins d'art)

“La médecine est un art”, selon une maxime héritée d'Hippocrate. Qu'en est-il aujourd'hui ? La technique est assurément le principal point commun entre l'artiste et le médecin. L'artiste utilise la technique pour formaliser la vision souvent non conventionnelle qu'il a du monde, tandis que le médecin utilise la technique pour rendre visible la part cachée des maladies qu'il est amené à diagnostiquer et à soigner. Dans les deux cas, la technique est utilisée pour révéler une vérité, que ce soit sur la réalité de notre monde ou sur celle de la maladie. Cette recherche de vérité via la technique est cependant abordée de façon différente par l'artiste et par le médecin. L'approche artistique est intuitive et fondée sur les émotions, celle du médecin est, ou devrait être, raisonnée, rigoureuse, scientifique. La médecine moderne, de plus en plus technologique, ne peut donc plus être considérée comme un art, mais comme une discipline scientifique à part entière. De ce point de vue, notre pratique devrait reposer sur des règles permettant de : 1) déceler toute anomalie ; 2) décider si l'anomalie s'inscrit dans le domaine du pathologique ; 3) définir des stratégies diagnostiques ; 4) quantifier le degré d'atteinte ; 5) estimer le pronostic. Ces règles devraient être approuvées et donc partagées par l'ensemble de la communauté scientifique.

En théorie, l'ENMG, en particulier l'étude de la conduction nerveuse, se prête parfaitement à ce type d'approche. En effet, les données recueillies sont indépendantes de la contribution du patient, aisément quantifiables, et comparables à des valeurs normatives et reproductibles d'un laboratoire à un autre. En pratique, force est de constater que c'est plutôt l'anarchie qui prévaut. Il n'existe quasiment aucun consensus sur les méthodes à privilégier, les normes à utiliser et les stratégies à mettre en œuvre. Cette absence d'unité conduit chaque laboratoire à proposer ses propres règles. Il y a donc une multitude

d'écoles d'ENMG selon les pays, les universités ou les spécialités ayant accès à ces techniques. Si, pour l'électro-myographe, ce foisonnement est plutôt une richesse, un grand marché où chacun prend ce dont il a besoin, le non-initié voit dans ce désordre une preuve supplémentaire du peu d'intérêt des techniques que nous défendons. Si l'on veut éviter d'être les seuls à croire en notre outil, il est probablement temps d'engager une réflexion visant à unifier notre pratique (*tableau I*).

Concernant les valeurs normatives à proprement parler, nous devrions pouvoir trouver une information scientifique fiable dans les traités d'électro-physiologie. Cependant, dans l'état actuel des choses, quel traité propose une approche raisonnée des normes, les établit sur la base d'études et de résultats validés, compare ces normes à celles de différents laboratoires et justifie les différences observées, définit les valeurs normatives et précise comment les collecter, les analyser et les utiliser ?

Plus de science devrait également être mise au service de l'analyse des données enregistrées. Nous nous contentons trop souvent d'interpréter les résultats individuellement, sans les intégrer à l'ensemble des données recueillies. Nous ne retirons probablement

pas toute l'information scientifique disponible des valeurs que nous mesurons. Nous devons encourager la mise au point d'index associant différents paramètres ainsi que l'utilisation d'outils statistiques permettant l'analyse simultanée de plusieurs variables et la mise en évidence de profils spécifiques de tel ou tel état pathologique.

Enfin, nous ne devrions jamais oublier d'intégrer notre pratique dans la prise en charge clinique globale de nos patients, en nous posant constamment la question : "Dans quelle mesure contribuons-nous au diagnostic, au traitement et au pronostic de nos malades ?" À l'instar d'autres sociétés scientifiques, il nous incombe également de rester ouverts à une remise en question permanente de notre pratique et d'entendre les recommandations des comités d'experts.

Variabilité des valeurs normatives

Pourquoi la latence distale motrice du nerf médian n'est-elle pas égale à 3,5 ms pour tous les sujets sains ? La variabilité des valeurs normatives, ou la dispersion des valeurs normales autour de la moyenne, est liée à des facteurs anatomiques, physiologiques et techniques.

Tableau I. Points sur lesquels une réflexion doit être engagée pour uniformiser notre pratique électro-neuromyographique.

Les techniques	
Type d'électrodes	Électrodes de stimulation Électrodes d'enregistrement
Procédure	Positionnement de la cathode, de l'anode, de l'électrode active et de l'électrode référence, de la terre Distances interélectrodes Sites et paramètres de stimulation Mesure des latences, amplitudes, surfaces, vitesses Filtres et gains adaptés
Prise en compte des facteurs physiologiques et morphométriques influençant les données enregistrées	Âge, sexe, température Taille, poids, BMI, périmètres Dominance manuelle Type de muscle ou de nerf étudié
Les normes	
Définition du normal	
Outils pour leur établissement	Mathématique, statistique ou autre
Interprétation d'un résultat hors norme	Résultat pathologique expliquant les plaintes Résultat pathologique n'expliquant pas les plaintes Simple anomalie n'expliquant pas les plaintes (résultat "supernormal")
Les stratégies	
Stratégies à mettre en œuvre en fonction du contexte clinique	Nombre et nature des muscles et des nerfs à étudier
Stratégies diagnostiques	
Stratégies d'évaluation du degré d'atteinte et du pronostic	

Tableau II. Les "10 commandements" de l'électro-neuromyographe.

- De l'âge, du sexe, de la profession, de l'activité et de la latéralité manuelle t'enquerras
- Hauteur et envergure mesureras
- Tous de même pèseras
- Œdème et troubles trophiques relateras
- Membres froids réchaufferas et températures noteras
- Type ou aires d'électrodes au rapport mentionneras
- Tout changement de bande passante signaleras
- Aux distances distales fixes t'efforceras
- Les variantes anatomiques relèveras
- Les ENMG normaux dans Excel® conserveras

Les facteurs anatomiques sont responsables d'une variabilité intra- et interindividuelle. En effet, le nombre d'axones et leur diamètre ainsi que le taux d'innervation musculaire et le diamètre des fibres musculaires fluctuent, d'une part, chez un même sujet, d'un tronc nerveux ou d'un muscle à l'autre, et, d'autre part, entre les différents sujets appartenant à la population saine de référence. À moins d'un clonage large et massif de la race humaine, la variabilité anatomique est inévitable et donc non réductible.

Les facteurs physiologiques comprennent la température, les caractéristiques anthropométriques (taille, poids, sexe) et l'âge. À la naissance, les vitesses de conduction (VC) périphériques sont deux fois plus lentes qu'à l'âge de 3-4 ans, âge auquel sont atteintes les VC de l'adulte. Ensuite, le vieillissement, particulièrement après 60 ans, entraîne une réduction des VC. Le vieillissement est également responsable d'une diminution du nombre d'axones moteurs et sensitifs et donc d'une réduction de la taille des potentiels d'action (sensitifs plus que moteurs). Le refroidissement du corps entraîne un ralentissement des VC de l'ordre de 2 m/s par degré Celsius (3). Par ailleurs, il existe une relation inversement proportionnelle entre la taille et les VC. L'effet sexe semble se limiter à l'amplitude des potentiels sensitifs enregistrés aux membres supérieurs de manière antidromique, les amplitudes mesurées chez la femme étant significativement plus grandes que les amplitudes relevées chez l'homme (4). Enfin, l'obésité s'accompagne d'une moindre amplitude des potentiels évoqués. La raison invoquée est, comme pour les œdèmes, l'augmentation de la distance séparant le générateur de l'électrode de détection (5). Contrairement aux facteurs anatomiques, les facteurs physiologiques sont dans une

certaine limite maîtrisables, notamment en ayant recours à des valeurs normatives, non pas absolues, mais relatives, en prenant le patient exploré comme son propre témoin (exemple : limites d'asymétrie gauche/droite).

Les facteurs techniques sont innombrables, et leur énumération n'a probablement pas sa place dans cette mise au point. Cependant, il n'est certainement pas vain de rappeler que c'est l'adoption des techniques les plus fiables et reproductibles et leur application fidèle et minutieuse, dans un acte quasi rituel, qui permettent de minimiser cette source de variabilité.

Le **tableau II** récapitule la marche à suivre, sous forme de décalogue.

Matériel et méthodes de la constitution des valeurs de référence

Lorsque l'anomalie à laquelle nous sommes confrontés est franche, nous savons immédiatement, grâce à nos connaissances théoriques et à notre expérience, que nous sommes dans le domaine du pathologique. Dans ce cas, l'usage des normes est presque inconscient et ne pose aucun problème. Les difficultés surgissent lorsque nous avons le souci d'augmenter la sensibilité tout en conservant un taux élevé de spécificité. Ce souci est légitime, car une sensibilité trop faible nous égare dans des voies diagnostiques sans issue ; manquer de spécificité expose des sujets à des explorations, voire à des traitements inutiles.

Aucun test n'offre une sensibilité et une spécificité de 100 %. Lorsque la sensibilité (vrais positifs) augmente, la spécificité (faux positifs) diminue. Il faut également garder à l'esprit qu'aucune norme n'est absolue, unique et définitive. Par exemple, en fonction du degré d'expérience, la variabilité imputable à l'expérimentateur est plus ou moins grande ; ce qui, dans un échantillonnage de population normale, influencera le degré de dispersion autour de la moyenne et donc les limites de normalité. Par ailleurs, en vertu du théorème de Bayes, la probabilité prétest (évaluée cliniquement) conditionne la probabilité que les résultats du test ENMG soient pathologiques. En d'autres termes, plus la probabilité prétest en faveur d'un diagnostic est faible et plus les résultats du test devront s'écarter de la normalité pour être considérés comme pathologiques, et inversement en cas de probabilité prétest élevée (6).

En pratique, tout commence par une technique

simple, fiable, reproductible, éprouvée, dont l'expérience nous a donné la parfaite maîtrise. Pour les techniques qui ne nous sont pas familières, il est probablement préférable d'utiliser les normes d'un laboratoire qui a toute notre confiance.

Ensuite, il convient de définir l'échantillonnage qui servira à fixer les limites de la normalité. Cet échantillonnage doit être représentatif de la population normale. Le recours à des sujets volontaires sains risque de favoriser la sélection d'individus "supernormaux" et donc la constitution de "super-normes" offrant une bonne sensibilité (peu de faux négatifs), mais une moins bonne spécificité (plus de faux positifs). À l'inverse, l'étude de patients asymptomatiques pour la pathologie que l'on désire détecter favorisera l'inclusion de données pathologiques infracliniques, ce qui risquera d'augmenter le nombre de faux négatifs (bonne spécificité, moins bonne sensibilité). L'association de sujets sains et de patients asymptomatiques pourrait constituer une bonne alternative.

Les paramètres qui influencent la variable dont nous voulons établir les limites de la normalité doivent être préalablement connus (par exemple, l'âge et la taille). Le nombre d'individus constituant l'échantillonnage sera adapté de façon à refléter les fluctuations de la variable au sein de la population normale sous l'influence de ces différents paramètres. Pour une variable relativement indépendante de toute influence, 20 à 30 individus peuvent suffire à définir une limite de normalité unique. En revanche, une variable dépendante à la fois de l'âge et de la taille nécessitera une centaine d'individus, voire plus, et le recours à des équations de régression multiple du type :

$$y = \text{constante} + \text{coefficient (1)} \times \text{âge} + \text{coefficient (2)} \times \text{taille} + n \text{ DS (déviat} \text{ion standard)}.$$

La question suivante est de savoir si la variable a une distribution gaussienne (normale) ou non. Dans le cas d'une distribution gaussienne, la limite de la normalité peut être déterminée par la moyenne $\pm n$ DS, où n est fonction du caractère unilatéral (le caractère pathologique ne s'exprime que par une augmentation ou une diminution de la variable) ou bilatéral (le caractère pathologique s'exprime aussi bien par une augmentation que par une réduction de la variable) du test et du risque d'erreur toléré (habituellement entre 1 et 10 %). Lorsque la distribution n'est pas gaussienne, ce qui se traduit habituellement par une déviation vers la gauche ou vers la droite (figure), les données sont soit normalisées par une transformation mathématique, soit

exprimées d'une autre manière (par exemple en fonction des percentiles, pour autant que l'échantillonnage soit suffisant). Le caractère gaussien d'une distribution peut être évalué par un test du χ^2 , de Kolmogorov-Smirnov ou de Shapiro-Wilk. Lorsque la distribution est déviée vers la droite (skew positif), la normalisation est habituellement obtenue par la racine carrée, la racine cubique, le log ou $-1/x$. En cas de déviation vers la gauche (skew négatif), c'est l'élévation au carré ou au cube qui normalise les données (figure) [7, 8].

La disparité des méthodes et des valeurs de référence utilisées par différents laboratoires peut constituer une source d'incompréhension. Le Z-score permet donc de normaliser les données et de les affranchir de leurs unités propres, d'uniformiser l'évaluation du degré d'anomalie (par exemple, 2-4 DS = atteinte modérée, 4-6 DS = atteinte moyenne et > 6 DS = atteinte sévère) et de simplifier l'approche des critères diagnostiques (deux ondes F > 6 DS = un critère diagnostique de polyradiculonévrite chronique) [9].

Références bibliographiques

1. Canguilhem G. Le normal et le pathologique, Paris : Presses Universitaires de France, 1966.
2. Fournier E. Révélation d'anomalies et interprétation des résultats. In : Fournier E. Examen électromyographique et étude de la conduction nerveuse. Cachan : E.M. Inter 1998;3:144-54.
3. Denys EH. AAEM minimonograph #14: The influence of temperature in clinical neurophysiology. Muscle Nerve 1991;14(9):795-811.
4. Bolton CF, Carter KM. Human sensory nerve compound action potential amplitude: variation with sex and finger circumference. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1980;43:925-8.
5. Buschbacher R. Body mass index effect on common nerve conduction study measurements. Muscle Nerve 1993;16: 424-8.
6. Nodera H, Herrmann DN, Holloway RG, Logigian EL. A Bayesian argument against rigid cut-offs in electrodiagnostics of median neuropathy at the wrist. Neurology 2003;60:458-64.
7. Campbell WW, Robinson LR. Deriving reference values in electrodiagnostic medicine. Muscle Nerve 1993;16: 424-8.
8. Dorfman LJ, Robinson LR. Normative data in electrodiagnostic medicine. Muscle Nerve 1997;20:4-14.
9. Tankisi H, Pughahl K, Fuglsang-Frederiksen A et al. Pathophysiology inferred from electrodiagnostic nerve tests and classification of polyneuropathies. Suggested guidelines. Clin Neurophysiol 2005;116:1571-80.

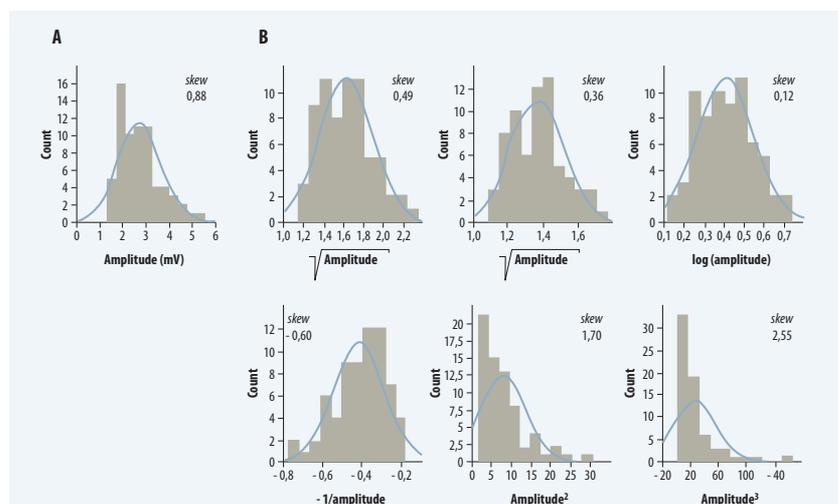


Figure. Amplitude du potentiel d'action musculaire global du muscle mentalis après stimulation stylo-mandibulaire chez 69 sujets normaux.

A) Distribution des valeurs d'amplitude sans normalisation. La distribution est déplacée vers la droite et n'est donc pas gaussienne. Le coefficient d'asymétrie (skew) est positif (0,88). La limite inférieure de la normale, calculée sur les valeurs non corrigées, est de 0,88 mV. B) Normalisation des données par différentes transformations mathématiques : racine carrée, racine cubique, log, $-1/x$, élévation au carré ou au cube. La transformation qui normalise au mieux les données est le log (skew = 0,12). La limite inférieure de la normale, calculée sur les valeurs corrigées, est de 1,33 mV.