



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2017

Thèse N° 129

Sclérose latérale amyotrophique : Expérience du service de neurologie au CHU Mohammed VI Marrakech

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15 /06 /2017
PAR

Mlle. **Ibtissam SOTI**

Née Le 11 Janvier 1990 à Casa blanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES

Sclérose Latérale Amyotrophique – Formes cliniques – Traitement

JURY

M.	N. KISSANI Professeur de Neurologie	PRESIDENT
Mme.	N. LOUHAB Professeur agrégée de Neurologie	RAPPORTEUR
M.	M. LMEJJATI Professeur de Neurochirurgie	JUGES
M.	R. RAFIK Professeur agrégé de Neurologie	
Mme.	M. ZAHLANE Professeur agrégée de Médecine Interne	
Mme.	N.ADALI Professeur agrégée de Neurologie	

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت علي وعلى والدي
وأن أعمل صالحا ترضاه
وأصلح لي في ذريتي إني تبت
إليك وإني من المسلمين"
صدق الله العظيم

سورة الأحقاف الآية 15



Serment d'hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

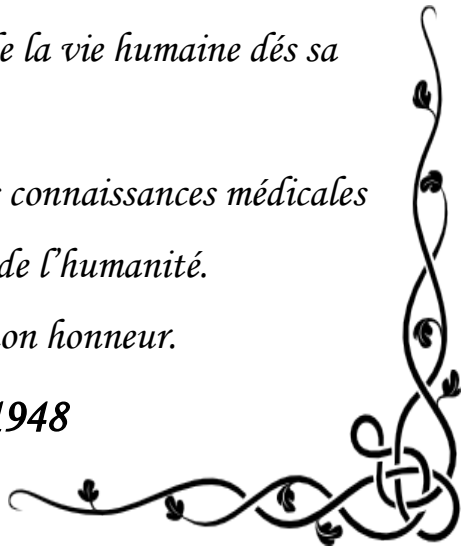
Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948



*LISTE
DES
PROFESSEURS*

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires

: Pr. Badie Azzaman MEHADJI

: Pr. Abdelhaq ALAOUY YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen

: Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération

: Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques

: Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale

: Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie

ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
CHABAA Laila	Biochimie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	SARF Ismail	Urologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A

ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatalogie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie

BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	RAFIK Redda	Neurologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne

AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale
AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie- pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatalogie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL HARRECH Youness	Urologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie

FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio- organique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
HAZI Miriame	Rhumatologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire

DÉDICACES

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, Le respect, la reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que...*



Je dédie cette thèse à...



A Allah Tout Puissant

Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenue
Louanges et remerciements
Pour ta clémence et miséricorde...

A ma très chère et tendre mère Fatima

Aucun mot ne saurait exprimer ma profonde gratitude et ma sincère reconnaissance envers la personne la plus chère à mon cœur!
Si mes expressions pourraient avoir quelques pouvoirs, j'en serais profondément heureuse. Je te dois ce que je suis. Tu incarnes pour moi l'affection maternelle de mère dévouée, courageuse et tolérante. Les mots me manquent pour te qualifier et exprimer tout ce que je ressens. Tu es la clé de ma réussite et tout le mérite de ce travail est tien. Merci pour les encouragements perpétuels, les bénédictions et les prières quotidiennes.
Tu as toute mon affection maman.

A mon très cher père Houcine

Ce n'est qu'en t'ayant à mes cotés que je suis devenue plus confiante. Et depuis, tu n'arrêtes pas de croire en moi quand je perds espoir. Cher papa, tu es un homme de cœur. Tu as toujours fait preuve d'humilité, d'honnêteté et de bonté. Je ne saurais te remercier pour ton amour, ta protection, tes précieux conseils, ton attention et ton indulgence. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver pour moi et t'accorder santé, longue vie et bonheur. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves, Et par ce travail qui est aussi le tien, je tiens à te témoigner ma gratitude et mon amour.

Chers parents « en DIAMANT » les mots ne suffiront pas pour vous dire toute ma gratitude. Je vous aime profondément, soyez honorés par ce travail. Que le Tout Puissant vous bénisse et vous prête longue vie.

A mon adorable sœur Fadwa

Tu es pour moi le cadeau que j'allais demander au grand DIEU s'il ne me l'avait pas donné. Je te dédie ce travail en témoignage de l'amour et du lien de sang qui nous unissent. Pour tout ce que nous avons partagé et partagerons encore. Puisse Dieu nous garder dans l'union. Je t'aime.

A mes grands-parents Mohamed, Keltoum et Rahma

Affables, honorables, aimables : Vous représentez pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Votre prière et votre bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Que ce modeste travail non seulement vous donne réconfort et fierté, mais aussi, soit le témoignage de mon profond amour.

A La mémoire de mon grand père Mohamed

Puisse Dieu, le tout puissant, vous avoir en sa sainte miséricorde.

*Vous êtes loin des yeux mais vivants dans mon esprit
et proche de mon cœur*

*A mes tantes: Khadija, Malika, Saïda, Hasna,
Latifa et Fatima.*

*Ensemble vous avez toutes contribué à mon éducation. Recevez ici par ce
modeste travail toute ma gratitude et ma reconnaissance.*

*A mes oncles Mohamed, Larbi, Abdeslam et maris de mes tantes :
Abdelkrim, Youssef, Daniel et Ahmed*

En témoignage de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A la mémoire de ma tante Zahra et mon oncle Abdullah

Vous nous avez quittés trop tôt.

*J'espère que, du monde qui est votre maintenant, vous appréciez cet
humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une nièce qui
a toujours prié pour le salut de votre âme. Aucune dédicace ne saurait
exprimer l'estime et le grand amour que je vous porte.*

A Mr. Hicham Taghouni

*Je me trouve impuissante de t'exprimer toute ma gratitude. Tu as été un
des piliers centraux dans la réalisation de ce travail. Tu as cru en moi et
fait preuve d'une grande générosité. Tu représentais pour moi la source
de force et d'énergie dont j'avais besoin pour ce travail. Merci pour ton
précieux soutien et que ce travail soit le témoignage de toute mon
affection.*

A Dr. Mustapha Chaqda

Merci de m'avoir assisté dans les moments les plus difficiles et de m'avoir aidé à traverser l'ensemble des épreuves pénibles....

Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse.

A mes cousins et cousines

Merci pour les instants de bonheur et de spontanéité passés avec vous. Que ce travail traduise toute mon affection et mes souhaits de bonheur, de santé et de longue vie. Que dieu vous garde et vous préserve.

A toute ma famille

Avec mes sincères sentiments d'estime et de respect.

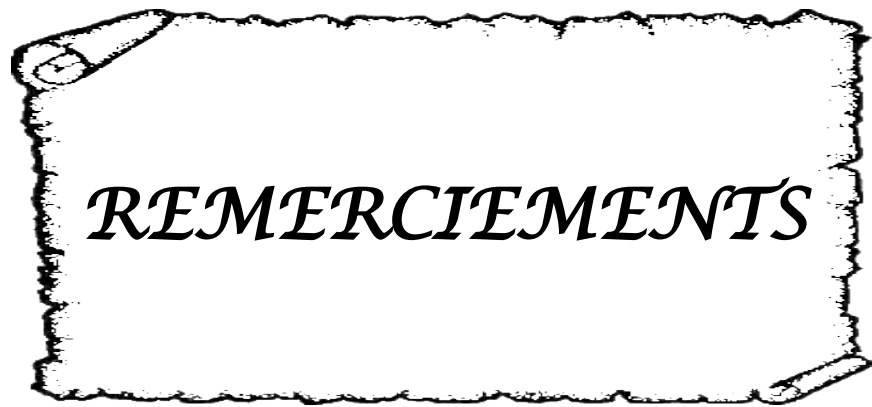
A mes très chères amies :

Avec toute mon affection, je vous souhaite tout le bonheur et toute la réussite dans la vie. Trouvez dans ce travail, mon estime, mon respect et mon amour

A mes amis et collègues

Votre amitié m'est très précieuse

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai involontairement omis de citer. Que ce travail soit pour vous le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.



A

NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR N. KISSANI

Professeur de neurologie, CHU Mohammed VI de Marrakech

*Vous m'avez fait un grand honneur en acceptant aimablement
la présidence de mon jury de thèse.*

*Nous garderons de vous, l'image d'un maître généreux de son savoir, d'un médecin
humaniste, d'un scientifique assoiffé de savoir.*

*Vous êtes une fierté pour notre faculté et je suis très fier d'appartenir à votre équipe et
d'apprendre de vous non seulement votre science mais aussi vos qualités humaines en
espérant être à la hauteur de vos attentes.*

Veillez trouver ici, l'expression de mon respect et de ma très haute considération

A

NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE

MADAME LA PROFESSEUR N. LOUHAB

Professeur agrégée au service de Neurologie

Au CHU Mohammed VI de Marrakech

*Vous m'avez fait un grand honneur d'avoir accepté de me diriger dans ce travail avec
bienveillance et rigueur. Votre attachement au travail bien fait est l'objet de ma
considération. Votre amabilité, Votre dynamisme, votre dévouement pour le travail et
votre compétence ont suscité mon admiration.*

*Je garde un excellent souvenir de la qualité d'enseignement que vous nous avez
prodigué. J'espère être digne de la confiance que vous avez placée en moi en me guidant
dans l'élaboration et la mise au point de ce travail.*

*Je vous remercie infiniment pour avoir consacré à ce travail une partie de votre temps
précieux. Je vous dédie, cher Maître, ce travail en témoignage de mes hautes
considérations, de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.*

A

NOTRE MAÎTRE ET JUGE :

Pr. M. Lmejjati

Professeur de neurochirurgie

au CHU Mohammed VI de Marrakech

Aucun remerciement ne pourrait exprimer notre gratitude envers vous.

Malgré vos multiples activités, vous m'avez beaucoup aidé et vous avez su vous rendre disponible dans l'accomplissement de ce travail.

Nous vous exprimons notre profonde reconnaissance et nos remerciements les plus sincères

A

NOTRE MAÎTRE ET JUGE :

Pr. R. Rafik

Professeur agrégé de neurologie

à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech

Je vous remercie de la spontanéité et l'extrême gentillesse avec lesquelles vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.

Veillez trouver ici, chère Professeur, le témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

A

NOTRE MAÎTRE ET JUGE :

Pr. M. Zafiane

Professeur agrégée au service de médecine interne

au CHU Mohammed VI de Marrakech

Veillez accepter Professeur, mes vifs remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail en acceptant de faire partie de mon jury de thèse.

Veillez trouver ici, Professeur, l'expression de mon profond respect.

A

NOTRE MAÎTRE ET JUGE :

Professeur N.ADALI

Professeur agrégée au service de Neurologie

au CHU Mohammed VI de Marrakech

Nous ressentons une vive émotion et une grande satisfaction en vous comptant parmi les membres du jury. Votre abord facile, votre objectivité et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté d'être parmi nos juges ont largement contribué à renforcer la qualité de notre travail. Ce qui nous honore et nous permet d'apprécier la grandeur de votre personnalité. En acceptant de juger ce travail, vous nous offrez par là l'occasion de vous exprimer nos vifs remerciements, tout le respect et toute l'estime dont vous êtes digne

A

*toute l'équipe du service de neurologie du CHU Mohamed VI de Marrakech
votre sympathie, votre accueil toujours chaleureux m'ont toujours mis à l'aise tout au long de ce travail. Recevez tous mes remerciements et ma gratitude.*

A

Tous les enseignants de la FMPM

Avec ma reconnaissance et ma haute considération

A toute personne qui de près ou de loin a contribué à la réalisation de ce travail.

ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations :

AD	: Autosomique dominante
ALSFRS-R	: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised
ANG	: Angiogénine
AOA2	: Ataxie avec apraxie optique 2
APP	: Aphasie primaire progressive
AR	: Autosomique récessive
ASI	: Amyotrophie spinale infantile
ATGL	: adipose triglycérade lipase
ATXN2	: Ataxine 2
BMAA	: β -methylaminoalanine
CHU	: Centre hospitalier universitaire
CMT4	: Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 4
CRP	: Protéine C réactive
DCB	: Dégénérescence corticobasale
DFT	: Démence frontotemporale
DLFT	: Dégénérescence lobaire frontotemporale
DS	: Démence sémantique
EEC	: El Escorial diagnostic criteria
ENMG	: Electroneuromyogramme
FDA	: Food and Drug Administration
FUS	: Fused in sarcoma
HTLV1	: human T-cell lymphoma virus 1
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LDL	: Low density Lipoprotein
NMc	: Neurone moteur central
NMHd	: Neuropathie motrice héréditaire distale
NMp	: Neurone moteur périphérique
OPTN	: Optineurine
PBP	: Paralysie bulbaire progressive
PON	: Paraoxonase
PSP	: Paralysie supranucléaire progressive
PUM	: potentiels d'unités motrices.
SCA2	: Atrophie spinocérébelleuse de type 2
SLA	: Sclérose latérale amyotrophique
SMA	: Spinal muscular atrophy
SMN	: Survival of motor neuron
SOD1	: Superoxide dismutase 1
SPE	: Sciatique poplitée externe
SPG	: Spastic paraplegia gene

SPI	: Sciatique poplitée interne
SQSTM1	: Sequestosome 1
SR	: Sex-ratio
TARDBP	: Tar DNA-binding protein
TSH	: Thyroestimuline
UBQLN2	: Ubiquiline 2
VAPB	: Vesicle-associated membrane protein
VCP	: Valosin-containing protein
VEGF	: Vacular endothelial growth factor
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VLCFAs	: Very long chain fatty acid
VNI	: Ventilation non invasive



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET MÉTHODES	3
I. Cadre et type de l'étude	4
II. Population de l'étude	4
1. Critères d'inclusion	4
2. Critères d'exclusion	4
III. Recueil des données	5
IV. Analyse des résultats	5
V. Ethique	5
RÉSULTATS	6
I. Profil épidémiologique	7
1. Fréquence	7
2. Répartition des patients selon les années de l'étude	7
3. Répartition des patients selon l'âge	8
4. Répartition des patients selon le sexe	9
5. Répartition selon l'origine	9
6. Antécédents et facteurs de risque	10
II. Profil clinique	12
1. Age de début	12
2. Mode de début	13
3. Délai de consultation	13
4. Signes fonctionnels révélateurs	14
5. Formes de début	14
6. Stade de la maladie au moment du diagnostic	15
7. Examen clinique	15
III. Explorations paracliniques	18
1. Electroneuromyographie	18
2. Bilan radiologique	21
3. Bilan biologique	21
IV. Formes étiologiques	22
V. Traitement	23
1. Prise en charge globale	23
2. Traitement étiologique	25
VI. Evolution	25
DISCUSSION	27
I. Physiopathologie	28
II. Données épidémiologiques	32
1. Incidence	32
2. Prévalence	33
3. Age	34
4. Sexe ratio	35

5. Facteurs de risque	36
III. Données cliniques	40
1. Forme classique de SLA	41
2. Forme bulbaire	42
3. Forme pseudopolynévritique	42
4. Diplégie brachiale atrophiante	43
5. Forme à prédominance centrale	43
6. Forme respiratoire	43
7. Forme périphérique pure ou atrophie musculaire progressive	44
8. Forme centrale pure	44
9. Forme avec des troubles cognitifs	45
10. Forme dite « SLA-Plus »	46
IV. Critères diagnostic clinique	48
V. Données paracliniques	50
1. Électrophysiologie	50
2. Neuro-imagerie	52
3. Bilan biologique	55
4. Enquête génétique	56
VI. SLA et autres pathologies	58
1. SLA et démence	58
2. SLA et maladies de système	59
3. SLA et pathologie néoplasique	60
VII. Traitement	61
1. Une prise en charge globale	61
2. Traitement étiologique	67
VIII. Evolution et pronostic	69
CONCLUSION	73
ANNEXES	75
RÉSUMÉS	80
BIBLIOGRAPHIE	87



INTRODUCTION

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou maladie de Charcot est une pathologie neurodégénérative liée à l'atteinte des neurones moteurs centraux (cortex cérébral) et périphériques (corne antérieure de la moelle épinière et noyaux moteurs du bulbe) [1].

Le diagnostic repose sur les données cliniques et électroneuromyographiques et aucun traitement curatif n'a été identifié à ce jour.

Sur le plan clinique, l'évolution est progressive marquée par des paralysies extensives conduisant au décès, le plus fréquemment par insuffisance respiratoire. La médiane de survie des patients est environ de 20 mois depuis la date du diagnostic [2,3].

Il s'agit de la plus fréquente des maladies du motoneurone dont l'incidence est homogène à la surface du globe [4]. En Europe (2 à 3/100 000 personnes-années) avec un pic d'incidence dans la tranche d'âge de 65 à 85 ans, à la fois pour les hommes et les femmes [5]. La prévalence de la SLA est conditionnée par l'incidence de la maladie et la durée de survie des patients. Celle-ci varie selon les études entre 0,7 et 9,9 pour 100 000 personnes [6,7]. Au Maroc, peu d'études ont été menées.

L'objectif de cette étude est de décrire les aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs des patients hospitalisés pour sclérose latérale amyotrophique entre 2004 et 2016, au service de Neurologie du centre hospitalo-universitaire Mohammed VI de Marrakech.

*PATIENTS
&
MÉTHODES*

I. Cadre et type de l'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive portant sur une série de 111 cas colligés au service de neurologie du Centre Hospitalier Universitaire Mohamed VI de Marrakech.

Cette étude a été menée auprès des patients hospitalisés au service de neurologie pour une sclérose latérale amyotrophique sur une période de 13 ans s'étalant de janvier 2004 à décembre 2016.

II. Population de l'étude :

1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus dans cette série, les patients hospitalisés au service de neurologie durant la période d'étude pour sclérose latérale amyotrophique retenue sur les données cliniques et électroneuromyographiques et en éliminant les diagnostics différentiels.

2. Critères d'exclusion :

Ils ont été exclus de cette série :

- Les dossiers incomplets;
- Les patients ayant des signes cliniques et électrophysiologiques d'une autre maladie qui pourrait expliquer les signes de dégénérescence du MMP ou du MMC.

III. Recueil des données :

Les données ont été étudiées rétrospectivement à partir des dossiers des patients, le recueil de ces données est fait à l'aide d'une fiche d'exploitation (Annexe I). Les variables étudiées étaient les suivantes :

- L'aspect épidémiologique, les antécédents des patients, les signes fonctionnels d'appel.
- Les données de l'examen neurologique, de l'électroneuromyographie (ENMG) et de l'imagerie par résonance magnétique médullaire et encéphalique.
- Les modalités thérapeutiques ainsi que l'évolution des patients.

IV. Analyse des résultats :

Pour l'analyse statistique, les données ont été saisies sur le logiciel EXCEL. Nous avons effectué une analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques, et évolutives des patients.

Nous avons calculé les moyennes, le minimum, le maximum pour les variables quantitatives et le pourcentage pour les variables qualitatives.

V. Ethique :

Des considérations éthiques ont été respectées tout au long de l'étude telle que le respect de l'anonymat et la non divulgation du secret médical.

RÉSULTATS

I. Profil épidémiologique:

1. Fréquence:

Sur 13 ans, de l'an 2004 à l'an 2016, le nombre total des patients hospitalisés au service de neurologie de CHU Mohamed VI était de 8347 patients, parmi eux **111 cas** de SLA soit 1,32 % du total des hospitalisations, ont été retenus selon les critères d'inclusion.

2. Répartition des patients selon les années de l'étude:

Le nombre maximal de cas de SLA a été noté en 2016 (20 cas, soit 18 % des patients).

La moyenne annuelle des nouveaux cas de SLA était de 8 cas/an.

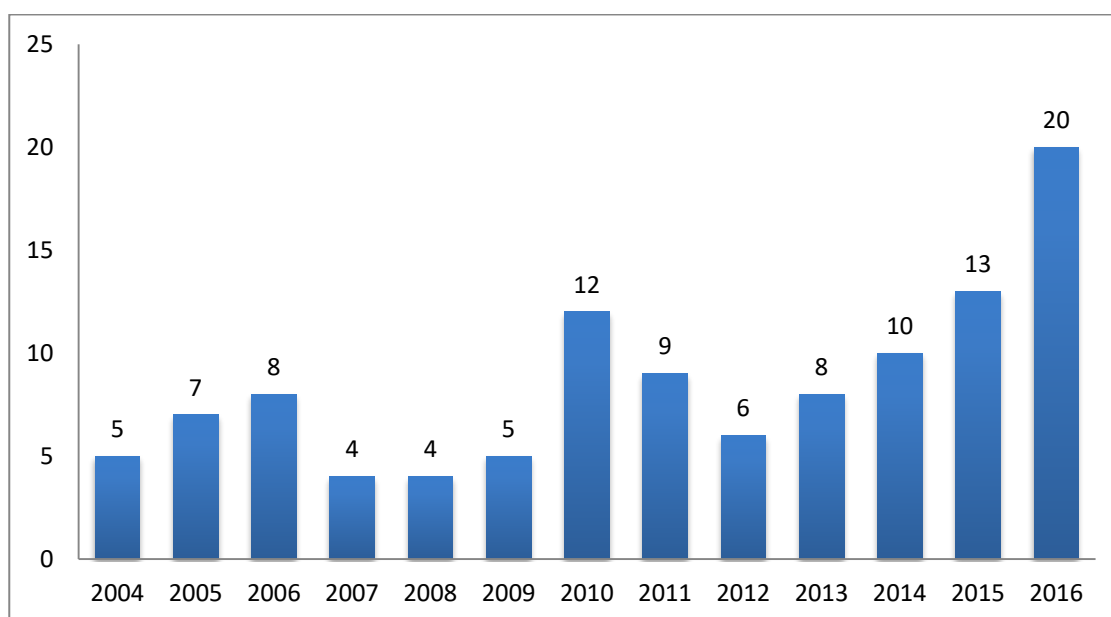


Figure 1: Répartition des patients ayant une SLA selon les années de l'étude

3. Répartition des patients selon l'âge :

Dans cette étude, l'âge moyen de nos patients était de 51,70 ans avec des extrêmes allant de 23 à 94 ans.

L'âge moyen des hommes était de 54,3 ans. Le plus jeune avait 23 ans et le plus âgé 94 ans.

L'âge moyen des femmes était de 45,7 ans. La plus jeune avait 23 ans et la plus âgée 70 ans.

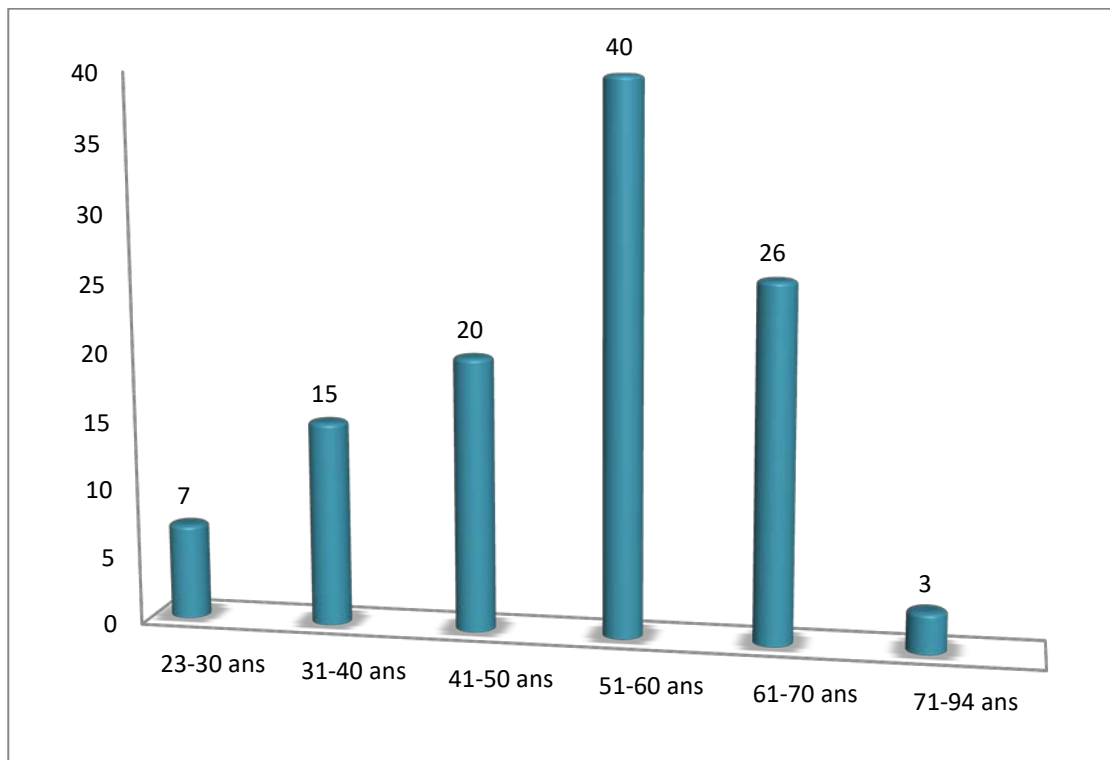


Figure 2: Répartition des patients ayant une SLA selon l'âge

4. Répartition des patients selon le sexe :

Dans cette étude, il y avait 78 hommes et 33 femmes. La prédominance masculine était nette dans 70 % avec un sexe ratio Homme/Femme de 2,4.

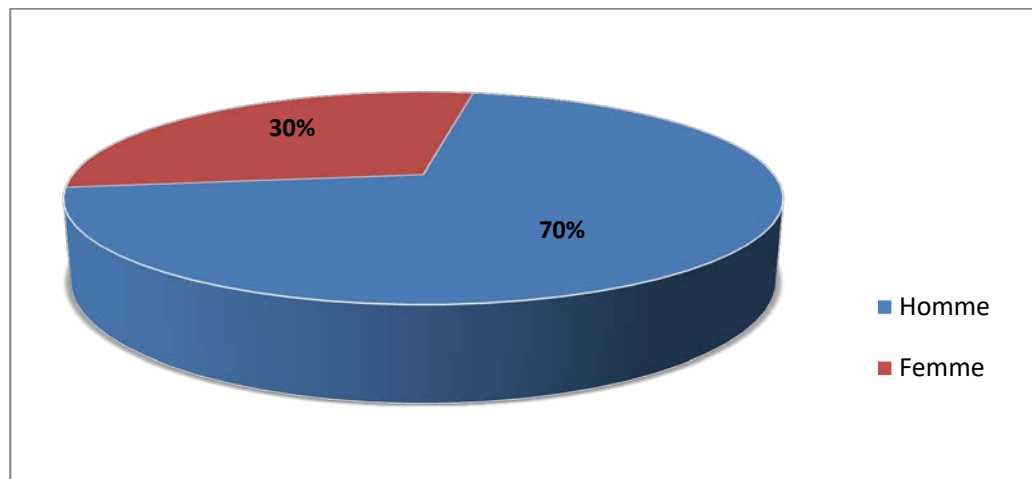


Figure 3 : Répartition des patients ayant une SLA selon le sexe

5. Répartition selon l'origine :

L'origine urbaine était prédominante dans 81% des cas (90 patients), alors que 19% des cas étaient d'origine rurale (21 patients).

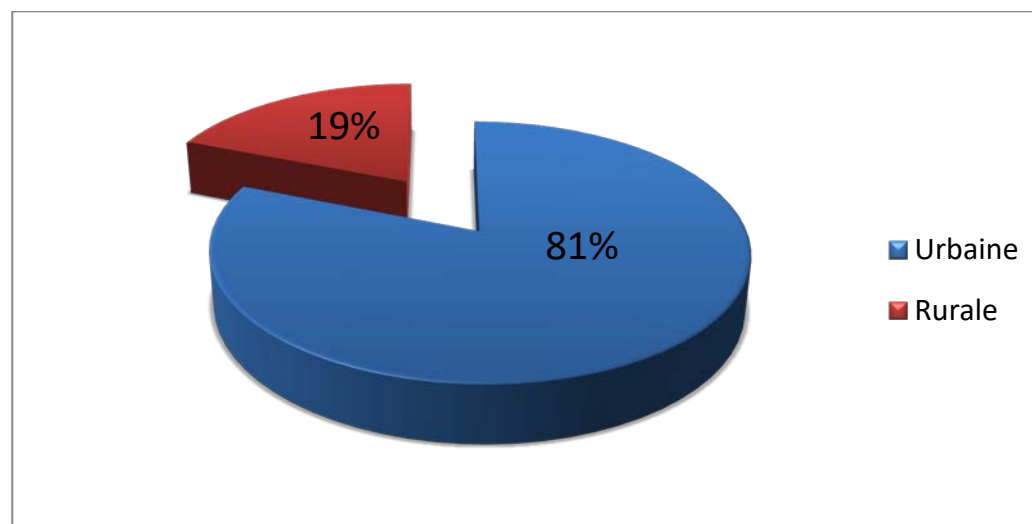


Figure 4 : Répartition des malades selon l'origine

6. Antécédents et facteurs de risque :

6.1. Antécédents personnels:

a. Exposition professionnelle :

Les antécédents d'exposition professionnelle retrouvés chez les patients de cette étude ont été classés dans le tableau ci-dessous :

Tableau I: Antécédents d'exposition professionnelle retrouvés chez les patients de cette étude

Antécédents		Nombres	Homme	Femme	Pourcentage	Source d'exposition
Exposition aux métaux lourds	Cadmium	35	34	1	31,53 %	Fumeurs
	Plomb	3	3	0	2,7 %	Ancien ouvrier dans une mine 2 ouvriers dans une station service
	Cuivre	2	2	0	1,8 %	Fabrication et vente des objets en cuivre
	Aluminium, Fer	4	4	0	3,60%	3 Chaudronniers 1 Menuisier (Fabrication d'aluminium)
Exposition aux pesticides/herbicides		13	13	0	11,71 %	Agriculteurs
Exposition aux agents solvants		10	0	10	9%	2 Peintres 8 Nettoyage
Exposition électrique professionnelle		2	2	0	1,8 %	Techniciens de maintenance électrique

b. Autres antécédents :

Les autres antécédents retrouvés chez les patients de cette étude ont été classés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 2: Autres antécédents retrouvés chez les patients de cette étude

Antécédents	Nombres	Homme	Femme	Pourcentage
Tabagisme	35	34	1	31,53 %
Hypertension artérielle	19	11	8	17,11 %
Activité physique ou sportive intense	14	14	0	12,61 %
Diabète	5	3	2	4,5 %
Régime alimentaire riche en graisse /pauvre en fibres	3	2	1	2,7 %
Hernie discale	2	2	0	1,8 %
Syphilis	1	1	0	0,9 %
Dermatomyosite	1	0	1	0,9 %
Traumatisme crânien	1	1	0	0,9 %
Sans antécédents	5	2	3	4,5%

6.2. Antécédents familiaux :

Dans cette série, deux patients présentaient une SLA familiale.

- La 1ère famille : Patient âgé de 52 ans, issu de parents consanguins, aîné d'une fratrie de 4, présentant des troubles de la parole associés à un trouble de la déglutition, et ayant un parent décédé de la même symptomatologie.

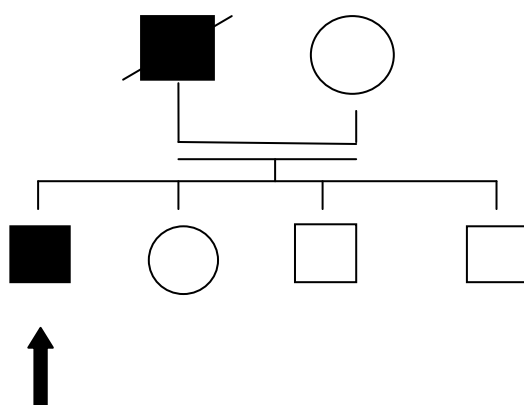


Figure 5 : Arbre généalogique de la première famille

- La 2ème famille : Patiente âgée de 67 ans, issue de parents consanguins, deuxième d'une fratrie de 5, ayant une mère et une sœur porteuses de SLA, décédées suite à une détresse respiratoire.

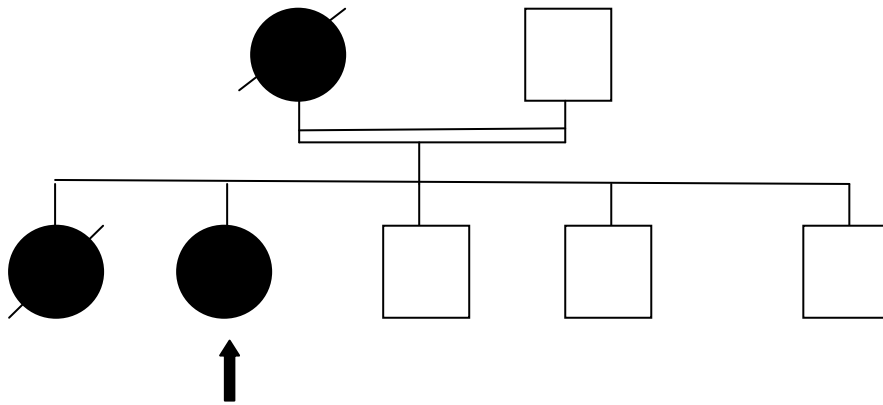


Figure 6 : Arbre généalogique de la deuxième famille

II. Profil clinique :

1. Age de début :

L'âge moyen de début dans cette série était de 49,5 ans, avec des extrêmes allant de 21 à 92 ans.

L'âge moyen de début chez les hommes était de 47,74 ans, avec des extrêmes allant de 30 à 92 ans.

L'âge moyen de début chez les femmes était de 41,07 ans, avec des extrêmes allant de 21 à 68 ans.

2. Mode de début :

Le début était progressif chez 84 malades (76%) et rapidement progressif chez 27 patients (24%).

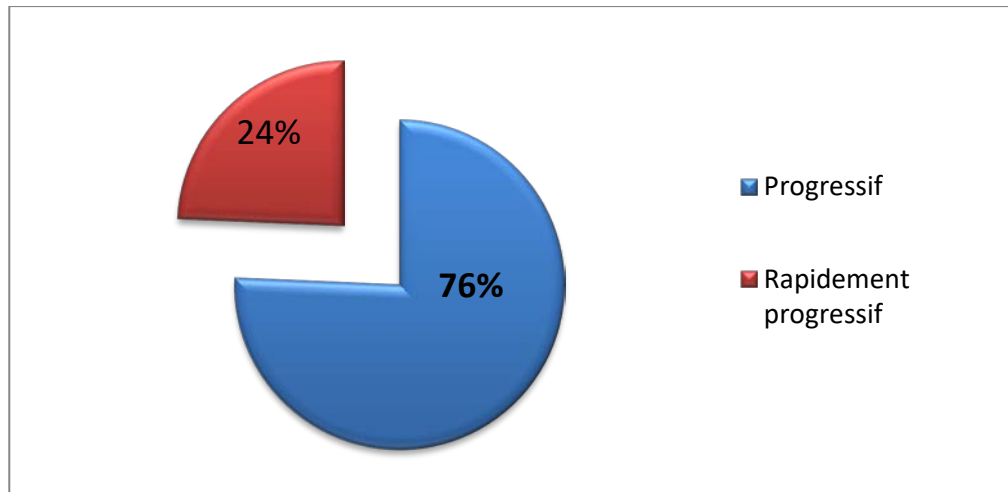


Figure 7 : Mode de début de la maladie dans cette étude

3. Délai de consultation :

Le délai de consultation dans cette étude variait entre 5 mois et 5 ans, avec un délai moyen estimé à 21 mois.

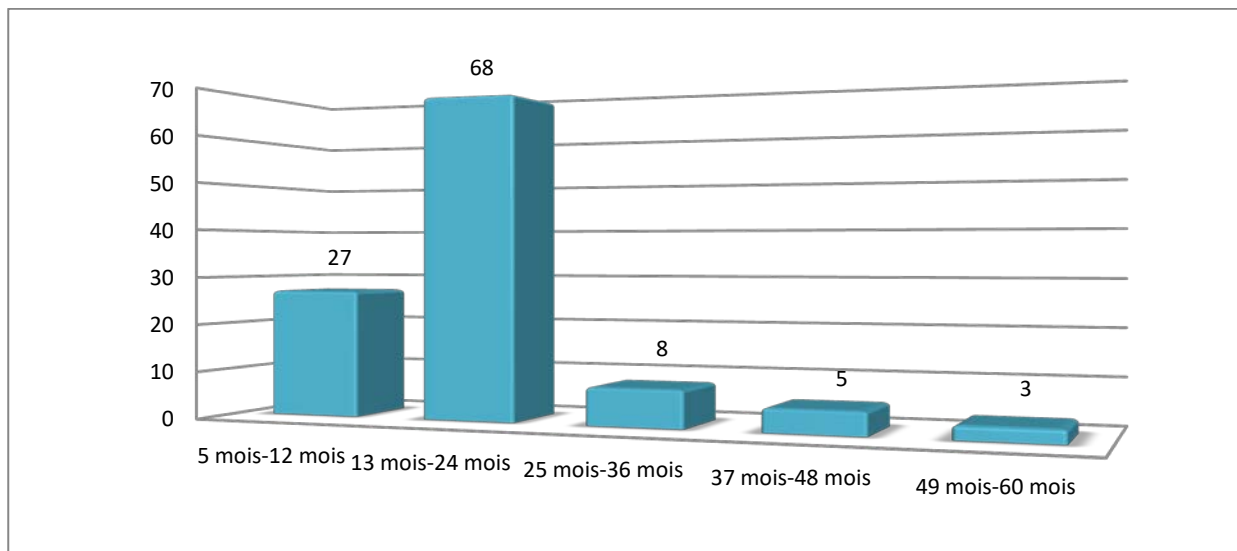


Figure 8 : Délai de consultation dans cette étude

4. Signes fonctionnels révélateurs :

Les principaux signes fonctionnels révélateurs rapportés par les patients étaient dominés par le déficit moteur d'un ou plusieurs membres chez 69 patients (soit 62,16 %), suivis de trouble de phonation chez 37 patients (soit 33,33%).

Tableau III : signes fonctionnels révélateurs chez les patients ayant une SLA

Signes fonctionnels révélateurs	Nombres de cas	Pourcentage
Déficit moteur d'un ou plusieurs membres	69	62,16%
Crampes	46	41,44%
Trouble de phonation	37	33,33%
Trouble de déglutition	33	29,72%
Difficultés de marche	14	12,61%
Entorses à répétition	13	11,71%

5. Formes de début :

La forme à début aux membres supérieurs était la plus fréquente chez 43 patients (38,73% des cas), suivie par la forme bulbaire chez 39 malades (35,13% des cas).

Figure IV : Forme de début de la SLA dans cette étude

Formes cliniques	Nombre de cas	Pourcentage
Forme classique (à début brachial)	43	38,73
Forme bulbaire	39	35,13
Forme pseudopolynévritique (Flail leg)	17	15,31
Diplégie brachiale atrophique (Flail arm)	9	8,11
Forme à prédominance centrale (Paraparésie spastique)	3	2,70

6. Stade de la maladie au moment du diagnostic :

Le diagnostic a été posé à un stade précoce de la maladie chez 94 patients (85 % des cas), chez 15% des cas:

- L'état fonctionnel respiratoire initial était altéré chez 7 patients (6,3% des cas).
- Dans les dossiers exploités, l'IMC a été apprécié chez 13 patients (11,71% des malades), il était inférieur à 18 dans 100% des cas.

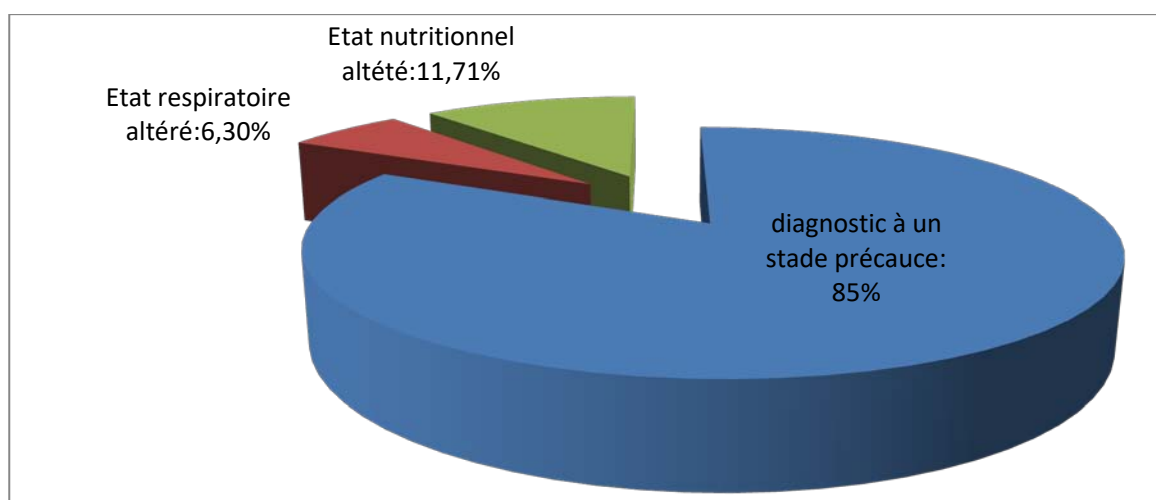


Figure 9 : Stade de la maladie au moment du diagnostic

7. Examen clinique :

7.1. Troubles de la marche :

A l'examen clinique, les troubles de la marche ont été notés chez 40 % des patients de cette série.

Les différents types de marche retrouvés sont classés dans le tableau ci dessous :

Tableau V : Troubles de la marche à l'examen

Trouble de la marche	Nombres de cas	Pourcentage
Spastique	21	18,91%
Steppage	11	9,90%
Impossible (confiné au fauteuil roulant)	8	7,21%

7.2. Déficit moteur des membres supérieurs :

On a noté un déficit au niveau des membres supérieurs chez 80,2% des cas (89 patients).

Ce déficit était unilatéral chez 62,16 % des cas et bilatéral chez 18,04% des malades, allant d'une simple parésie chez 73% des cas à une paralysie chez 7,2% des patients.

Le déficit touchait la partie distale de la main chez 60,36% des malades et concernait la partie proximale et les épaules dans 19,84% des cas.

Tableau VI : Déficit moteur des membres supérieurs :

Déficit moteur des membres supérieurs	Nombre de cas	Pourcentage
Parésie	81	73%
Paralysie	8	7,2%
Unilatéral	69	62,16%
Bilatéral	20	18,01%
Proximale	67	60,36%
Distale	22	19,84%

7.3. Déficit moteur des membres inférieurs :

Le déficit des membres inférieurs a été noté chez 42,34 % des patients de cette série (47 cas), il était unilatéral chez 39,63% des cas et bilatéral chez 2,7% des patients, l'atteinte était une parésie distale chez tous les patients déficitaires et était associée à des crampes chez 17,11% des cas.

Tableau VII : Déficit moteur des membres inférieurs :

Déficit moteur des membres inférieurs	Nombre de cas	Pourcentage
Parésie	47	42,34 %
Distale	47	42,34 %
Unilatéral	44	39,63%
Bilatéral	3	2,7%
Crampes	19	17,11%

7.4. Amyotrophie :

A l'examen, 98,2% des cas (109 patients) présentaient une amyotrophie, dans différents territoires : La langue (57,65%), Les mains (67,56), Les membres inférieurs (30,63) avec une légère prédominance distale.

Tableau VIII : Amyotrophie selon la localisation

Territoires de l'amyotrophie	Nombres de cas	Pourcentage
Mains	75	67,56%
Langue	64	57,65%
Membres inférieurs	34	30,63%

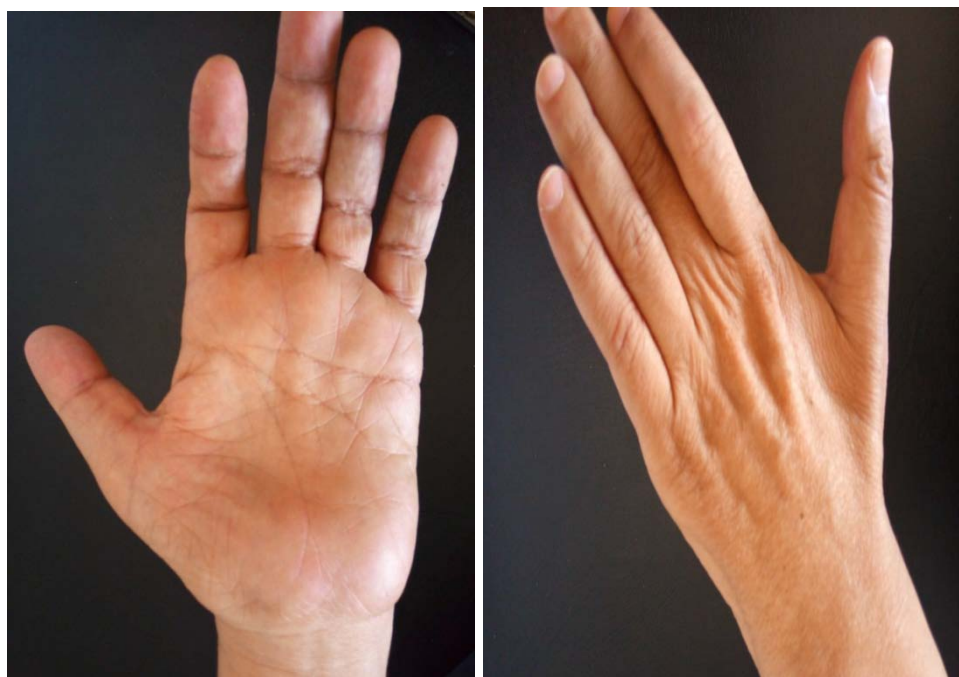


Figure 10 : Amyotrophie de la main gauche (muscles interosseux et de la loge thénar) chez un patient ayant une SLA

7.5. Fasciculations :

Elles ont été présentes chez 96,4 % des cas (107 patients). Les fasciculations des membres supérieurs étaient prédominantes dans 81,08% des cas, suivies par celles de la langue dans 54,05% des cas, celles des membres inférieurs représentaient 38,73% des cas. .

Tableau IX : Territoires des fasciculations :

Territoires des fasciculations	Nombres de cas	Pourcentage
Membres supérieurs	90	81,08%
Langue	60	54,05%
Membres inférieurs	43	38,73%
Tronc	30	27,02%

7.6. Troubles de la phonation :

Ils ont été notés chez 54,9 % des cas (61 patients) à type de dysarthrie. Les hommes étaient plus touchés (42 cas). 19 femmes présentaient une dysarthrie.

7.7. Troubles de la déglutition :

Ils ont été observés chez 53,15 % des cas (59 patients) avec une prédominance masculine chez 42,34% des cas. Les troubles prédominaient pour les liquides et étaient associés à un rire et pleur spasmodiques chez 9 % des cas.

7.8. Troubles sphinctériens :

Dans cette étude, un seul patient présentait une impériosité mictionnelle.

7.9. Etude des réflexes :

L'examen neurologique a objectivé un syndrome pyramidal avec des réflexes vifs, une abolition des réflexes cutané-abdominaux et un Babinski dans 67,6% des cas. L'abolition des réflexes ostéotendineux a été retrouvée dans 26,64% des cas.

III. Explorations paracliniques :

1. Electroneuromyographie :

L'examen électroneuromyographique a été réalisé chez tous les patients de cette étude.

L'étude de la conduction nerveuse sensitive était sans anomalies chez tous les patients.

L'étude de la conduction nerveuse motrice montrait une diminution de l'amplitude au territoire du nerf médian dans 67.56 % des cas, du nerf SPE et SPI dans 30, 63% des cas, les VCN ainsi que les latences étaient dans les normes chez tous les patients. L'étude de l'activité musculaire montrait une activité de dénervation étendue chez tous les patients.

Nous rapportons l'ENMG d'un patient âgé de 55 ans, sans antécédents particuliers, qui présentait depuis 5 ans une lourdeur du membre inférieur gauche puis du côté droit. Et chez qui l'examen clinique retrouvait une amyotrophie des muscles de la main droite (muscles

interosseux et de la loge thénar) et du MI droit (muscle pédieux, tibial antérieur et triceps sural) associée à des fasciculations musculaires.

Tableau X : Etude de la conduction nerveuse motrice

	Latence (ms)	Amplitude (mv)	Vitesse de conduction nerveuse (m/s)	Onde F (ms)
Médian droit	3,9	7,7	56,5	27
Ulnaire droit	3,3	4,1	54,3	23
Médian gauche	4,2	1,4	63,6	26
Ulnaire gauche	3,8	4,2	51	23
SPE droit	4,5	2,2	53,8	–
SPI droit	5,8	0,4	–	–
SPE gauche	NO	NO	NO	–
SPI gauche	NO	NO	NO	–

NO : Non obtenu

Tableau XI : Etude de la conduction nerveuse sensitive

	Latence (ms)	Amplitude (mv)	Vitesse de conduction nerveuse (m/s)
Médian droit	1,6	30	68,8
Ulnaire droit	1,4	16,9	64,3
Médian gauche	1,6	29,7	75
Ulnaire gauche	1,6	17,7	75
Sural droit	2	15,9	60
Sural gauche	2	16	60

Tableau XII : Etude de l'activité musculaire

Muscle	Repos	Effort
Tibial antérieur droit	Fibrillations	Tracé peu accéléré pauvre
Tibial antérieur gauche	Fibrillations	Effort impossible
Vaste latéral droit	Fibrillations	Tracé pauvre
Vaste latéral gauche	Fibrillations et fasciculations	Effort impossible
Déltoïde droit	Fibrillations	Tracé peu accéléré pauvre
Déltoïde gauche	Fibrillations	Tracé pauvre
1 ^{er} interosseux droit	Fibrillations	Tracé intermédiaire
1 ^{er} interosseux gauche	Fibrillations	Tracé accéléré
Génio-glosse	Fibrillations	Tracé pauvre

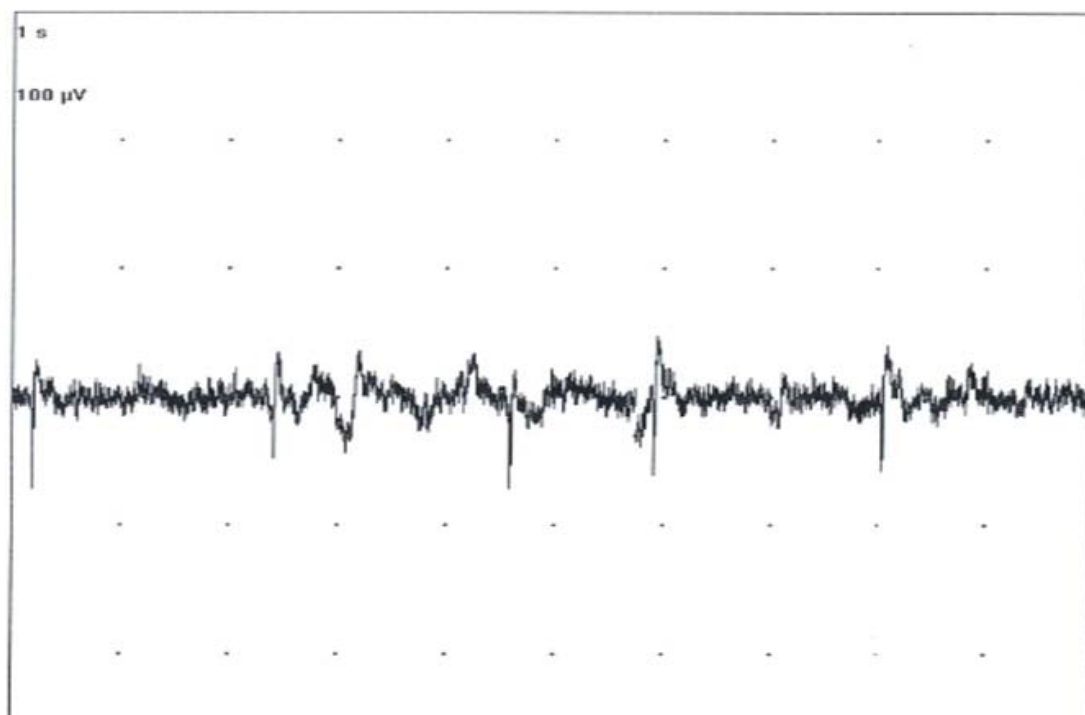


Figure 11 : Etude de l'activité musculaire au muscle tibial antérieur droit au repos montre la présence d'activité spontanée à type de fibrillation.

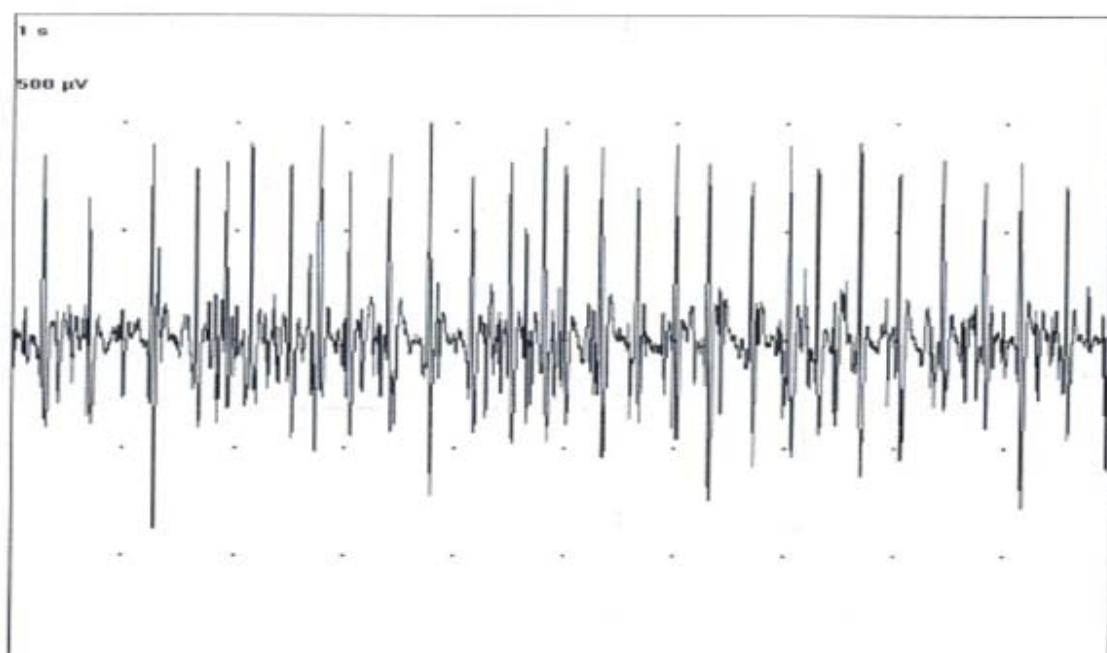


Figure 12 : Etude de l'activité musculaire au muscle tibial antérieur droit à l'effort montre un manque d'unité motrice, tracé accéléré pauvre.

2. Bilan radiologique :

L'IRM médullaire réalisée chez 93 patients (83,7%), a objectivé un méningiome chez 2 malades et une hernie compressive chez un patient, en dehors de quelques remaniements arthrosiques chez 10 malades n'expliquant pas le tableau clinique.

L'IRM encéphalique faites chez 34 patients (30,63%), était sans anomalies.



Figure 13 : IRM médullaire normale, coupe sagittale (a). Patiente âgée de 82 ans, ayant un méningiome thoracique antérieur, situé au niveau T2-T3 (b) : IRM pondérée en T2, coupes sagittale et coronale : la tumeur émet un signal d'intensité intermédiaire (A). IRM pondérée en T1, coupe axiale : amélioration marquée du signal après administration de gadolinium par voie intraveineuse (B).

3. Bilan biologique :

L'étude du liquide céphalorachidien a objectivé une hyperprotéinorachie chez un patient ayant une sérologie syphilitique positive, la cellularité était normale chez tous les malades.

Les anticorps antinucléaires étaient positives (1/640 de type moucheté de spécificité anti-SSA et anti-SSB) chez une patiente ayant une SLA à début brachial révélant un syndrome de

Gougerot-Sjögren avec une sialadénite lymphocytaire stade 3 de Chisholm à la biopsie des glandes salivaires.

Le reste du bilan (numération formule sanguine, bilan hépatique, fonction rénale) était normal. Les sérologies de l'hépatite C, syphilitique et du VIH étaient négatives. L'étude génétique n'a pas été faite dans cette série.

IV. Formes étiologique :

Dans cette étude, 96,4% des patients (107 cas) présentaient une SLA dégénérative, tandis que la maladie était d'origine secondaire chez 3,60 % des malades (4 cas).

Tableau XIII : Formes étiologique de la SLA dans cette étude

Forme étiologique	Nombres de cas
SLA dégénérative	107
SLA associée à un méningiome	2
SLA syphilitique	1
SLA associée à un syndrome de Gougerot-Sjögren	1

V. Traitement :

1. Prise en charge globale :

Dans cette série, la prise en charge globale a compris la vitaminothérapie et la kinésithérapie chez tous les patients. L'orthophonie était indiquée chez les patients ayant des troubles de la parole (15,3%).

La gastrotomie per endoscopique a été réalisée chez les patients ayant des troubles de la déglutition (11,7%). La ventilation non invasive était indiquée chez 12 patients ayant des troubles respiratoires (7,20%) alors que 2 patients ont bénéficiés d'une trachéotomie (1,8%).

Tableau XIV : La prise en charge globale des patients de cette étude

Traitement	Nombre de cas	Pourcentage
Vitaminothérapie	111	100%
Kinésithérapie	111	100%
Orthophonie	17	15,3%
Gastrotomie	13	11,7%
Ventilation non Invasive	8	7,20%
Trachéotomie	2	1,8%



Figure 14 : Patient (A) âgé de 55 ans, suivi au service de neurologie depuis 6ans pour une SLA révélée par des fasciculations au niveau du membre supérieur gauche, suivie d’une impotence fonctionnelle du membre inférieur gauche et compliquée il y’a 2ans de troubles respiratoires ayant motivé le recours a une ventilation non invasive utilisant un masque buconasal.



Figure 15 : Ventilation non invasif

(Photo prise au service de neurologie au CHU Mohamed VI de Marrakech)

2. Traitement étiologique :

Le Riluzole a été prescrit chez tous les patients, utilisé seulement chez 20,7% des cas (23 cas), le coenzyme Q10 chez 51,4% (57 cas).

Un seul patient a bénéficié d'une greffe de cellules souches dans un centre spécialisé dans la prise en charge de la SLA en Allemagne.

VI. Evolution :

L'évolution a été marquée par la progression plus au moins rapide de la symptomatologie avec décès chez 54 patients (48,64% des cas), aggravation des troubles chez 40 malades (soit 36,03% des cas), tandis que 17 patients (15,31% des cas) étaient perdus de vue.

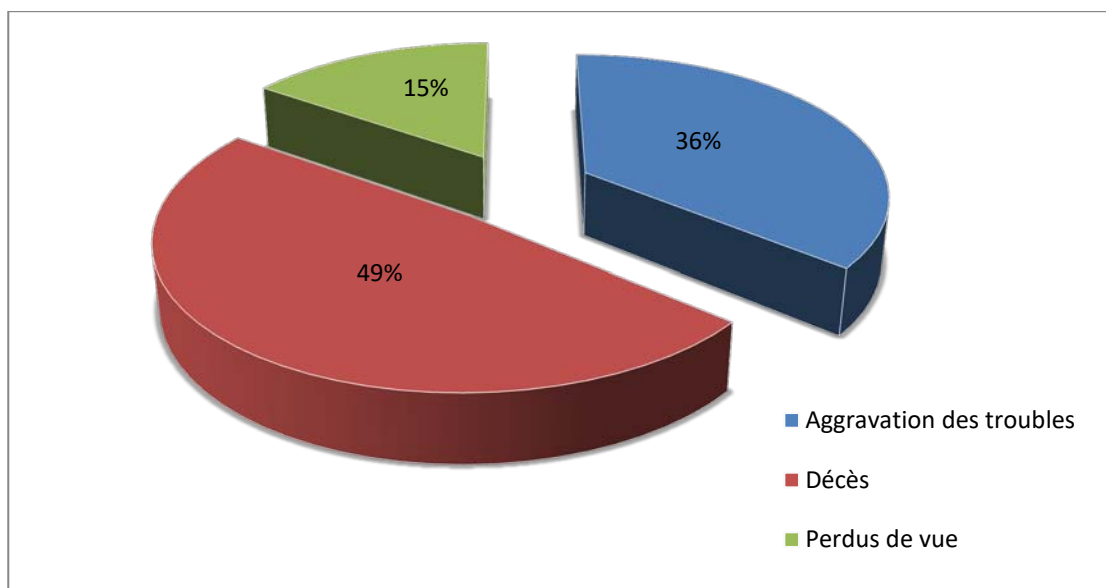


Figure16 : Evolution des patients ayant une SLA dans cette étude

Le délai moyen de mortalité dans cette série était estimé à 3 ans après le début des symptômes.

Parmi les patients ayant bénéficié d'une gastrotomie, 7 malades sont décédés après un délai moyen de 3 ans. Cinq patients ayant bénéficié d'une ventilation non invasive sont décédés après un délai moyen de 5 ans. 2 patients qui ont eu recours à la trachéotomie sont décédés après un délai moyen de 4 ans. Un seul patient a bénéficié d'une greffe de cellules souches dans un centre spécialisé dans la prise en charge de la SLA en Allemagne, est décédé 5 ans après le début des symptômes et 1 an après la greffe.

Tableau XV: Mortalité des patients ayant une SLA dans cette étude

Prise en charge	Nombre de cas	Nombre de décès	Délai
Gastrotomie	13	7	3 ans
VNI	8	5	5 ans
Trachéotomie	2	2	4 ans
Greffe de cellules souches	1	1	5 ans



DISCUSSION

I. Physiopathologie:

La sclérose latérale amyotrophique a été décrite pour la première fois en 1869 chez une patiente par le neurologue français Jean Martin CHARCOT. Ses travaux sur la SLA ont été publiés en 1874.

Guillaume Duchenne de Boulogne, le maître de Charcot, avait étudié la SLA en 1850, et pensait à l'époque qu'elle était d'origine musculaire pure.

Les travaux conjoints de J.M. Charcot et G. Duchenne ont mis au point l'atrophie musculaire associée à la forme bulbaire de la sclérose latérale amyotrophique [8].

Dans les années 1950, il a été observé que le L-Glutamate, qui est le principal acide aminé exciteur du système nerveux central des mammifères, peut exercer des effets toxiques sur le système nerveux et peut provoquer la mort des cellules neuronales sous certaines conditions. Cette relation entre la fonction physiologique du Glutamate comme acide aminé exciteur et son effet pathologique, désignée par le terme "excitotoxicité" est introduite dans les années 1970 par Olney et al. [9].

Au début des années 1990, pratiquement la même année, deux faits marquants ont permis de briser le mur du silence et de progresser autant dans la prise en charge que dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques de la SLA : l'isolement du premier gène responsable du tableau de SLA et la découverte du premier et seul traitement ayant un impact sur certains des mécanismes de la dégénérescence des neurones moteurs.

Parmi les mécanismes de la neurodégénérescence identifiés, les plus probablement responsables sont l'agrégation protéique, l'inflammation, le stress oxydant, ainsi que l'hyperexcitabilité par excès de glutamate (**figure 17**) [10].

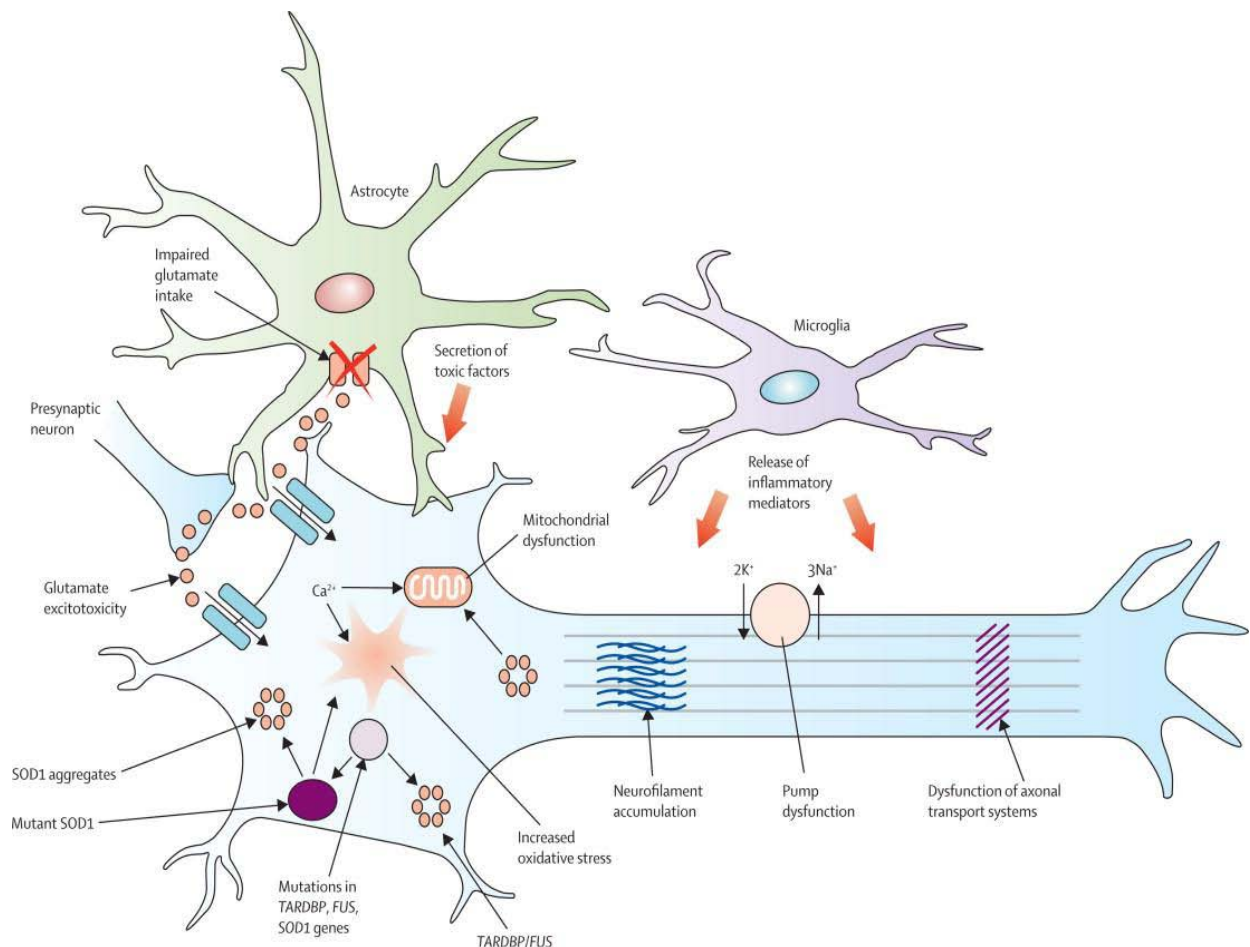


Figure 17 : Mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la SLA

Des voies pathogéniques multiples ont été impliquées et agissent très probablement de façon non exclusive.

1. Anomalie de l'homéostasie protéique :

La SLA partage avec un nombre de maladies neurodégénératives la présence d'agrégats protéiques qui forment des inclusions dans les motoneurones. Un constituant majeur de ces agrégats est la protéine TAR-DNA binding protein (TDP-43), qui est par ailleurs mutée dans certaines formes familiales de SLA. Elle s'accumule dans les neurones et les cellules non neuronales dans les formes sporadiques et les formes familiales, à l'exception de celles liées au gène de la superoxyde dismutase (SOD1) [11]. D'autres protéines composent ces agrégats :

cystatine C et transferrine dans les corps de Bunina, SOD1 ou encore de la protéine fused in sarcoma/translated in liposarcoma (FUS-TLS). Ces agrégats seraient secondaires à une altération des voies de dégradation protéique par le protéasome ou des mécanismes d'autophagie.

2. Anomalie du métabolisme des acides Ribonucléiques :

Les anomalies du métabolisme des acides ribonucléiques seraient impliquées également du fait que des protéines mutées, notamment TDP-43 et FUS, jouent un rôle dans l'épissage, le transport et la translation des acides ribonucléiques (ARN). L'existence dans les mutations du gène C9ORF72 d'accumulations focales d'ARN au sein des noyaux conduirait à une séquestration des facteurs de transcription perturbant la viabilité cellulaire [10].

3. Anomalies des neurotransmetteurs et des afférences motoneuronales :

L'excitotoxicité a fait l'objet de recherches importantes, même si ce mécanisme est considéré comme tardif dans la cascade neurodégénérative. Les arguments principaux sont l'augmentation du taux de glutamate dans le liquide cébrospinal (LCS) [12] et l'effet du riluzole [13]. La mort neuronale serait liée à une entrée de calcium dans la cellule associée à un défaut relatif de systèmes de tampons calciques. Les perturbations des afférences motoneuronales et des neurotransmetteurs font l'objet d'une attention plus récente [14]. De multiples afférences centrales et périphériques se projettent sur les motoneurones, directement ou par l'intermédiaire d'interneurones, ce qui conditionne leur état d'excitabilité, leur fonctionnement et leur survie. Des anomalies des voies corticales inhibitrices dépendantes de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ont été démontrées en tomographie à émission de positons (TEP) [15] ou spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) [16]. Des anomalies des systèmes médullaires inhibiteurs glycinergiques pourraient contribuer à augmenter l'excitabilité des motoneurones [17]. Une altération des afférences provenant des fuseaux neuromusculaires contribuant à aggraver l'excitabilité est suggérée par les modèles animaux [18] et chez l'homme [19,20].

4. Rôles des cellules non neuronales et de l'inflammation :

Les modèles animaux ont montré que la dégénérescence motoneuronale n'était pas un processus cellulaire autonome [21] mais dépendait aussi des astrocytes, de la microglie, des oligodendrocytes et des cellules de Schwann. Il est important de mentionner que la réaction inflammatoire dépendante des cellules microgliales peut être toxique mais également neuroprotective [22]. Par ailleurs, de nombreux travaux ont contribué à souligner le rôle possible de la jonction neuromusculaire et du muscle dans la physiopathologie de la dégénérescence motoneuronale [23].

5. Mécanismes de propagation :

L'étude de mécanismes de propagations des lésions neurodégénératives qui sous-tendent l'aggravation et l'extension des signes cliniques [24] s'inscrit dans le mécanisme de propagation de type prion (« prion like ») étendu à des maladies comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer [25]. Dans la SLA, ces mécanismes expliqueraient la propagation intercellulaire ou par les réseaux neuroanatomiques ou par le passage transsynaptique de protéines mutées, voire par la diffusion de facteurs toxiques par le LCS ou le sang [24].

6. Autres mécanismes :

D'autres mécanismes ont été impliqués dans la dégénérescence des motoneurones comme le stress oxydant, les perturbations du transport axonal, le stress du réticulum endoplasmique, ou les anomalies mitochondriales [26].

Cependant, il n'est toujours pas possible d'affirmer si ces anomalies sont la cause ou la conséquence de la dégénérescence cellulaire.

II. Données épidémiologiques :

La SLA survient classiquement en moyenne vers 63 ans dans les formes sporadiques mais les formes tardives ou précoces sont plus fréquentes et 7,7 % des cas débutent avant l'âge de 45 ans [27]. Le risque estimé de développer une SLA est estimé à 1/300 lorsque l'espérance de vie atteint 85 ans.

1. Incidence :

Dans le monde à ce jour, l'incidence de la SLA est évaluée selon les études entre 0,4 et 2,6 Pour 100 000 personnes-années ou encore 1-3 cas pour 100 000 personnes [28,29]. Elle apparaît relativement stable dans les populations caucasiennes d'Europe et d'Amérique du Nord où elle est comprise entre 1,5 et 2,5/100 000 personnes-années [30,31]. Le consortium EURALS, sur la base des registres Italiens, Irlandais, et Anglais, a rapporté une incidence de 2,16 pour 100 000 personnes-années [32].

En Allemagne, dans une étude en population générale récente utilisant une source d'indentification multiple, l'incidence brute de la SLA a été estimée à 2,6/100 000 PA [33].

Les études épidémiologiques réalisées en dehors de ces zones font habituellement état d'une incidence inférieure à 1 cas pour 100 000 personnes-années [34].

Il est, cependant, difficile de tirer des conclusions compte tenu de l'hétérogénéité méthodologique observée entre les études réalisées dans ces populations.

En outre, les faibles taux d'incidence observés pourraient être le reflet d'un accès aux soins moins fréquent dans ces populations.

Dans cette série, La moyenne annuelle des nouveaux cas de SLA était de 8 cas/an.

Tableau XVI : Incidence de la SLA dans différents pays

Auteurs	Années	Pays	Période	Nombre de patients	Incidence (pour 100 000 habitants/an)
O'Toole [35]	2007	Irlande	1995-1997	465	2,0 (1,9-2,2) Stable sur 10 ans
Beghi [36]	2007	Italie	1998-2002	517	2,1 (1,2-3,2)
Forbes [37]	2007	Ecosse	1989-1998	1226	2,38 (2,25-2,52) Stable sur 10 ans
Logroscino [38]	2005	Italie	1998-1999	130	1,6 (1,3-1,9)
Sorenson [39]	2002	USA	1925-1998	77	1,7 Stable sur la période étudiée
Abhinav [40]	2007	Angleterre	2002-2006	138	1,10 (0,8-1,4)
Vazquez [41]	2008	Uruguay	2002-2003	89	1,37 1,42 (1,13-1,72) par méthode de capture recapture

2. Prévalence :

Du fait de l'absence de guérison dans cette pathologie, la prévalence de la SLA est conditionnée par l'incidence de la maladie et la durée de survie des patients. Celle-ci varie beaucoup selon les études.

La prévalence est en générale proche de 2,5 à 3 fois l'incidence de la maladie. Elle varie en général entre 0,7 et 9,9 pour 100 000 personnes avec un pic pour la tranche d'âge 60-75 ans [6,7].

Pour l'Europe, la prévalence est comprise entre 3,3 et 7,9 pour 100 000 personnes [42,43].

Tableau XVII : Les données de prévalence pour les autres zones géographiques

Auteurs	Années	Période	Pays	Prévalence (/100 000)
*Mehta [44]	2014	2010–2011	USA	3,9
Ching–Piao Tsai [45]	2013	2008	Taiwan	2.07
Dietrich–Neto [46]	2000	1998	Brésil	5,2
Doi [47]	2014	2009	Japon	9.9
Ching–Piao Tsai [45]	2013	1999	Taiwan	0.82
Guidetti [48]	1996	1980–1992	Italie	5,40
Hubert et Henn [48]	1995	1981–1990	Suisse	3,88
Preux [48]	1992	1992	France	3,50
Ching–Piao Tsai [45]	2013	2007	Taiwan	1.97
Hojer–Petersen [48]	1995	1980	Danemark	3,40
Tysnes [48]	1991	1978–1988	Norvège	3,67

Au Maroc, peu d'études réalisées. Une seule menée par le service de Neurogénétique à l'hôpital des spécialités de Rabat, rapportant 60 cas de SLA [49].

Dans notre étude, la fréquence de la SLA est fondée sur une approche hospitalière, et était de 1,32 % de la totalité des malades hospitalisés au service de neurologie du CHU de Marrakech.

Ces résultats restent préliminaires et nécessitent une étude multicentrique afin d'avoir des données plus significatives et mettre en évidence les caractéristiques environnementales de la SLA au Maroc.

3. Age :

L'âge de début de la maladie est en moyenne de 55 ans [50]. Il diffère sensiblement selon le type de SLA et le sexe (il est plus élevé dans les formes à début bulbaire et est plus précoce chez les femmes) [50]. L'âge de début dans notre étude était relativement jeune par rapport aux données de la littérature (47,5 ans), ceci est probablement dû à la fréquence de la SLA à début précoce dans notre contexte.

Dans la majorité des études menée en population, on observe un pic d'incidence dans la tranche d'âge de 65 à 75 ans à la fois pour les hommes et les femmes, Pour Marin et al, ce pic est

retrouvé dans une tranche d'âge plus âgée qui varie de 75 à 85 ans [51]. Ce pic est retrouvé pour une tranche d'âge plus jeune (55-60 ans) dans les études issues de centres spécialisés [52;53].

Cette différence pourrait être le reflet d'un biais de sélection, les sujets atteints plus jeunes pouvant être adressés plus facilement à un centre spécialisé contrairement aux personnes plus âgées pour lesquels des difficultés d'accès aux soins ont été identifiées.

Au-delà de 75 ans, on observe un déclin rapide de l'incidence. Ceci peut être lié à un sous diagnostic chez des sujets âgés présentant des comorbidités, à un accès plus difficile aux services spécialisés, ou à l'existence de formes d'évolution plus rapide conduisant au décès avant que le diagnostic ne soit certain.

Une autre hypothèse serait qu'il est possible que les sujets qui survivent au-delà de 80 ans seraient protégés contre les dommages des neurones moteurs, soit parce qu'ils sont génétiquement insensible à l'influence causale putative ou encore que l'exposition aurait eu lieu après un âge critique [54].

4. Sexe ratio :

Dans cette série la prédominance masculine était nette avec un sex-ratio de 2,4, ceci pourrait résulter d'un facteur hormonal ou de l'effet cumulatif d'autres facteurs tels les traumatismes, l'activité physique ou l'exposition professionnelle.

Dans la littérature, La SLA a habituellement une légère prédominance masculine avec un sex-ratio qui varie entre 1,5 et 2 [1]. L'incidence des hommes et des femmes serait sensiblement la même dans la SLA familiale [54]. Cependant, les études plus récentes rapportent une convergence progressive vers un sex ratio de 1 / 1 [55,56,57].

Une des explications avancées pour expliquer la large prédominance masculine dans les études plus anciennes est une sous identification précédente des cas de SLA féminins. De nos jours, du fait d'une modification des habitudes de vie et des conditions professionnelles, une augmentation d'exposition aux facteurs de risque ou comportements à risque chez les femmes pourrait avoir modifié l'incidence chez les femmes et donc le sexe ratio.

Tableau XVIII : Sexe ratio des malades SLA dans la littérature [45]

Pays	Période	Sexe ratio (homme/femme)
Taiwan	2000-2005	1.51
Hong Kong	1997-2002	1.72
Taiwan	2006-2008	1.67
France	1997-2007	1.25
Italie	1998-1999	1.60
Norvège	1988-2007	1.25
Uruguay	2002-2003	2.0
Cette série	2004-2016	2,4

5. Facteurs de risque :

Plusieurs facteurs de risque ont été rapportés dans la littérature (tableau XIX). Les seuls confirmés à ce jour sont l'âge et le sexe. Le rôle délétère des efforts physiques intenses et prolongés (professions agricoles, sportifs de haut niveau) souvent évoqué n'a pas été confirmé par une étude cas-contrôle récente. Un nombre anormal de cas de SLA a été observé parmi les footballeurs professionnels italiens, avec un risque dix fois supérieur aux valeurs attendues. Dans cette étude, l'activité physique intense a été notée chez 14 patients, (un footballeur et 13 agriculteurs). Les causes ne sont pas claires, et interviendrait la consommation de suppléments diététiques [2016] ainsi que l'exposition aux herbicides des pelouses.

Plusieurs hypothèses physiologiques ont été proposées pour expliquer cette association :

1. un dysfonctionnement mitochondrial [58]
2. une amplification de l'excitotoxicité glutamatergique [59,60]
3. une production accrue de radicaux libres [61]

Plusieurs études ont montré, parmi des vétérans de la guerre du Golf âgés de moins de 45 ans, une prévalence augmentée des cas de SLA, le risque étant doublé chez les vétérans envoyés au front. Cette augmentation serait liée à l'exposition à des agents chimiques, des vaccinations multiples ou l'activité physique.

Des études ont suggéré une relation entre la SLA et les traumatismes électriques, mais les cas restent anecdotiques et les données sur l'impact de ces traumatismes dans la survenue de la SLA restent contradictoires. Dans cette série, l'antécédent d'exposition électrique n'a été rapporté que chez 2 de des malades.

Plusieurs études ont indiqué que le tabac augmenterait le risque de SLA d'un facteur de 1,5 ou 2. Dans cette série 31,53% des malades était des fumeurs (35 cas), parmi eux 24,32% (27 cas) sevrés et 7,21% (8 cas) de tabagiques chroniques. On a noté une seule femme tabagique alors que la majorité (34 cas) était des hommes.

Nelson et al, ont analysé la consommation de tabac comme facteur de risque de SLA et ont retrouvé que le risque de développer la maladie était multiplié par 3,5 avec un effet dose corrélé au nombre de cigarettes ($p = 0,001$) et à la durée de l'intoxication ($p = 0,001$) [62], mais ces résultats reste discutés.

La recherche d'un lien entre la survenue de la SLA et les métaux lourds reste elle aussi discutée. La plupart des études sont des cas isolés rapportés, des études rétrospectives, et des études cas témoins en milieu hospitalier avec une exposition auto-déclarée; très peu d'entre eux ont estimé la durée d'exposition [63]. Dans cette étude 44 patients soit 39,63% ont rapporté une exposition aux métaux lourds, à citer le Cadmium chez 35 patients, le cuivre chez 2 malades, l'aluminium et le fer cher 4 cas et le plomb chez 3 malades. La totalité des patients exposés était des hommes à l'exception d'un seul cas d'une femme qui était une fumeuse.

L'exposition aux pesticides a été suggérée par un risque accru de SLA chez les agriculteurs. Une exposition prolongée aux pesticides doublerait le risque de développer une SLA mais cela reste discuté. Dans cette étude, 13 de nos malades (11,71% des cas) étaient des agriculteurs hommes et avaient été exposés aux herbicides pour des durées significatives, ces résultats concordent avec les données de la littérature.

Parmi toutes les voies explorées, l'implication de facteurs génétiques a fait l'objet de très nombreux travaux, notamment au cours de ces vingt dernières années depuis la description de mutations du gène de la superoxide dismutase 1 (SOD1) (Tableau XX) [64].

Les modes de transmission de la SLA varient en fonction de la mutation, mais il y a souvent une forme mendélienne et une pénétrance forte dans la SLA familiale. Les deux contributeurs génétiques majeurs à la SLA connus à ce jour sont le gène C9ORF72 et le gène SOD1, mais il existe d'autres gènes associés à la survenue de la SLA.

D'autres facteurs de risque toxiques ont également été avancés dans la SLA, comme l'utilisation de produits dérivés du pétrole ou la soudure, mais aucun de ces facteurs n'a été durablement retenu.

Tableau XIX : Principaux potentiels facteurs de risques pour la SLA

Facteurs de risque environnementaux
1. β-methylaminoalanine (BMAA) 2. Métaux lourds Plomb Fe, Cuivre, mercure Sélénium, Aluminium Cadmium 3. Pesticides/herbicides 4. Exposition électrique 5. Exposition aux solvants 6. Infection virale
Modes de vie
1. Activité physique / sport 2. Traumatismes physiques 3. Tabagisme 4. Service militaire 5. Habitudes alimentaires
Facteurs de risque génétiques

Tableau XX : Classification des SLA familiales [64]

Nom	Gène	Locus	Transmission	Phénotype associés
ALS1	SOD1	21q22.1	AD, AR (rare)	SLA
ALS2	Alsine	2q33	AR	SLA juvénile
ALS3		18q21	AD	SLA
ALS4	Senataxine	9q34	AD	SLA juvénile, AOA2, NMHd, CMT4
ALS5	Spatacsine	15q15.1-q21.1	AR	SLA juvénile ; SPG11
ALS6	FUS	16q12	AD	SLA, Tremblement essentiel
ALS7		20ptel	AD	SLA familiale
ALS8	VAPB	20q13	AD	SLA avec tremblements, SMA
ALS9	ANG	14q11.2	AD	SLA
ALS10	TARDBP	1p36	AD	SLA, DFT
ALS11	FIG4	6q21		SLA, CMT4 ?
ALS12	OPTN	10p13	AD	SLA, glaucome chronique à angle ouvert
ALS13	ATXN2	12p24	AD	SLA typique, SCA2
ALS14	VCP	9p13.3	AD	SLA, myosite à inclusions-Paget-DFT
ALS15/ALS X	UBQLN2	Xp11	Dominant-X	SLA
XALS		X	Dominante liée à l'X	SLA familiale
ALS16	SIGMAR	9p13.2		
ALS/FTD2	C9ORF72	9q21-q22	AD	SLA, SLA-DFT, DFT Parkinsonisme, DCB, PSP

ANG : Angiogénine ; ASI : Amyotrophie spinale infantile ; ATXN2 : Ataxine 2 ; DFT : Démence frontotemporale ; FUS : Fused in sarcoma ; Nmp : Neurone moteur périphérique ; OPTN : Optineurine PON Paraoxonase ; SLA : Sclérose latérale amyotrophique ; SMN : Survival of motor neuron ; SOD1 : Superoxyde dismutase 1 ; SQSTM1 : Sequestosome 1 ; TARDBP : Tar DNA-binding protein ; UBQLN2 : Ubiquiline 2 ; VAPB : Vesicle-associated membrane protein ; VCP : Valosin-containing protein ; VEGF : Vacular endothelial growth factor.

III. Données cliniques :

La SLA est caractérisée par l'association de signes cliniques d'atteinte du motoneuron central et périphérique (Tableau XXI) et par la progression des signes dans la même région ou dans une région différente, selon les critères diagnostiques dits « d'El Escorial » [65].

La maladie est caractérisée par son hétérogénéité phénotypique avec huit phénotypes de SLA reconnus dans la littérature (Tableau XXII) [66].

Tableau XXI: Principaux signes neurologiques classiques de la sclérose latérale amyotrophique [10].

	Signes périphériques	Signes centraux	Signes mixtes
Atteinte des membres	Déficit moteur Amyotrophie Fasciculations Crampes Diminution ou abolition des ROT	Déficit moteur Spasticité Exagération des reflexes ostéo-tendineux Signe de Babinski	
Atteinte de la sphère bulbaire	Atrophie linguale Fasciculation linguale	Exagération du réflexe massétérin Rire et pleurer spasmodiquement	Dysarthrie Troubles de déglutition
Signes classiquement absents	Troubles sensitifs Paralysie oculomotrice Troubles sphinctériens		

Tableau XXII : Caractéristiques principales des phénotypes de sclérose latérale amyotrophique (SLA) d'après un registre italien de 1332 patients SLA [66]

Phénotype	Nombre de cas dans la série italienne	Nombre de cas dans notre étude
Classique	404	43
Bulbaire	453	39
Flail arm	73	9
Pseudopolynévritique (Flail leg)	174	17
Prédominance centrale	120	3
Respiratoire	14	0
Forme périphérique pure	40	0
Forme centrale pure	54	0
Total	1332	111

1. Forme classique de SLA :

C'est la forme à début brachial, décrite initialement par Charcot. Elle débute en moyenne à 63 ans. Elle se caractérise par un déficit moteur amyotrophiant progressif, souvent asymétrique, touchant les membres supérieurs, associé à un syndrome pyramidal sans atrophie aux membres inférieurs. Il existe un syndrome pyramidal mais qui ne va pas au-devant des signes cliniques. Plus ou moins tardivement survient une atteinte bulbaire à la fois centrale et périphérique, l'atteinte centrale se traduisant, entre autres, par l'apparition d'une labilité émotionnelle et parfois un syndrome pseudobulbaire. La médiane de survie est de 2,6 ans avec 13 % de survivants à dix ans [10].

C'est la forme la plus fréquente dans la littérature [67], ce qui concorde avec les résultats de cette série où 38,70% des patients présentaient un début brachial.

Il s'agit dans 2/3 des cas d'une atteinte unilatérale distale de la main avec un déficit moteur se traduisant par une faiblesse de la pince pouce-index, une maladresse gestuelle, une diminution de l'opposition du pouce aboutissant à une main plate.

L'examen retrouve une diminution de la force prédominant sur la pince puis plus globale à la main. L'atteinte des interosseux et le respect des extenseurs aboutissent à une griffe. L'amyotrophie est parfois constatée par le patient et motive la consultation. Elle est plus marquée que le déficit lui-même. Elle concerne aussi bien les muscles de l'éminence thénar et hypothénar que les interosseux.

La conservation des réflexes dans les territoires cliniquement déficitaires et/ou amyotrophiques est particulièrement évocatrice de l'association à une atteinte du MNC. Les fasciculations sont précoces parfois ressenties par le patient. Elles sont évocatrices si elles débordent le territoire déficitaire et sont retrouvées dans les autres régions (thorax, langue). L'examen de la sensibilité est normal à tous les modes [68].

2. Forme bulbaire :

Les signes bulbaires inaugurent la maladie dans 30% des cas [69], ces données semblent proches des résultats de cette étude (35,13% des cas). Elle est plus fréquente, comme mode de révélation, chez la femme âgée. Elle réalise le tableau de paralysie labio-glosso-pharyngolaryngée [70].

Les troubles de phonation et d'élocution se traduisent par une dysarthrie maximale en fin de phrase avec, au début, une voix mal articulée qui devient nasonnée puis incompréhensible. Les troubles de déglutition prédominent pour les liquides. Les troubles de la respiration, exceptionnellement inauguraux, peuvent comporter des accès de suffocation.

À l'examen, la langue est le siège de fasciculations visibles au repos, puis d'une atrophie des bords latéraux. Progressivement la mobilité de la langue et du voile diminue. Les fasciculations peuvent être visibles sur la houppe du menton. Le réflexe du voile reste longtemps présent.

En cas d'atteinte pseudobulbaire, les réflexes naso-palpébral et massétéral sont vifs et peuvent s'associer à un rire et pleurer spasmodique.

L'association d'une atteinte bulbaire et d'une atteinte pseudobulbaire est très évocatrice d'une SLA [68].

3. Forme pseudopolynévritique (Flail leg) :

Dans cette étude, cette forme concernait 15, 31% des cas de SLA. Elle est caractérisée par une atteinte distale périphérique des membres inférieurs de début souvent unilatérale touchant d'abord la loge antéro-externe de jambe puis secondairement la loge postérieure. Des entorses répétées sont parfois révélatrices et l'origine neurologique peut ne pas être authentifiée initialement. L'atteinte du membre controlatéral survient après un délai variable, de plusieurs semaines ou mois, alors que le déficit progresse au membre primitivement touché. L'examen retrouve une amyotrophie distale des membres inférieurs et une abolition des réflexes achilléens, pouvant s'associer à des signes discrets d'atteinte du motoneurone central comme

une exagération inconstante des réflexes rotuliens ou encore un signe de Babinski, mais sans hypertonie. L'évolution est classiquement lente, mais les études récentes montrent une médiane de survie de trois ans et un taux de survie à dix ans de 13 %, ce qui est comparable à celui des formes classiques de SLA [69].

4. Diplégie brachiale atrophiante (Flair arm) :

Dans cette étude, cette forme a été retrouvée chez 8,10% des cas de SLA. Elle se caractérise par un déficit moteur initial, pouvant durer plus de 20 mois, essentiellement périphérique et prédominant à la racine des membres supérieurs. Il s'y associe tardivement des signes centraux modérés. L'âge moyen de début est de 63 ans avec une prédominance masculine (ratio : 4/1) et une évolution lente, la médiane de survie étant de quatre ans et le taux de survie à dix ans de 17 % [10].

5. Forme à prédominance centrale:

Les signes pyramidaux y sont prédominants avec un déficit modéré et une hypertonie marquée prédominant aux membres inférieurs responsable de troubles de la marche et des troubles de la posture et de l'équilibre entraînant des chutes brutales en rétropulsion [71]. Dans cette étude, 3 patients ayant cette forme présentaient une paraparésie spastique. Ces formes présentent en moyenne une évolution plus lente que les formes classiques, avec une médiane de survie de 6,3 ans avec 31,9 % de survivants à dix ans.

6. Forme respiratoire :

Cette atteinte est un mode de début rare de la SLA. L'âge moyen de début est de 62 ans avec une nette prédominance masculine (sex-ratio : 6/1). L'atteinte respiratoire peut être révélée par des signes chroniques d'hypoventilation alvéolaire ou par un tableau de décompensation

respiratoire aiguë nécessitant la mise en route rapide d'une ventilation artificielle. Les symptômes et les signes de cette atteinte respiratoire dans la SLA se manifestent par une dyspnée de repos ou d'effort, orthopnée, réveils nocturnes et céphalées matinales. L'examen neurologique montre habituellement d'autres signes d'atteinte du motoneurone [10], mais il peut parfois être normal. Le pronostic est particulièrement péjoratif avec une médiane de survie de 1,5 an et aucun survivant à dix ans [71]. Aucun cas présentant cette forme n'a été noté dans cette étude.

7. Forme périphérique pure ou atrophie musculaire progressive:

Elles sont caractérisées par une atteinte clinique diffuse et exclusive du motoneurone périphérique pendant toute la durée de l'évolution. Ces formes sont maintenant considérées comme faisant partie du spectre de la SLA, car les études post mortem montrent une dégénérescence du faisceau corticospinal dans la majorité des cas ainsi qu'une atteinte du motoneurone central et des inclusions TDP-43 similaires à celles observées dans la SLA dans 85 % des cas [72]. L'évolution est lente avec une médiane de survie de 7,3 ans. Dans cette étude, on n'a noté aucun cas, ceci est expliqué par leur classification dans les cas d'amyotrophie spinale progressive dans notre département.

8. Forme centrale pure :

Correspondent à la sclérose latérale primitive [73]. Celle-ci comporte un syndrome tétrapyramidal et pseudobulbaire. Elle est d'évolution très progressive supérieure à 3 ans. Le plus souvent l'atteinte du NMP se dévoile lentement, parfois sur les seules données électromyographiques. Ces formes ont le meilleur pronostic évolutif avec une médiane de survie de 13 ans et 71 % de survivants à dix ans [10]. Dans cette étude, on n'a noté aucun cas de sclérose latéral primitif.

9. Forme avec des troubles cognitifs :

Longtemps considérée comme rare, l'atteinte cognitive est en faite fréquente dans la SLA (Tableau XXIII).

Les troubles sont dominés par une altération des fonctions exécutives, par atteinte frontale, qui se traduit par une diminution de la fluence verbale, une apathie et des troubles de la cognition sociale. Lorsqu'elle est recherchée de façon systématique, cette atteinte cognitive peut toucher jusqu'à la moitié des patients. Environ 5 % des patients développent un véritable tableau de démence frontotemporale (DFT) associant des troubles du comportement à une atteinte des fonctions exécutives et du langage. Cette association SLA-DFT est mieux connue et l'on sait qu'une SLA peut survenir dans le cours évolutif d'une DFT [10].

Il faut dépister ces troubles cognitifs car ils ont un impact important sur la relation des patients avec leurs aidants et les soignants et peuvent interférer avec les directives anticipées concernant notamment les suppléances vitales.

Dans cette étude, on n'a noté aucun cas de SLA associé à des troubles cognitifs.

Tableau XXIII : Classification des troubles cognitifs et du comportement dans la sclérose latérale amyotrophique [10]

SLA	Atteinte motrice pure définie par les critères d'El Escorial révisés et dépourvus de signes en faveur d'une atteinte frontotemporale
SLA avec troubles cognitifs	Troubles cognitifs avec des anomalies à au moins deux tests neuropsychologiques évaluant les fonctions exécutives mais insuffisantes pour remplir les critères de DFT de Neary ou Hodges
SLA avec troubles du comportement	Troubles du comportement évalués à l'aide d'échelles spécifiques, avec au moins deux des critères de Neary
SLA-DFT	
SLA-DFT (variante frontale)	Patient SLA remplissant les critères de Neary ou de Hodges pour la variante frontale de la DFT
SLA-APP	Patient SLA remplissant les critères de Neary pour l'APP
SLA-DS	Patient SLA remplissant les critères de Neary pour la DS
DFT et maladie du motoneurone	Diagnostic neuropathologique de DLFT avec des signes de dégénérescence des neurones moteurs mais insuffisants pour poser le diagnostic neuropathologique de SLA
SLA et autres démences	Patient SLA en association avec une maladie d'Alzheimer Patient SLA en association avec une démence vasculaire Patient SLA en association avec une démence mixte
Complexe SLA/Parkinson/démence dans les îles du Pacifique ouest	SLA concomitante d'une démence et/ou d'un syndrome parkinsonien apparaissant dans des zones hyperendémiques du Pacifique ouest

APP : aphasie primaire progressive ; DFT : démence frontotemporale ; DLFT : dégénérescence lobaire frontotemporale DS : démence sémantique.

10. Forme dite « SLA-Plus » :

Des « signes négatifs » (sensitifs, neuro-végétatifs autonomes, oculomoteurs, extrapyramidaux, cérébelleux) peuvent coexister avec un tableau classique de SLA : ce sont les formes dites « SLA-Plus » dont fait partie la SLA avec démence fronto-temporale (DFT) [74,75]. Peu fréquentes (13,6% des formes de SLA), les formes SLA-Plus sont associées à un plus faible taux de survie et à la présence d'une mutation pathogène [76].

10.1 Troubles sensitifs :

Des troubles de la sensibilité subjective, comme des paresthésies ou des douleurs, peuvent être observés au cours de la SLA [77]. Il n'existe toutefois pas de données précises permettant d'établir leur fréquence.

Dans cette étude on n'a noté aucun cas de troubles sensitifs.

10.2 Troubles sphinctériens :

Des troubles urinaires discrets, à type d'impériosités mictionnelles ou de dysurie, peuvent se rencontrer mais une incontinence est rarement observée [77]. Dans cette étude, un seul cas d'impériosité mictionnelle a été noté.

Les troubles sphinctériens semblent plus fréquemment rencontrés au cours des SLA familiales liées à une mutation du gène codant pour la SOD1 [78].

L'incontinence fécale est considérée comme très rare, bien qu'il n'y ait pas d'études systématiques concernant ce symptôme [77].

10.3 Signes extrapyramidaux et cérébelleux :

La présence de signes parkinsoniens a été rapportée chez des patients présentant par ailleurs un tableau typique de SLA [77,79]. Les signes observés peuvent être une bradykinésie, un tremblement ou une hypertonie extrapyramidale. La survenue de troubles posturaux avec rétropulsion pourrait être parfois une manifestation précoce de la SLA [80]. Il existe de rares observations de signes cérébelleux associés à un tableau de SLA typique [81].

10.4 Troubles oculomoteurs :

Plusieurs études ont montré qu'il pouvait exister des anomalies infracliniques de la motricité oculaire au cours de la SLA [82,83]. Il s'agit de troubles d'origine supranucléaire, avec notamment un ralentissement des saccades et des mouvements de poursuite.

10.5 Dysautonomie :

Un syndrome algoneurodystrophique, pouvant être précoce dans l'évolution de la maladie, a rarement été rapporté chez des patients souffrant de SLA [84].

10.6 Complications cutanées de décubitus :

Les complications cutanées liées au décubitus sont rarement observées au cours de la SLA, même à des stades tardifs [77;85].

IV. Critères diagnostic clinique :

Le diagnostic de SLA est donc évoqué lorsqu'il existe cliniquement une atteinte évolutive du NMC et du NMP après exclusion par les explorations paracliniques des autres affections pouvant mimer classiquement une atteinte motrice pure.

Il est ainsi difficile d'affirmer à un stade précoce devant un déficit moteur focal le diagnostic de SLA sans réserve.

Cette difficulté diagnostique a conduit à l'organisation de trois conférences de consensus qui se sont tenues depuis 1990 à l'El Escorial puis à l'Airlie House et dernièrement à Awaji.

Le groupe de recherche sur les maladies du MN de la Fédération Mondiale de Neurologie (World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases) a défini des critères diagnostiques précis pour la SLA en 1994 : "El Escorial" diagnostic criteria (EEC) [86].

L'objectif de ces travaux étaient de proposer aux cliniciens un outil internationalement reconnu pour les études cliniques et essais thérapeutiques, afin d'aider au diagnostic et à la classification des patients.

Les critères d'El Escorial sont cliniques et répertorient quatre territoires moteurs (bulbaire, cervicale, thoracique, lombaire) dans lesquels on recherche un déficit moteur (Tableau XXIV).

Ils permettent de classer les patients en fonction du niveau de certitude diagnostique : certaine, probable, possible, suspecte [86].

Tableau XXIV : Critères de l'El Escorial [86] :

SLA certaine	Atteinte du NMC et du NMP dans au moins 3 régions anatomiques
SLA probable	Atteinte du NMC et du NMP dans au moins 2 régions anatomiques
SLA possible	Atteinte du NMC et du NMP dans au moins 1 seule région anatomique ou Atteinte du NMC dans 2 régions
SLA suspecte	Atteinte du NMP dans deux territoires uniquement

Sept ans plus tard, ces critères furent modifiés afin d'en améliorer la sensibilité. Ces critères révisés furent dénommés critères de l'El Escorial révisés ou critères de l'Airlie House (Tableau XXV). Selon cette classification, l'ENMG étayait une atteinte du NMP dans une région anatomique en présence de signes de dénervation active et de signes de dénervation chronique dans deux muscles spinaux d'innervation radiculaire et tronculaire différente ou dans un muscle bulbaire ou thoracique [87]. Cela a permis de définir une forme intermédiaire entre la forme possible et la forme probable, la forme probable étayée par les explorations complémentaires lorsqu'il existait des signes ENMG d'atteinte du NMP dans au moins deux régions. La forme suspecte a, quant à elle, était retirée de la classification [87].

Tableau XXV: Critères de l'El Escorial révisés ou de l'Airlie House [87].

SLA certaine	Atteinte du NMC et du NMP dans au moins 3 régions anatomiques
SLA probable	Atteinte du NMC et du NMP dans au moins 2 régions anatomiques
SLA probable étayée par les examens complémentaires	Atteinte du NMC et du NMP dans 1 territoire ou atteinte du NMC dans 1 territoire et signes à l'ENMG d'atteinte du NMP dans 2 territoires
SLA suspecte	Atteinte du NMC et du NMP dans au moins 1 seule région anatomique ou atteinte du NMC dans 2 régions ou Atteinte du NMP au-dessus des signes d'atteinte du NMC

La dernière conférence s'est tenue à Awaji au Japon en 2006 (Tableau XXVI).

Cette classification d'Awaji : a recommandé d'accepter l'existence d'une atteinte du NMP sur les données cliniques ou neurophysiologiques qui devenaient équivalentes et plus exclusives et considérait que la présence de potentiels de fasciculations associée à des signes de réinnervation chronique suffisait au diagnostic d'atteinte myographique du NMP, l'enregistrement de potentiels de fibrillations et de potentiels lents de dénervation n'étaient plus indispensables.

Tableau XXVI : Les critères d'Awaji-Shima [87]

SLA certaine	Signes cliniques ou ENMG d'atteinte du NMP et de signes cliniques d'atteinte du NMC dans 3 territoires
SLA probable	Signes cliniques ou ENMG d'atteinte du NMP et de signes cliniques d'atteinte du NMC dans 2 territoires avec présence de signes d'atteinte du NMC au-dessus de l'atteinte du NMP
SLA possible	Signes cliniques ou ENMG d'atteinte du NMP et de signes cliniques d'atteinte du NMC dans 2 territoires ou signes cliniques d'atteinte du NMC dans 2 territoires ou signes cliniques ou ENMG d'atteinte du NMP au-dessus de l'atteinte du NMC

V. Données paracliniques :

1. Électrophysiologie :

1.1. Électroneuromyogramme :

C'est un examen clé pour le diagnostic positif et différentiel de SLA (Tableau XXVII).

En effet, il apporte des arguments objectifs en faveur d'une atteinte du motoneurone périphérique parfois douteuse à l'examen clinique à un stade précoce, voire même absente chez des patients qui présentent le phénotype de forme centrale pure ou prédominante.

Selon les critères diagnostiques dits « d'Awaji-shima », la diffusion des signes à l'électroneuromyogramme (ENMG) dans les différentes régions anatomiques (bulbaire, cervicale, dorsale et lombaire) a le même poids que les signes cliniques [88].

L'examen à l'aiguille recherche des activités anormales de repos dans des muscles cliniquement sains ou affectés. Il s'agit essentiellement de potentiels de fibrillation, d'ondes lentes positives, de potentiels de fasciculations et de décharges rapides complexes. Selon les critères d'Awaji-shima, ces potentiels de fasciculations ont la même valeur que les potentiels de fibrillation ou les ondes lentes positives avec des conséquences pratiques pour le diagnostic en raison de leur précocité [89].

L'étude des vitesses de conduction est classiquement normale mais la présence d'anomalies ne doit pas faire exclure le diagnostic quand on sait qu'elles ne sont pas rares, indépendamment d'une neuropathie associée. La présence d'anomalies diffuses des vitesses sensitives, surtout aux membres inférieurs, doit faire suspecter une atrophie bulbospinale liée à l'X ou maladie de Kennedy et conduire à pratiquer un test génétique [90]. Un autre diagnostic différentiel classique, souvent surestimé, est la neuropathie multifocale avec blocs de conduction qui justifie la recherche de blocs grâce à des stimulations étagées [10].

L'ENMG a été fait chez tous les patients de cette série, l'étude de la conduction nerveuse (CN) motrice a montré des amplitudes diminuées, les latences et les vitesses étaient dans les normes; l'étude de la CN sensitive était sans anomalies; l'étude de l'activité musculaire a retrouvé des potentiels de fibrillation et de fasciculations avec un tracé pauvre peu accéléré dans les différents muscles testés à l'effort en faveur d'un syndrome de corne antérieure diffus chez tous les patients.

Tableau XXVII : Protocole standardisé d'exploration électrophysiologique chez un patient suspect de sclérose latérale amyotrophique (SLA) (proposé par la coordination nationale des centres SLA) [10]

Technique	Protocole	Signes recherchés
Détection	Nombre de muscles à examiner pour définir un territoire atteint : - bulbaire : un muscle pathologique nécessaire (masséter, génioglosse, houppe du menton) - thoracique : un muscle pathologique nécessaire (paravertébral au-dessous de T6 ou abdominal : dorsaux supérieurs, transverse ou oblique) - cervical et lombosacré : deux muscles atteints d'innervations radiculaire et tronculaire différentes nécessaires pour affirmer qu'une région est atteinte - de manière optionnelle : étude du diaphragme	Faire la preuve d'une atteinte du NMP et de son extension Rechercher (également sur des muscles non déficitaires et non atrophiés) : potentiels de fibrillation, potentiels lents de dénervation, fasciculations, recrutement appauvri, tracé simple à fréquence élevée (risque de limitation de la fréquence de décharge des PUM en fonction de l'atteinte centrale surajoutée), PUM de grande amplitude, de durée augmentée et instables
Conduction motrice	Quatre nerfs moteurs répartis aux membres supérieurs et inférieurs sont explorés au minimum et plus si nécessaire en fonction du contexte Étude minimale et systématique : mesure des durées, amplitudes, surfaces, latences distales, vitesses de conduction et ondes F Devant une atteinte pure du neurone moteur périphérique, en cas de doute sur la présence de blocs proximaux, une stimulation monopolaire doit être utilisée	Exclure les signes de démyélinisation : augmentation des latences distales, diminution des vitesses de conduction, recherche des blocs de conduction, augmentation de latence des ondes F
Conduction sensitive	Un nerf aux membres supérieurs et un nerf aux membres inférieurs sont explorés au minimum et plus si nécessaire en fonction du contexte Minimum et systématique : mesure des amplitudes et des vitesses de conduction	Éliminer une atteinte sensitive qui est classiquement absente dans la SLA (rechercher une plexopathie, une polyneuropathie ou une maladie de Kennedy)
Optionnel	Potentiels évoqués moteurs par stimulation magnétique transcrânienne Stimulations répétitives	Évaluer l'atteinte du neurone moteur central Diagnostic différentiel d'une myasthénie pouvant mimer une SLA

NMP : neurones moteurs périphériques ; PUM : potentiels d'unités motrices.

1.2. Potentiels évoqués :

La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) a pour objectif de révéler une atteinte du motoneurone central, parfois difficile à objectiver cliniquement au début de la maladie ou lorsque l'atteinte du motoneurone périphérique est au premier plan.

Il existe des anomalies des amplitudes des potentiels évoqués moteurs (PEM), du temps de conduction moteur central, du seuil moteur au repos, de la période de silence corticale ou de l'inhibition et de la facilitation intracorticale. La sensibilité de ces mesures est hétérogène entre les séries, les causes en étant nombreuses, dépendant notamment du stade évolutif [91], de sorte que la contribution pratique de la SMT dans le diagnostic de SLA reste débattue.

La technique de triple stimulation, développée afin d'éliminer la variabilité de taille des PEM du fait de leur désynchronisation, aurait ainsi une meilleure sensibilité que les méthodes conventionnelles [91].

Les potentiels sensitifs sont utiles pour le diagnostic différentiel, bien que la présence d'anomalies sensitives n'exclue pas le diagnostic [92].

2. Neuro-imagerie :

2.1. Imagerie par résonance magnétique (IRM):

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et médullaire permet d'écarter d'autres diagnostics, comme une myélopathie cervicarthrosique ou, plus rarement, un aspect en hypersignal des cornes antérieures de la moelle d'origine possiblement ischémique [93].

Dans la SLA, une atteinte du faisceau pyramidal peut être mise en évidence (hypersignal rond symétrique siégeant le long du faisceau pyramidal sur les séquences T2, peu spécifique) [94], un hypersignal des cordons antérieurs de la moelle, un hyposignal linéaire du cortex précentral, des hyperintensités de la substance blanche sous corticale localisée dans le gyrus précentral ou une atrophie corticofrontale qui peut être présente même en l'absence d'atteinte des fonctions cognitives [95].

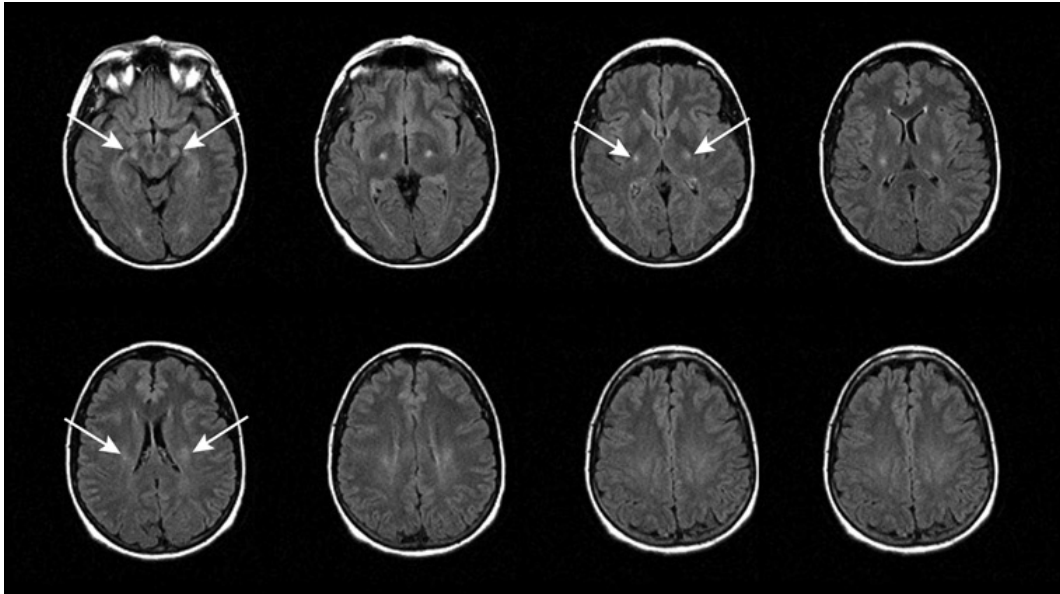


Figure 18 : Imagerie par résonance magnétique en séquence fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) chez un patient souffrant de sclérose latérale amyotrophique : hypersignal du faisceau pyramidal détendant des pédoncules cérébraux aux centres semi-ovales (flèches) [10].

L'imagerie médullaire a potentiellement l'avantage d'évaluer à la fois l'atteinte du faisceau corticospinal et celle des motoneurones périphériques dans les cornes antérieures de la moelle.

Toutefois, son application dans la SLA s'est longtemps heurtée à d'importantes difficultés techniques et ce n'est que récemment que un nombre d'entre elles ont pu être levées grâce à l'optimisation des séquences d'imagerie et aux progrès dans les méthodes de traitement des images, comme le développement de méthodes automatisées de mesures de l'atrophie médullaire [96]. Il est ainsi possible de quantifier l'atteinte du faisceau corticospinal dans la moelle.

L'observation en IRM médullaire d'altérations des cordons postérieurs, sensitifs, corrélée à la détection d'anomalie infraclinique des voies sensitives en physiologie constitue une autre preuve de la sensibilité de cette méthode [97].

L'IRM médullaire faite chez 93 patients (83,7%) de cette série, a objectivé un méningiome chez deux malades, une hernie compressive dans un cas et des remaniements arthrosiques chez 10 malades. Ces résultats témoignent de l'origine secondaire de la SLA chez 3 de nos patients. Trente quatre patients ont bénéficiés d'une IRM cérébrale qui s'était révélée sans anomalies chez tous les malades.

2.2. Autres techniques d'imagerie :

D'autres techniques d'imagerie plus ou moins prometteuses sont à l'étude, telle la spectroscopie par résonance magnétique, l'IRM de diffusion, l'IRM fonctionnelle, la TEP et la Tomographie d' Emission Monophotonique [10].

a. Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire :

Cette méthode permet de mesurer in vivo le profil neurochimique d'une région du cerveau.

Le pic principal est le N-acétyl-aspartate (NAA) qui est considéré comme un marqueur d'intégrité neuronale. Plusieurs études ont montré une baisse du NAA, et/ou des ratios de NAA/choline (NAA/Cho) et NAA/créatine (NAA/Cr) au niveau du cortex moteur de patients présentant une SLA. Une autre étude a permis de détecter une baisse du rapport NAA/Cr au niveau de la moelle épinière de porteurs d'une mutation SOD1 au stade présymptomatique. Enfin, il existe également une diminution des taux cérébraux de GABA chez les patients SLA [10].

b. Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle :

C'est essentiellement un outil de recherche, utilisé notamment pour étudier l'activation des aires corticales lors de tâches motrices de la main. Les régions mises en jeu chez les patients SLA sont plus étendues que chez les témoins, avec une activation du cortex controlatéral suggérant la mise en jeu d'une compensation fonctionnelle. Des modifications précoces de l'activité neuronale étaient corrélées au taux de progression de la maladie à un an et à la survie. Plus récemment, des études utilisant l'IRM fonctionnelle au repos (resting state) ont permis d'étudier la réorganisation de différents réseaux cérébraux [10].

c. Imagerie nucléaire :

La tomographie d'émission monophotonique (single photon emission tomography (SPECT) objective une diminution du débit sanguin cérébral du cortex moteur primaire des patients pouvant s'étendre dans les lobes frontaux, notamment en cas de troubles cognitifs

associés. La TEP, reposant sur la mesure de la consommation cérébrale de glucose, est plus sensible pour détecter des anomalies du métabolisme cérébral dans la SLA. L'utilisation d'un ligand se fixant sur la microglie activée a montré in vivo l'existence d'une activation gliale, ce qui pourrait constituer une mesure d'évaluation dans des essais de molécules visant à contrôler l'inflammation [10].

3. Bilan biologique :

Le bilan biologique de base comprend la recherche d'un syndrome lymphoprolifératif (numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, CRP et électrophorèse des protéines sériques), d'une hyperparathyroïdie (dosage du calcium et du phosphore), d'une dysthyroïdie (dosage de la TSH), d'une maladie infectieuse (sérologies VIH, syphilis, HTLV1 et maladie de Lyme), de maladies métaboliques (dosage de l'hexoaminidase A pour les gangliosidoses GM2, dosage des acides gras à très longue chaîne pour l'adrénoleucodystrophie, dosages de la vitamine B12 et folates pour la sclérose combinée de la moelle), d'un syndrome de Gougerot Sjogren (dosage des Ac anti nucléaires) et la recherche d'un syndrome paranéoplasique (dosage des Ac anti-onconeuronaux) [98].

L'étude systématique du liquide céphalo-rachidien est normale : elle ne comporte ni réaction cellulaire ni hyperprotéinorachie. La présence d'une anomalie doit remettre en doute le diagnostic: une hyperprotéinorachie fait évoquer une compression médullaire, un syndrome paranéoplasique secondaire à un lymphome ou un cancer, une réaction cellulaire oriente plutôt vers un processus infectieux (syphilis, VIH et maladie de Lyme), néoplasique ou lymphomateux (cellules anormales).

En présence d'une forme bulbaire pure, il convient de rechercher de façon systématique une myasthénie. En présence d'un tableau clinique atypique où le déficit moteur prédomine sur les fléchisseurs des doigts et les quadriceps, il faut éliminer le diagnostic de myosite à inclusions par la réalisation d'une biopsie musculaire [98].

4. L'enquête génétique :

Elle débute par la réalisation d'un arbre généalogique en accord avec le patient. Dans les cas sporadiques, si l'arbre généalogique est fiable, on peut affirmer l'absence de caractère héréditaire de la pathologie et en informer le patient et l'entourage. Dans cette étude l'enquête génétique n'a pas été réalisée.

Une enquête génétique est recommandée devant :

- une forme familiale, c'est-à-dire comportant au moins 2 cas quel que soit le degré de parenté : un seul gène est actuellement identifié (SOD1).
- une forme clinique inhabituelle (maladie de Kennedy, amyotrophie spinale de l'adulte, SLA juvénile (avant 20 ans)).
- un tableau de SLA associé à d'autres signes cliniques tels des douleurs marquées, Un syndrome pyramidal d'emblée majeur, des mouvements anormaux, une ataxie, un strabisme, des troubles cognitifs ou psycho comportementaux (dégénérescence spinocérébelleuse : SCA3 et SCA1, etc).

Tableau XXVIII : Proposition de bilan complémentaire devant une suspicion de sclérose latérale amyotrophique (SLA) [10]

Examen	Systématique	En fonction du contexte
Électroneuromyogramme (ENMG)	x	
IRM médullaire et/ou cérébrale	x	
Bilan biologique minimum (hémogramme, vitesse de sédimentation ou CRP, électrophorèse des protéines)	x	
Potentiels évoqués moteurs		x
Ponction lombaire		x
Bilan phosphocalcique		x
Folates/vitamine B12		x
Anticorps antigangliosides, antinucléaires, antirécepteurs à l'acétylcholine		x
Bilan paranéoplasique : marqueurs tumoraux (PSA), anticorps antineuronaux, scanner thoraco-abdominal		Signes neurologiques associés
Dosage hexosaminidase A		Début avant 40 ans
Tests génétiques <i>SMN1</i> et Kennedy		Atteinte isolée du motoneurone périphérique d'évolution lente
Dosage des ATGL, sérologie HTLV1		Atteinte isolée du motoneurone central d'évolution lente
Recherche de lymphome : scanner thoraco-abdominal, biopsie ostéo-médullaire		Atteinte isolée du motoneurone périphérique d'évolution rapide ou de début avant 40 ans, adénopathies cliniques, anomalies du LCS, anomalies de l'électrophorèse des protéines
Sérologies Lyme, VIH, syphilis		Atteinte isolée du motoneurone central d'évolution rapide
TSH		TSH Forme familiale de SLA Phénotype atypique Association avec une démence temporofrontale (gène <i>C9ORF72</i>)

IRM : imagerie par résonance magnétique ; VS : vitesse de sédimentation ; CRP : protéine C réactive ; TSH : *thyroid stimulating hormone* ; VIH : virus d'immunodéficience humaine ; PSA : antigène spécifique prostatique ; ATGL : adipose triglycérade lipase ; HTLV1 : *human T-cell lymphoma virus 1* ; LCS : liquide cébrospinal.

VI. SLA et autres pathologies :

1. SLA et démence :

Environ 15 % des patients atteints de démence lobaire frontotemporale (DLFT) développent une maladie du motoneurone de type sclérose latérale amyotrophique (SLA) [99].

Les formes langagières de DLFT, telles que l'aphasie primaire progressive (APP) et la démence sémantique (DS), ne sont qu'exceptionnellement associées à une SLA cliniquement exprimée [99,100].

Lorsque les troubles cognitifs précèdent la SLA, ils s'inscrivent le plus souvent dans le cadre d'une démence fronto-temporale avec syndrome frontal cognitif et comportemental [100,101].

Les associations APP-SLA ou Démence sémantique-SLA sont rares, contrairement aux formes comportementales. Seuls 18 cas d'APP associés à une SLA ont été rapportés dans la littérature [99]. Les associations DS-SLA sont encore plus exceptionnelles puisque, à notre connaissance, seules cinq observations ont été rapportées [99,100].

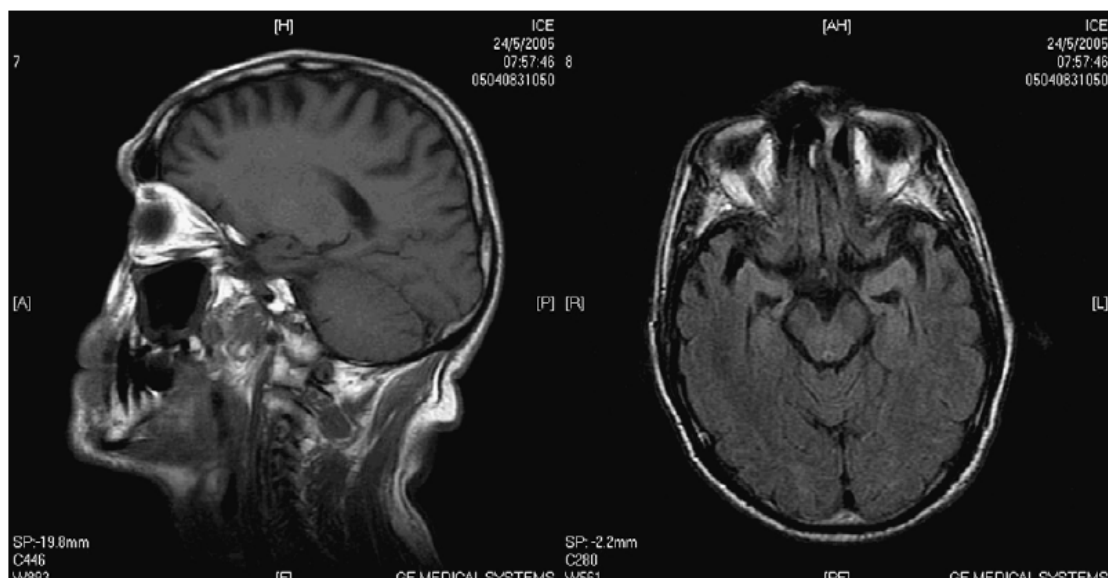


Figure 19 : IRM cérébrale montrant une atrophie bilatérale des régions temporales antérieures (pôles temporaux) et du cortex temporal latéral [102].

2. SLA et maladies de système :

2.1 SLA et syndrome de de Gougerot-Sjögren

Les manifestations neurologiques périphériques au cours du syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) sont rapportées dans 10 à 30 % des cas [103]. Elles peuvent révéler le SGS et même précéder le syndrome sec clinique.

Il s'agit principalement de neuropathies sensitives ataxiantes au cours desquelles des infiltrats inflammatoires ont été observés dans les ganglions rachidiens postérieurs. Les neuropathies axonales sensitives et sensitivomotrices, les neuropathies autonomes, les multinévrites et l'atteinte des nerfs crâniens peuvent également se rencontrer. L'atteinte isolée de la corne antérieure serait exceptionnelle au cours du SGS.

Dans cette étude, on a noté un cas exceptionnel d'un syndrome de corne antérieure associé au syndrome de Gougerot-Sjögren chez une patiente âgée de 58 ans, révélé par une tétraparésie flasque asymétrique avec amyotrophie et fasciculations diffuses associé à une xérostomie et une xérophtalmie. L'électroneuromyographie objectivait un syndrome de corne antérieure diffus. Les IRM encéphaliques et médullaires étaient normales. Le bilan biologique révélait des anticorps anti-SSA et anti-SSB positifs. La biopsie des glandes salivaires accessoires objectivait une sialadénite lymphocytaire grade 3 de Chisholm. Le test de Schirmer montrait une hypolacrimie. Le diagnostic d'un syndrome de corne antérieure dans le cadre d'un syndrome de Gougerot-Sjögren était retenu. L'évolution sous corticothérapie par bolus de méthylprednisolone a entraîné une amélioration clinique partielle avec un recul de 12 mois [104].

Bien que seulement de rares publications aient fait état d'une association entre SGS et atteinte de la corne antérieure, il reste possible que l'atteinte de la corne antérieure soit une manifestation neurologique du SGS d'où l'intérêt de rechercher un SGS devant tout syndrome de corne antérieure inexplicée.

3. SLA et pathologie néoplasique :

L'origine paranéoplasique de l'atteinte de la corne antérieure est possible bien que rare. L'atteinte peut être isolée ou s'associer à un autre tableau neurologique.

Des études de séries de cas cliniques et des études de cas ont suggéré une association positive entre SLA et cancer [105]. Mais la plupart des études épidémiologiques ont réfuté l'existence de ce lien [106,107]. Il existerait, cependant un risque élevé de SLA au cours de la première année après un diagnostic de leucémie [108]. Le mélanome aurait également une implication dans la survenue d'une SLA [107,109], mais, cela a été contredit par de récentes études longitudinales [110; 108]. Des tableaux d'atteinte du motoneurone périphérique ont été rapportés avec des lymphomes [111].

Forsyth et al [112] ont rapporté cinq cas d'atteintes du premier motoneurone chez des femmes avec un cancer du sein sans que l'atteinte neurologique ne réponde au traitement à visée carcinologique. Deux autres cas similaires ont été également décrits dans la littérature.

L'évolution rapide et l'association à une altération de l'état général permettent d'orienter le diagnostic. Des critères diagnostiques ont été établis par l'Euronet group permettant d'éliminer formellement la possibilité d'une association fortuite SLA et cancer.

VII. Traitement :

1. Prise en charge globale :

1.1 Traitement symptomatique :

Il est destiné à traiter les conséquences ou les complications de la maladie. Il sera important d'être réactif pour ne pas laisser s'installer des troubles trop sévères (Tableau XXIX).

Nous citerons :

- la constipation, à prévenir surtout, par une diététique adaptée et l'usage des laxatifs sous différentes formes (voie orale ou lavements et suppositoires).
- les douleurs, parfois très invalidantes car insomniantes, justifiant alors l'usage rapide d'antalgiques, de médicaments anti-spastiques, d'antidépresseurs, anti-inflammatoires non stéroïdiens, et parfois des opiacés peuvent être utilisés.
- Pour la spasticité et les crampes, plusieurs démarches peuvent être mises en place :
 - Baclofène – Lioréal® 5 mg p.o au départ et peut être augmenté à 80 mg selon l'intensité des spasmes et la tolérance par le patient. L'implantation de pompes à Baclofène dans le liquide céphalorachidien peut être envisagée en cas d'intolérance orale comme c'est le cas pour les patients de la sclérose en plaques.
 - Tizanidine 2 mg au départ et peut être augmenté à 12 mg selon la tolérance et les besoins. L'association au Baclofène est inutile [113].
 - Diazépam 2 mg et peut être augmenté à 10 mg selon la tolérance et les besoins.
 - Toxine botulique: en complément ou en remplacement du traitement médicamenteux dans les spasticités focalisées ou avec un objectif focal.
 - La Quinine, le Dantrolène (Dantrium®) et autres anti-spastiques ou myorelaxants peuvent être utilisés.
- le rire et pleurer spasmodique réagit bien en règle aux antidépresseurs, soit tricycliques soit inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

– la stase salivaire, traitée à l’aide d’anti-dépresseurs tricycliques, ou de patchs de scopolamine, Ils sont cependant souvent peu efficaces et peuvent entraîner des effets secondaires. L’injection de toxine botulique dans les glandes salivaires est réalisée dans certains centres mais expose également à des effets secondaires. La radiothérapie des glandes salivaires n’a pas cet inconvénient et permet de réduire la sécrétion salivaire sans entraîner d’effets secondaires importants [114].

Tableau XXIX: Traitements médicamenteux symptomatiques proposés dans la SLA [115]

Symptôme	Traitement
Signes généraux	
Constipation	Laxatifs doux, lavements évacuateurs
Douleurs	Paracétamol, aspirine, AINS, dérivés morphiniques per os
Troubles du sommeil	Benzodiazépines
Dépression et anxiété	Benzodiazépines, inhibiteurs de recapture de la sérotonine, tricycliques
Reflux gastro-oesophagien	Antisécrétoires gastriques, dompéridone
Motoneurone périphérique	
Crampes	Hexaquine, benzodiazépines, magnésium
Fasciculations	Benzodiazépines
Motoneurone central	
Spasticité	Baclofène, dantrolène, diazépam
Signes bulbaires et pseudo-bulbaires	
Hypersalivation	Tricycliques, atropine sublinguale, scopolamine (injections sous-cutanées ou patchs cutanés)
Labilité émotionnelle	Tricycliques, inhibiteurs de recapture de la sérotonine, association de dextrométhorphan/quinidine
Glaives épaisses	Propranolol

1.2 Kinésithérapie :

Elle a pour objectif d'éviter l'aggravation du patient par la pratique d'une activité inadaptée. Ainsi, le patient doit diminuer son activité de façon à limiter le plus possible la sensation de fatigue. D'autres buts sont de prévenir l'algodystrophie et la thrombose veineuse.

Le travail de kinésithérapie consiste en une prise en charge musculaire de relaxation et de massages et une mobilisation passive des articulations, sans travail actif et sans électrothérapie.

Ce travail de kinésithérapie sera appliqué sur l'ensemble des secteurs déficitaires et au niveau respiratoire avec un drainage systématique pour éviter l'encombrement bronchique.

Dans cette étude, tous les malades ont bénéficié de la kinésithérapie.

1.3 Orthophonie :

Cette rééducation spécifique de la parole, de la déglutition et de la coordination pneumophonique devra être proposée à tout patient ayant une atteinte bulbaire, qu'il s'agisse d'une atteinte initialement bulbaire ou survenant durant le cours de l'évolution [10].

Elle permettra de conserver plus durablement une phonation efficace ainsi qu'une déglutition satisfaisante, tout en permettant une relaxation. Dans cette étude, 17 patients (15,31% des cas) ont bénéficiés d'une rééducation orthophonique.

1.4 Nutrition :

La dénutrition est un facteur de mauvais pronostic et elle impacte notamment le capital musculaire du patient et par conséquent son autonomie et sa qualité de vie. L'objectif d'un dépistage précoce est de sensibiliser le patient et son entourage aux recommandations nutritionnelles ainsi qu'aux conséquences des troubles sous-jacents (fausses routes, constipation, déshydratation, etc).

La prise en charge alimentaire porte sur l'adaptation des textures, l'enrichissement et le fractionnement des repas. Lorsque les difficultés s'aggravent, des compléments nutritionnels

hypercaloriques sont indiqués. Lorsque ces mesures simples ne stabilisent pas le poids, il faut informer le patient sur l'utilité de la mise en place d'une nutrition entérale. La sonde nasogastrique, mal tolérée au-delà des deux mois, est peu indiquée sauf en attendant une gastrostomie. Celle-ci reste la méthode de choix. Elle peut être réalisée par voie percutanée endoscopique ou radiologique. Cette dernière a l'avantage de ne pas nécessiter d'anesthésie générale. Elle est recommandée pour les patients présentant un risque de décompensation respiratoire. Le bouton de gastrostomie qui a des avantages pratiques et physiques est mieux accepté par les patients et les soignants et pourrait permettre une pose plus précoce. Lorsque la pose de gastrostomie est contre-indiquée ou refusée par le patient, la nutrition parentérale peut constituer une alternative [10]. Dans cette étude la mise en place d'une gastrostomie était nécessaire chez 13 malades (11,7%).

a. Principes de la nutrition entérale :

Administration :

- Diurne en général;
- Nocturne : en cas de repas per os, lorsque la position semi assise (30– 45°) est conservée sans risque d'inhalation;
- Utilisation d'un régulateur de débit; dans la pratique : débit lent moyen de 180 mL/h; max 300 mL/h [115].

b. Choix des produits :

- Limitation du volume total lié aux contraintes organisationnelles, au nombre important d'intervenants à domicile, au maintien d'une alimentation per os, aux troubles de la vidange gastrique ;
- Les produits hypercaloriques et hyperprotéinés sont préférés avec éventuellement une boisson hyperprotéinée et hypercalorique, passée à la seringue en une à deux fois pour compléter les apports [115].

c. Hydratation :

Volume théorique total : 2 à 2,5 L/j (25–35 ml/kg/j). Dans la pratique, il est souvent inférieur pour des problèmes de tolérance digestive, de dysphagie ou de confort [115].

d. Syndrome de rénutrition inappropriée :

En l'absence de recommandations spécifiques pour ces patients, il est raisonnable de prévenir ce syndrome dans un contexte de dénutrition et de sous alimentation chroniques voire de jeûne prolongé [115].

1.5 Prise en charge respiratoire :

Le handicap respiratoire va être une des causes essentielles de l'engagement du pronostic vital. Cette atteinte respiratoire justifiera une surveillance régulière ainsi qu'une kinésithérapie respiratoire bien réalisée.

Lorsque le handicap respiratoire va devenir significatif, on pourra proposer :

a. Ventilation non invasive:

En pratique, une chute de la CV en dessous de 50% de sa valeur théorique ou hypercapnie diurne, ou désaturation nocturne inférieure à 88% plus de 5 minutes consécutives, chez un patient symptomatique, constitue un critère de ventilation non invasive (VNI) selon une conférence de consensus (Tableau XXX) [116]. 8 malades dans cette étude (soit 7,20% des cas) répondaient à ses critères.

Le bénéfice sur la survie des patients a été démontré si la VNI est effectuée au minimum durant 4 heures par jour avec un gain de survie supérieur à 1 an [117]. Son impact sur la qualité de vie des patients est difficile à évaluer en raison de l'évolution du déficit moteur qui perturbe la qualité de vie globale hormis certaines études qui ont démontré un effet positif [118].

Tableau XXX : Critères de mise en route d'une ventilation non invasive [10]

- | |
|--|
| <p>I- Critères cliniques : Symptômes d'hypoventilation alvéolaire nocturne ou diurne : dyspnée, orthopnée, fragmentation du sommeil, ronflements, apnées nocturnes, Réveils brusques avec sensation d'étouffement, somnolence diurne, fatigue, céphalées matinales, détérioration cognitive inexplicée.</p> <p>II- Un des critères suivants :</p> <p>A) $\text{PaCO}_2 > 6 \text{ kPa (45 mmHg)}$.</p> <p>B) Saturation en oxygène $< 88 \%$ pendant 5 minutes consécutives sur une oxymétrie Nocturne.</p> <p>C) Capacité vitale $< 50 \%$ de la valeur prédite ou pression au cours d'une inspiration maximale $< 60 \text{ cm de H}_2\text{O}$.</p> |
|--|

b. Ventilation artificielle avec trachéotomie :

Les indications sont rares et imposent une information éclairée du patient et de la personne de confiance.

Dans cette étude 2 Malades (1,8%) ont bénéficié d'une trachéotomie mais cette mesure n'empêche pas l'aggravation sur le plan moteur et exige un environnement familial et social.

1.6 Prise en charge psychologique :

La SLA peut s'accompagner de troubles du contrôle émotionnel qui doivent être expliqués au patient et surtout à son entourage. Il s'agit d'une simple baisse du seuil émotionnel ou de phénomènes de pleurs ou de rires réflexes. Un syndrome dépressif peut y être associé.

L'utilisation de certains médicaments psychotropes (Amitryptiline, antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine) est souvent utile.

Ces signes ne doivent pas être confondus avec d'authentiques troubles cognitifs modifiant le comportement dont la prise en charge est différente.

La pathologie étant évolutive, les patients dans cette série ont nécessité une adaptation continue à la progression de l'handicap.

1.7 Prise en charge en soins palliatifs :

Les soins palliatifs sont à considérer tout au long de la maladie depuis le diagnostic jusqu'à l'accompagnement terminal. Une planification permettant de rassurer le patient et sa famille jusqu'au stade terminal de la maladie doit être mise en place (HAS, 2006 [74]).

2 Traitement étiologique:

Un seul médicament est reconnu efficace dans la SLA, c'est le Riluzole (Rilutek®).

C'est une benzothiazole fluorée qui module l'influx calcique secondaire à l'activation des récepteurs au glutamate de type NMDA mais qui également module le canal sodium dépendant de ce récepteur et va augmenter la synthèse de facteurs de croissance par les astrocytes.

La posologie est de 100 mg par jour, en 2 prises. La thérapeutique est globalement bien tolérée, avec dans 10 à 20 % des cas des nausées qui vont disparaître assez rapidement.

Une surveillance biologique hépatique (TGO et TGP) est nécessaire tous les mois pendant les trois premiers mois, puis peut être espacée.

Les études ont montré que les patients bénéficiaient plus du traitement si celui ci était débuté précocement, d'où la nécessité d'identifier la maladie dès que possible.

Le Riluzole prolonge surtout la phase de la maladie pendant laquelle le patient conserve une certaine autonomie. Le traitement avec cette molécule a montré une réduction de la mortalité de 23% à 6 mois et 15% à 12 mois. Le gain de survie est néanmoins peu important, 4 mois en moyenne selon différentes séries [119].

L'alphatocophérol ou vitamine E (Toco 500), est utilisée à la posologie de 1g/j en association au riluzole pour son pouvoir antioxydant.

Une étude menée par Desnuelle en 2001 a mis en évidence, après 12 mois de traitement chez des patients déjà traités par riluzole, un degré de sévérité de la maladie moindre et un niveau de stress oxydant plus faible dans le groupe traité [120]. Des essais thérapeutiques sont par ailleurs régulièrement menés.

Le Riluzole a été prescrit chez 20,7% de nos patients (23 cas), alors que le coenzyme Q10 a été proposé chez 51,4% (57 cas).

Depuis 20 ans, de nombreuses autres molécules (Talampanel, Ceftriaxone, Minocycline, Arimoclomol, Memantine, Thalidomide, CoQ10, Tamoxifen, Vitamine E, Nimodipine, Ca²⁺, Copaxone) ont été testées sans succès au cours d'essais randomisés [121].

Des travaux fondamentaux dirigés par le Pr Farinotti (faculté de pharmacie Chatenay Malabry) ont permis de comprendre pourquoi certaines molécules co-prescrites avec le riluzole sont peu actives au cours du temps.

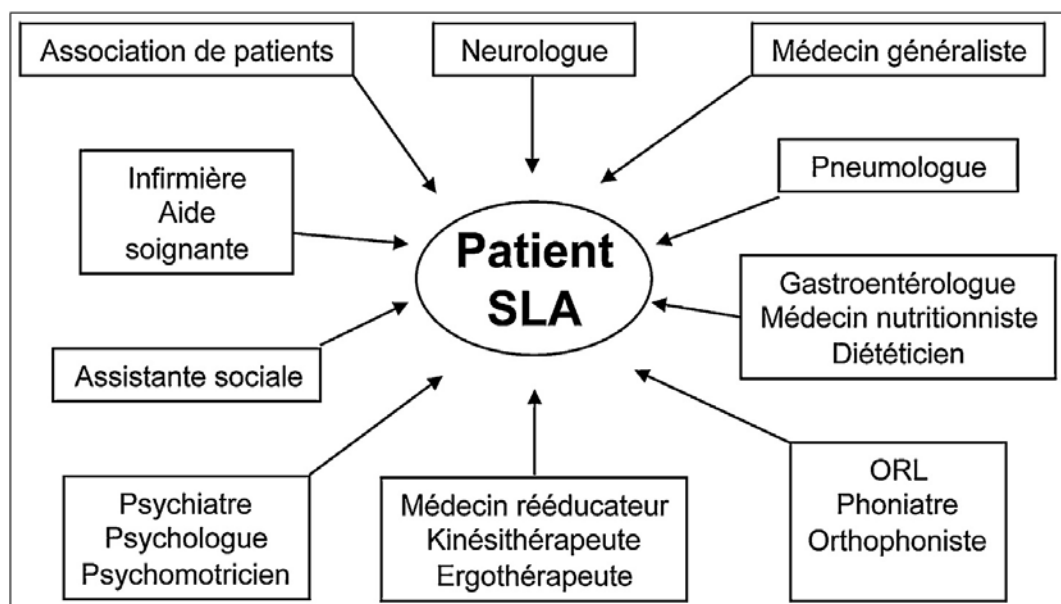


Figure 20 : Prise en charge multidisciplinaire de la SLA [115]

VIII. Evolution et pronostic

- Maladie incurable, la SLA est d'évolution généralement progressive mais inéluctablement fatale, marquée par des paralysies extensives conduisant au décès par insuffisance respiratoire le plus souvent (77% des cas) [122].
- Dans cette étude L'évolution a été marquée par la progression plus au moins rapide de la symptomatologie avec décès chez 54 patients (48,64% des cas), aggravation des troubles chez 40 malades (soit 36,03% des cas), tandis que 17 patients (15,31% des cas) étaient perdus de vue.
- La médiane de survie (sans trachéotomie) varie selon les études de 23 à 36 mois par rapport au début des symptômes et de 12 à 23 mois par rapport au diagnostic [123], ce qui concorde parfaitement avec les résultats de notre série où le délai moyen de mortalité était de 36 mois.
- La mortalité de la SLA n'est pas homogène dans tous les pays. Depuis quelques années, de nombreux auteurs ont retrouvé une augmentation de ces taux dans les pays occidentaux [124].
- Le taux de mortalité lié à la SLA semble plus faible en Amérique du Sud et en Asie où il est compris entre 0,3 et 1,0/100 000 PA selon les études, qu'en Europe et Amérique du Nord où il est compris entre 1,5 et 2,5/100 000 PA [125].

Tableau XXXI. Mortalité des patients ayant une SLA dans différents pays [48]

Auteurs	Période	Pays	Taux annuel Moyen (/100 000)
Annegers	1980-1988	USA	0,94
Durrleman Alperovitch	1968-1982	France	1,15
Guidetti	1980-1992	Italie	1,30
Gunnarsson	1961-1985	Suède	1,90
Hudson	1978-1982	Canada	1,52
Imaizumi	1986	Japon	0,55
Scarpa	1976-1986	Italie	0,55

La recherche de facteurs pronostiques associés à la SLA a fait l'objet de nombreuses études. La plupart des recherches s'accordent pour définir deux facteurs pronostiques essentiels influençant la survie des patients, à savoir un âge de début tardif et une atteinte bulbaire initiale [126,127].

Les principaux facteurs pronostiques de survie identifiés par les études observationnelles sont :

- l'âge aux premiers symptômes,
- l'âge au diagnostic,
- le mode de début de la maladie (bulbaire/spinal),
- le délai diagnostique,
- l'atteinte respiratoire,
- la perte de poids,
- l'atteinte fonctionnelle,
- la vitesse de progression des symptômes
- l'utilisation de l'aide à la ventilation [128].

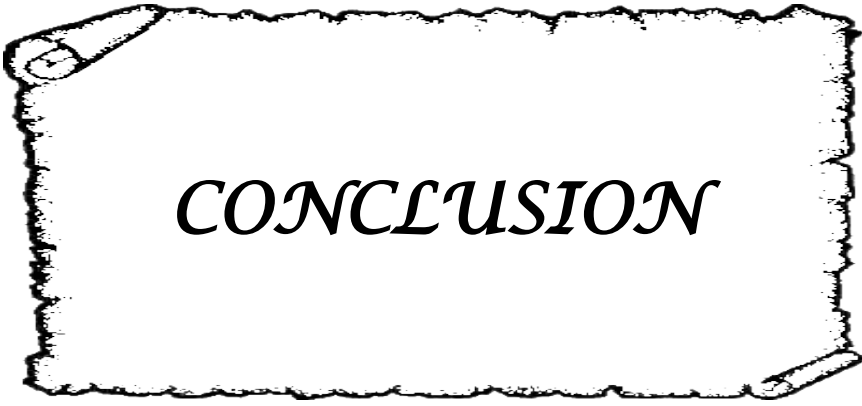
Tableau XXXII. Principaux facteurs pronostiques de la SLA

Facteur	Associés avec une longue survie	Associés avec une courte survie
Phénotype	- Variante "Flail leg" [129] - Prédominance MNP de la maladie [130] - Prédominance MNS de la maladie [131] - Long délai de diagnostic [132] - SLA à début spinale [133] - AMP et flail arm [134]	- SLA à début bulbaire [135, 136] - SLA à début respiratoire [137] - Troubles cognitifs [138] - Altération de l'état nutritionnel [139] - Atteinte du cou [140]
Caractéristiques démographiques	- Jeune âge au diagnostic [141]	- Âge avancé au moment du diagnostic [141] - Faible statut économique [142] - Tabagisme [143]
Influences génétiques	- Mutations E21G, G37R, D90A G93C, et I113T dans <i>SOD1</i> [144] - Expression du gène "reduced <i>KIFAP3</i>" [145] - Expression du gène "reduced <i>EPHA4</i>" [146]	- Mutation A4V dans <i>SOD1</i> [147] - Mutation <i>FUS</i> avec inclusions de basophiles [148]
Traitement	- Riluzole [149] - Ventilation noninvasive [150] - Alimentation entérale [151] - Exercice modéré [152] - Soins de clinique multidisciplinaire [153]	- Topiramate [154]
Autres	- Sexe masculin - SLA suspecte [155]	- Perte de poids supérieure à 5% du poids pré-morbide au diagnostic [156] - Diminution de la masse maigre [154] - Carence en vitamine D [157]

L'atteinte fonctionnelle dans la SLA peut être mesurée à l'aide d'une échelle fonctionnelle spécifique : Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS), ou sa forme révisée ALSFRS-R (Annexe) [158].

Développée en 1996, à partir de l'ALS Severity Score (ALSSS) et de l'Uniform Parkinson Disease Rating Score (UPDRS), c'est une échelle d'activités de la vie quotidienne. Sa simplicité d'utilisation en fait actuellement une échelle de référence en pratique clinique : elle n'est pas basée sur l'observation du patient par l'évaluateur, mais ce dernier interroge le patient par 10 questions cotées de 0 à 4 (score total de 0 à 40) [159]. Elle a été révisée en 1999 pour ajouter la fonction respiratoire, donnant naissance à l'échelle ALSFRS-R.

Un score ALSFRS-R élevé au moment du diagnostic est corrélé à une survie plus longue [160], tandis qu'un score plus faible à l'ALSFRS ou une pente plus importante de perte à l'ALSFRS sont associés avec une survie plus courte [159].



CONCLUSION

L'étude descriptive des cas de SLA hospitalisés au service de neurologie de CHU de Marrakech ainsi que l'analyse de la littérature nous permettent de rappeler les constatations fondamentales ci dessous :

- La SLA dégénérative est l'étiologie la plus fréquente des maladies du motoneurone.
- Dans cette étude, l'âge de début de la maladie est relativement jeune (47,5 ans) par rapport aux données de la littérature (55 ans en moyenne), avec une nette prédominance masculine.
- La fréquence relative de l'exposition aux métaux lourds et aux toxiques dans cette étude justifie la réalisation d'autres études sur la SLA d'origine toxique.
- Les signes cliniques sont marqués par une faiblesse musculaire progressive conduisant à la mort, le plus souvent par insuffisance respiratoire.
- La forme à début brachial est la forme la plus fréquente.
- Les explorations neurophysiologiques, l'ENMG en tête, jouent un rôle décisif pour le diagnostic de SLA.
- De par l'étendue des conséquences de la maladie, la prise en charge thérapeutique se doit d'être globale et pluridisciplinaire.
- Sur le plan évolutif, le pronostic de la SLA reste très péjoratif avec une espérance de vie aux alentours de 36 mois.

A l'issue de cette étude, la SLA est un motif d'hospitalisation qui n'est pas rare à Marrakech et qui concerne plusieurs disciplines (neurologie, pneumologie, gastroentérologie, ORL, psychiatrie, kinésithérapie). L'étiologie est dominée par la SLA dégénérative.

Au CHU de Marrakech, les moyens mis en œuvre ont permis un diagnostic et une prise en charge précoce et multidisciplinaire des patients.

Une étude prospective multicentrique s'avère nécessaire pour mieux étayer les aspects épidémiologiques, cliniques, étiologiques, thérapeutiques et évolutifs des cas de SLA dans notre pays.



Signe de babinski : oui ☐ – non ☐.

Réflexes cutané-abdominaux : oui ☐ – non ☐.

Signes pseudobulbaires : oui ☐ – non ☐.

Type : un rire et pleurer spasmodiques :

Troubles de la phonation : ☐ – non ☐. Troubles de la déglutition : ☐ – non ☐.

Troubles sensitifs : oui ☐ – non ☐.

Troubles sphinctériens : oui ☐ – non ☐.

Forme clinique de la SLA : Forme à début brachial ☐ Forme débutant au membre inférieur ☐

Forme bulbaire ☐ Forme pseudo-polynévritique ☐ Forme spinale ☐ Forme pyramidale ☐

Etude paraclinique :

EMG : oui ☐ – non ☐. Résultats : signes de dénervation : oui ☐ – non ☐.

IRM encéphalique / médullaire : normale ☐ – signes de compression ☐.

Ponction lombaire : oui ☐ – non ☐. Résultat : normale – présence de cellules anormales.

Sérologie syphilitique : oui ☐ – non ☐, positive – négative.

Etude génétique : oui ☐ – non ☐.

Diagnostic étiologique : SLA dégénérative (CMT) oui ☐ – non ☐.

SLA secondaire oui ☐ – non ☐.

Etiologie de la forme secondaire : tumorale – syphilis – paranéoplasique – arachnoidite – borréliose.

Prise en charge :

Rééducation kinésithérapique : oui ☐ – non ☐.

Orthophonie : oui ☐ – non ☐.

La prise en charge nutritionnelle : oui ☐ – non ☐.

Soutien psychologique : oui ☐ – non ☐.

Traitement symptomatique : oui ☐ – non ☐.

Prise en charge respiratoire : oui ☐ – non ☐. ventilation non invasive ☐ ventilation artificielle avec trachéotomie ☐.

Traitement étiologique : Riluzole ☐ Traitement étiologique des formes secondaires ☐

Evolution – mortalité :

Survie :

Annexe II :

Echelle ALSFRS-R (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised) [373]

1 Parole	4 – Normale 3 – Perturbations détectables 2 – Intelligible avec répétition 1 – Utilise occasionnellement une communication non verbale 0 – Perte de la parole
2 Salivation	4 – Normale 3 – Hypersialorrhée discrète avec bavage nocturne 2 – Hypersialorrhée modérée mais permanente 1 – Hypersialorrhée gênante 0 – Bavage continu nécessitant l'utilisation d'un mouchoir
3 Déglutition	4 – Alimentation normale 3 – Quelques fausses routes 2 – Consistance des aliments modifiée 1 – Suppléments alimentaires 0 – Alimentation parentérale exclusive
4 Ecriture	4 – Normale 3 – Lente et imprécise mais compréhensible 2 – Tous les mots ne sont pas compréhensibles 1 – Tient un stylo mais incapable d'écrire 0 – Incapable de tenir un stylo
5 Hygiène	4 – Normale 3 – Autonome mais avec efficacité diminuée 2 – Assistance occasionnelle ou substitution 1 – Assistance d'une tierce personne requise 0 – Assistance permanente totale
6 Préparation des aliments	4 – Normale 3 – Lente et maladroit mais seul 2 – Aide occasionnelle pour couper les aliments 1 – Les aliments sont préparés mais mange seul 0 – Doit être nourri
6b En cas de gastrostomie	4 – Utilisation normalement autonome 3 – Maladroit mais toutes les manipulations sont effectuées seul

	2 – Aide nécessaire pour la mise en place 1 – Fourni une aide minime aux soignants 0 – Incapable de participation
7 Mobilisation au lit	4 – Normale 3 – Lenteur et maladresse mais autonome 2 – Ajuste les draps avec difficulté 1 – Peut bouger mais pas se retourner dans le lit 0 – Dépendant
8 Marche	4 – Normale 3 – Difficultés de déambulation 2 – Marche avec assistance 1 – Mouvements sans déambulation 0 – Pas de mouvement des jambes
9 Montée d'escaliers	4 – Normale 3 – Lent 2 – Fatigue 1 – Aide nécessaire 0 – Impossible
10 Dyspnée	4 – Absente 3 – À la marche 2 – Dans une ou plus des situations suivantes : repas, toilette, habillage 1 – Au repos, difficultés respiratoires en position assise ou allongée 0 – Difficulté importante, envisage l'utilisation d'un appareil de ventilation mécanique
11 Orthopnée	4 – Absente 3 – Quelques difficultés pour dormir la nuit en raison d'un Souffle court, n'utilise habituellement pas plus de deux oreillers 2 – Besoin de plus de deux oreillers pour dormir 1 – Ne peut dormir qu'assis 0 – Ne peut pas dormir
12 Insuffisance respiratoire	4 – Absente 3 – Utilisation intermittente d'une assistance ventilatoire non invasive (VNI) 2 – Utilisation continue d'une VNI la nuit 1 – Utilisation continue d'une VNI jour et nuit 0 – Ventilation mécanique invasive par intubation ou trachéotomie

RÉSUMÉS

Résumé :

Introduction : La sclérose latérale amyotrophiques (SLA) est une maladie neurodégénérative rare et actuellement incurable, qui affecte les fibres nerveuses du système nerveux moteur. Son diagnostic repose sur les données cliniques et électroneuromyographiques. Peu d'études ont été réalisées au Maroc.

Objectif : Décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives des malades atteints de SLA diagnostiqués au service de neurologie de Marrakech.

Patients et méthodes : C'est une étude descriptive des dossiers d'une série de 111 cas de SLA colligés au service de neurologie du CHU Mohamed VI de Marrakech, durant une période de 13 ans.

Résultats : 111 patients ont été inclus dans cette étude dont 109 cas de SLA sporadique et 2 cas de SLA familiale. L'âge moyen des patients était de 51, 70 ans avec une prédominance masculine (sexe ratio 2,4). La tranche d'âge entre 51 à 60 ans était majoritaire, et constituait un pic de fréquence avec une très nette prédominance masculine. Le délai de consultation variait de 5 mois à 5 ans. Les signes fonctionnels révélateurs rapportés par les patients étaient dominés par le déficit moteur d'un ou plusieurs membres chez 62,16 % des cas, suivis de trouble de la phonation chez 33,33% des patients, troubles de la déglutition chez 29,72% des cas, des difficultés de marche chez 40% des cas avec entorses à répétition chez 11,71% des cas. La forme à début brachial était la plus fréquente (38,70%) suivie par la forme bulbaire (35,13%) et la forme pseudoplynévritique (15,31%). Le diagnostic a été posé à un stade précoce de la maladie chez 85% des cas. L'ENMG a objectivé une activité de dénervation étendue chez tous les patients de cette série. L'IRM médullaire faite chez 83,7% des cas a objectivé un méningiome chez 2 patients. L'IRM encéphalique faite chez 30,63% de nos patients était sans anomalies. L'étude du

LCR a objectivé une hyperprotéinorachie chez un patient avec une sérologie syphilitique positive. A la fin de cette étude, 96,4% des patients présentaient une SLA dégénérative, tandis que la maladie était d'origine secondaire chez 3,6% des cas. La prise en charge globale a compris la vitaminothérapie et la kinésithérapie chez tous les malades, l'orthophonie chez 15,3% des cas, la gastrostomie chez 11,7% des cas, la ventilation non invasive était utilisée chez 7,20% des patients, 1,8% de nos malades ont eu recours à la trachéotomie. L'évolution des patients dans cette série a été marquée par la progression plus au moins rapide de la symptomatologie avec décès chez 54 patients (48,64% des cas), aggravation des troubles chez 40 malades (soit 36,03% des cas), tandis que 17 patients (15,31% des cas) étaient perdus de vue. Le délai moyen de mortalité était estimé à 3ans.

Conclusion : A l'issue de cette étude, les résultats étaient globalement concordants avec les données de la littérature et avec les caractéristiques connues de la SLA (pic de fréquence, la prédominance masculine, la prépondérance de la forme à début brachial).

Abstract:

Introduction: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rare, fatal and still untreatable neurodegenerative disease. It is responsible of a number of neuronal disorders within motor neuron and nerve fiber loss in the motor nervous system. The diagnosis is based on clinical history, examination and electromyography. Few studies have been conducted in Morocco.

Objective: Describing the epidemiological and clinical profiles of patients with ALS diagnosed in Marrakech's neurology department, as well as the paraclinical investigations, therapeutic modalities and their outcomes.

Patients and methods: It is a descriptive study of 111 cases of ALS collected at the neurology department of Mohammed VI university hospital in Marrakech, over a 13 years period. We compared these results with literature data.

Results: 111 patients were included in this study: 109 cases were sporadic and 2 cases were a familial ALS. The average age was 51, 70 years, with a sex ratio of 2, 4. The peak of frequency varied between 51 and 60 years old, with significant male predominance. The average time between the pathology's onset and the first consult varied between 5 month and 5 years. The disease was revealed in 62,16 % of cases by motor deficit of one or several members, in 33% of cases by speech disturbances. 29,72% of our patients presents with dysphagia for solid and liquids, 12, 61% of cases had difficulty to walk and repetition of sprains in 11, 71% of cases. The form starting with the upper limbs was noted in 38, 70% of the cases. 35,13% of our patients had bulbar onset and 15,31% of cases had flail arm form. The diagnosis was made at a precocious stadium of the disease in 84% of cases. The Electromyography was performed in the majority of patients and objectified a spread activity of denervation in all cases. The spinal MRI made to 83,7% of the cases objectified a meningioma at 2 patients. The encephalic MRI made in 30, 63% of cases didn't show any abnormalities in all cases. The syphilitic serology was positive in one

case; the genetic study was not made in this study. Degenerative SLA was noted in 96,4% of cases, secondary origin in 3,6% of cases. The vitaminotherapy and the physiotherapy were proposed to all patients, the speech therapy to 15,3% of cases, the gastrotomy to 11,7% of cases. The non-invasive ventilation was used in 7, 20 % of cases and the tracheotomy in 11,8% of cases. We noted deaths of 48,64% of cases, worsening disorders were noted in 36,03% of cases and 15, 31% of cases were lost to follow up. The average deadline of mortality was estimated at 3 years.

Conclusion: Our results were globally consistent with the literature data and the well-established characteristics of Amyotrophic lateral sclerosis (peak of frequency, male predominance and prevalence of the form with upper limbs beginning).

ملخص

مقدمة : مرض التصلب الجانبي المخل بالعضل (ت.ج.م.ع)، هو خلل عصبي تنكسي نادر وغير قابل للعلاج يصيب الألياف العصبية العليا و الدنيا المكونة للجهاز العصبي الحركي. يعتمد تشخيص هذا المرض على المعطيات السريرية ونتائج تخطيط كهربائية العضل. الدراسات المنجزة في المغرب لازالت قليلة العدد.

الهدف : وصف وبائي وسريري و وصف الجوانب العلاجية و التطورية للمرضى الذين يعانون من مرض التصلب الجانبي المخل بالعضل التي تم تشخيصه في قسم أمراض الأعصاب بمراكش.

الوسائل المنهجية: قمنا بدراسة وصفية ل 111 حالة تم تشخيصها في قسم امراض الأعصاب بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش لمدة 13 عاما.

النتائج : شملت هذه الدراسة 111 حالة تصلب جانبي مخل بالعضل. كان متوسط العمر 51, 70 سنة وشكلت الفئة العمرية ما بين 51 و 60 سنة الأغلبية مع هيمنة ملحوظة للذكور (نسبة الجنس 4, 2). كانت الفترة الفاصلة بين ظهور الأعراض و المشورة الطبية ما بين 5 أشهر إلى 5 سنوات. بدأت الأعراض الافتتاحية بشكل تدريجي في 76 % من الحالات و أثرت بشكل رئيسي على القدرة الحركية للأطراف في 62,16 % من الحالات مع صعوبة في المشي في 40% من الحالات كما لوحظت اضطرابات النطق في 33,33% من الحالات و اضطرابات البلع في 29,72% من الحالات. بداية المرض في الأطراف العليا كانت أكثر شيوعا في 70,38% من الحالات. ثم التشخيص في مرحلة مبكرة من المرض في 85 % من الحالات. لقد أنجز تخطيط كهربائية العضل لدى جميع المرضى، وأظهر انهيار سرعة التوصيل العصبي لدى جميع الحالات كما خضع 7,83% من المرضى للتصوير بالرنين المغناطيسي النخاعي وقد كشف عن سحائية لدى مريضين وخضع 63,30% من المرضى لتصوير بالرنين المغناطيسي للرأس ولم تكشف النتائج عن أي خلل. كان المرض تنكسيا في 4,96% من الحالات بينما كان ناتجا عن أسباب أخرى في 6,3% من الحالات. لقد استفاد جميع المرضى من

العلاج الطبيعي و تم عرض تصحيح النطق على % 3,15 من المرضى كما لجأ % 7,11 من المرضى لإجراء عملية في المعدة واستلزمت حالة % 20,7 من المرضى قناع التهوية بينما قام % 8,1 من المرضى بإجراء ثقب في الحنجرة. لقد توفي % 48,64 من الحالات بينما عرفت حالة % 36,03 من المرضى تدهورا وفقد تتبع % 31,15 من المرضى. يقدر متوسط الوفاة ب 3 سنوات.

الخاتمة: بعد هذه الدراسة، كانت نتائجنا تتفق عموما مع البيانات العالمية والخصائص المعروفة عن التصلب الجانبي المخل بالعضل (ذروة التردد، هيمنة الذكور وشيوع النوع ذو بداية في الأطراف العليا).

BIBLIOGRAPHIE

1. **Soriani MH, Desnuelle C.**
Epidémiologie de la SLA.
Revue neurologique 2009;165:627-640.
2. **Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I, Vassallo E, Oliveri G, Nasuelli et al.**
Stem cell treatment in amyotrophic lateral sclerosis.
Journal of the neurological sciences 2008; 265(1):78-83.
3. **Czarzasta J, Habich A, Siwek T, Czaplinski A, Maksymowicz W, Wojtkiewicz J.**
Stem cells for ALS: an overview of possible therapeutic approaches.
International Journal of Developmental Neuroscience 2017.
4. **Couratier P, Marin B, Lautrette G, Nicol M, Preux PM.**
Épidémiologie, spectre clinique de la SLA et diagnostics différentiels.
Presse Med. 2014; 43:538-548.
5. **Couratier P , Corcia P, Lautrette G, Nicol M, Preux PM, Marin B.**
Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature
Revue neurologique 2016;172(1):37-45.
6. **Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ.**
Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review.
Neurology 2007: 68:1002-1007.
7. **Doi Y, Atsuta N, Sobue G, Morita M, Nakano I.**
Prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Japan.
Journal of epidemiology 2014; 24(6):494-499.
8. **Jean-Claude Dupont.**
Les génies de la science : Charcot – A la conquête du cerveau
N° 37 novembre 2008.
9. **Christian Alzheimer.**
Molecular and Cellular Biology of Neuroprotection in the CNS.
Volume number: 513 2002 Kluwer Academic / Plenum Publishers and Landes Bioscience.
ISBN 0-306-47414-X AEMB
10. **Pradat PF, Corcia P, Meininger V.**
Sclérose latérale amyotrophique.
EMC-Neurologie 2016;13(2):1-15

11. **Mackenzie IR, Bigio EH, Ince PG, Geser F, Neumann M, Cairns NJ, et al.**
Pathological TDP-43 distinguishes sporadic amyotrophic lateral sclerosis from amyotrophic lateral sclerosis with SOD1 mutations.
Ann Neurol 2007;61:427-34.
12. **Spreux-Varoquaux O, Bensimon G, Lacomblez L, Salachas F, Pradat PF, Le Forestier N, et al.** Glutamate levels in cerebrospinal fluid in amyotrophic lateral sclerosis: a reappraisal using a new HPLC method with coulometric detection in a large cohort of patients.
J Neurol Sci 2002;193:73-8.
13. **Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Powe L, Durrleman S, et al.**
A confirmatory dose-ranging study of riluzole in ALS. ALS/Riluzole Study Group-II.
Neurology 1996;47(6 Suppl. 4):S242-50.
14. **Pradat PF, Dupuis L.**
Neuroprotective strategies in amyotrophic lateral sclerosis: modulation of neurotransmitter and neurotrophic input to motoneurons. In: Kostrzewa RM, editor. Handbook of neurotoxicity.
New York: Springer; 2014:1417-34.
15. **Lloyd CM, Richardson MP, Brooks DJ, al Chalabi A, Leigh PN.**
Extramotor involvement in ALS: PET studies with the GABA (A) ligand [(11)C]flumazenil.
Brain 2000;123(Pt11):2289-96.
16. **Foerster BR, Callaghan BC, Petrou M, Edden RA, Chenevert TL, Feldman EL.**
Decreased motor cortex gamma-aminobutyric acid in amyotrophic lateral sclerosis.
Neurology 2012;78:1596-600.
17. **Chang Q, Martin LJ.**
Glycine receptor channels in spinal motoneurons are abnormal in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis.
J Neurosci 2011;31:2815-27.
18. **Malaspina A, Ngoh SF, Ward RE, Hall JC, Tai FW, Yip PK, et al.**
Activation transcription factor-3 activation and the development of spinal cord degeneration in a rat model of amyotrophic lateral sclerosis.
Neuroscience 2010;169:812-27.
19. **Cohen-Adad J, El Mendili MM, Morizot-Koutlidis R, Lehericy S, Meininger V, Blanche S, et al.** Involvement of spinal sensory pathway in ALS and specificity of cord atrophy to lower motor neuron degeneration.
Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener 2013;14:30-8.

20. **Iglesias C, Sangari S, El Mendili MM, Benali H, Marchand-Pauvert V, Pradat PF.**
Electrophysiological and spinal imaging evidences for sensory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis.
BMJ Open 2015;5:e007659.
21. **Clement AM, Nguyen MD, Roberts EA, Garcia ML, Boillee S, Rule M, et al.**
Wild-type nonneuronal cells extend survival of SOD1 mutant motor neurons in ALS mice.
Science 2003;302:113-7.
22. **Xiao Q, Zhao W, Beers DR, Yen AA, Xie W, Henkel JS, et al.**
Mutant SOD1(G93A) microglia are more neurotoxic relative to wild-type microglia.
J Neurochem 2007;102:2008-19.
23. **Pradat PF, Bruneteau G, Gonzalez de Aguilar JL, Dupuis L, Jokic N, Salachas F, et al.**
Muscle Nogo-A expression is a prognostic marker in lower motor neuron syndromes.
Ann Neurol 2007;62:15-20.
24. **Pradat PF, Kabashi E, Desnuelle C.**
Deciphering spreading mechanisms in amyotrophic lateral sclerosis: clinical evidence and potential molecular processes.
Curr Opin Neurol 2015;28:455-61.
25. **Jucker M, Walker LC.**
Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases.
Nature 2013;501:45-51.
26. **Robberecht W, Philips T.**
The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis.
Nat Rev Neurosci 2013;14:248-64.
27. **Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Mitchell D, Swingler RJ, et al.**
Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2010;81:385-90.
28. **Beghi E, Logroscino G, Chiò A, Hardiman O, Mitchell D, Swingler R et al.**
The epidemiology of ALS and the role of population based registries.
Biochim. Biophys. Acta 2006; 1762:1150-1157.
29. **Bastos A.F, Orsini M, Machado D, Mello M.P, Nader S, Silva J.G et al.**
Amyotrophic lateral sclerosis: one or multiple causes?
Neurol. Int 2011; 3(1):4.

30. **Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler R.J et al.**
Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe.
J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2010; 81:385–390.
31. **McGuire V, Longstreth W.T, Koepsell T.D, Van Belle G.**
Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in three counties in western Washington State.
Neurology 1996; 47:571–573.
32. **Logroscino G, Traynor B. J, Hardiman O, Chiò A, Mitchell D, Swingler R. J et al.**
Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe.
Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2010; 81(4):385–390.
33. **Uenal H, Rosenbohm A, Kufeldt J, Weydt P, Goder K, Ludolph A et al.**
Incidence and geographical variation of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) in Southern Germany-completeness of the ALS registry Swabia.
PloS one 2014; 9(4):93932.
34. **Couratier P, Marin B, Lautrette G, Nicol M, Preux PM.**
Épidémiologie, spectre clinique de la SLA et diagnostics différentiels.
Presse Médicale 2014; 43:538–548.
35. **O'Toole O, Traynor BJ, Brennan P, Sheehan C, Frost E, Corr B,et al.**
Epidemiology and clinical features of amyotrophiclateral sclerosis in Ireland between 1995 and 2004.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79:30–2.
36. **Beghi E, Millul A, Micheli A, Vitelli E, Logroscino G.**
Incidence of ALS in Lombardy, Italy.
Neurology 2007; 68:141–5.
37. **Forbes RB, Colville S, Parratt J, Swingler RJ.**
The incidence of motor neuron disease in Scotland.
J Neurol 2007; 254:866–9.
38. **Logroscino G, Beghi E, Zoccolella S, Palagano R, Fraddosio A, Simone IL, et al.**
Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in southern Italy: a population based study.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76:1094–8.
39. **Sorenson EJ, Stalker AP, Kurland LT, Windebank AJ.**
Amyotrophic lateral sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1925 to 1998.
Neurology 2002; 59:280–2.

40. **Abhinav K, Stanton B, Johnston C, Hardstaff J, Orrell RW, Howard R, et al.**
Amyotrophic lateral sclerosis in South-East England: a population-based study. The South-East England register for amyotrophic lateral sclerosis (SEALS Registry).
Neuroepidemiology 2007; 29:44-8.
41. **Vazquez MC, Ketzoian C, Legnani C, Rega I, Sanchez N, Perna A, et al.**
Incidence and prevalence of amyotrophic lateralsclerosis in Uruguay: a population-based study.
Neuroepidemiology 2008; 30:105-11.
42. **Chiò A, Calvo A, Dossena M, Ghiglione P, Mutani R, Mora G.**
ALS in Italian professional soccer players: The risk is still present and could be soccer-specific.
Amyotrophic lateral sclerosis 2009; 10(4):205-209.
43. **Donaghy C, Clarke J, Patterson C, Kee F, Hardiman O, Patterson V.**
The epidemiology of motor neuron disease in Northern Ireland using capture-recapture methodology.
Amyotrophic Lateral Sclerosis 2010; 11(4):374-378.
44. **Mehta P, Antao V, Kaye W, Sanchez M, Williamson D, Bryan L et al.**
Division of Toxicology and Human Health Sciences, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, Georgia, Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
Prevalence of amyotrophic lateral sclerosis – United States, 2010-2011. Morb. Mortal. Wkly. Rep. Surveill. Summ, 2014; 63:1-14.
45. **Tsai CP, Wang KC, Hwang CS, Lee IT, Lee CTC.**
Incidence, prevalence, and medical expenditures of classical amyotrophic lateral sclerosis in Taiwan, 1999-2008.
Journal of the Formosan Medical Association 2013; 114(7):612-619.
46. **Dietrich-Neto F, Callegaro D, Dias-Tosta E, Silva HA, Ferraz ME, Lima JM et al.**
Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: 1998 national survey.
Arq. Neuropsiquiatr 2000; 58(3A):607-615.
47. **Doi Y, Atsuta N, Sobue G, Morita M, Nakano I.**
Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Japan.
J. Epidemiol. Jpn 2014; 24(6):494-499.
48. **Couratier P, Desport JC, Druet-Cabanac M, Preux PM.**
Epidémiologie. Dans: SLA - Une prise en charge multidisciplinaire : Tome I, eds.
Expressions Santé Editions: Paris, 2002:11-18.

49. **Imounan F, Lahbouje S, Hsaini Y, Regragui W, Ait Ben Haddou EH, Benomar A et al.**
Aspects cliniques et environnementaux de la sclérose latérale amyotrophique chez une population marocaine: étude de 60 cas.
La Tunisie Médicale 2015; Vol 93(6):365–370.
50. **Couratier P, Marin B, Lautrette G, Nicol M, Preux PM.**
Épidémiologie, spectre clinique de la SLA et diagnostics différentiels.
Presse Med. 2014; 43(5): 538–548.
51. **Marin B, Gil J, Preux, PM, Funalot B, Couratier P.**
Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in the Limousin region of France, 1997–2007.
Amyotrophic Lateral Sclerosis 2009; 10(4):216–220.
52. **Gunnarsson LG, Lindberg G, Söderfeldt B, Axelson O.**
Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden in relation to occupation.
Acta neurologica scandinavica 1991; 83(6):394–398.
53. **Kurtzke JF.**
Risk factors in amyotrophic lateral sclerosis.
Advances in neurology 1991; 56:245–270.
54. **Beghi E, Logroscino G, Chiò A, Hardiman O, Mitchell D, Swingler R et al.**
The epidemiology of ALS and the role of population based registries.
Biochim. Biophys. Acta 2006; 1762(11):1150–1157.
55. **Mandrioli J, Biguzz S, Guidi C, Venturini E, Sette E, Terlizzi E et al.**
Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Emilia Romagna Region (Italy): a population based study.
Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration 2014; 15(3–4), 262–268.
56. **Uenal H, Rosenbohm A, Kufeldt J, Weydt P, Goder K, Ludolph A et al.**
Incidence and Geographical Variation of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) in Southern Germany – Completeness of the ALS Registry Swabia.
Plos one 2014; 9(4):93932.
57. **Wolf J, Wöhrle JC, Palm F, Nix WA, Maschke M, Safer A, et al.**
Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Rhineland-Palatinate, Germany.
Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration 2014; 15(3–4):269–274
58. **De Almeida JL, Silvestre R, Pinto AC, De Carvalho M.**
Exercise and amyotrophic lateral sclerosis.
Neurological Sciences 2012; 33(1):9–15.

59. **Patel BP, Hamadeh MJ.**
Nutritional and exercise-based interventions in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis.
Clin. Nutr. Edinb. Scotl 2009; 28(6):604-617.
60. **Pupillo E, Messina P, Giussani G, Logroscino G, Zoccolella S, Chiò A et al.**
Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: a European population-based case-control study.
Ann. Neurol 2014 ; 75(5) :708-716.
61. **Lui AJ, Byl NN.**
A systematic review of the effect of moderate intensity exercise on function and disease progression in amyotrophic lateral sclerosis.
Journal of Neurologic Physical Therapy; 33(2):68-87.
62. **Nelson LM, McGuire V, Longstreth WT, Matkin C.**
Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. I. Cigarette smoking and alcohol consumption.
American journal of epidemiology 2000; 151(2):156-163.
63. **Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Heederik D, Huisman MHB et al.**
Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review.
Amyotroph. Lateral Scler 2009; 10:302-309.
64. **Corcia PH, Blasco H, Camu W.**
Génétique de la sclérose latérale amyotrophique.
Presse Med 2014;43:555-562.
65. **Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL.**
El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis.
Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord 2000;1:293-9.
66. **Chio A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G.**
Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011;82:740-6.
67. **Vial C.**
Quels sont les critères cliniques de SLA en fonction des formes cliniques ?
Rev Neurol. Jun 2006;162(2):25-8.

68. **Bouche P, Forestier N.**
Sclérose latérale amyotrophique (1). Aspects cliniques.
Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Neurologie 1999; 17-078-A10.
69. **Couratier P, Druet-Cabanac M, Truong CT, Bernet-Bernady P, Dumas M, Vallat JM et al.**
Intérêts d'une base de données informatisée dans le diagnostic et le suivi de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique.
Revue neurologique 2000 ; 156(4):357-363.
70. **Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM.**
Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study.
Archives of neurology 2000; 57(8):1171-1176.
71. **Pradat PF, Bruneteau G, Munerati E, Salachas F, Le Forestier N, Lacomblez L, et al.**
Extrapyramidal stiffness in patients with amyotrophic lateral sclerosis.
Mov Disord 2009;24:2143-8.
72. **Riku Y, Atsuta N, Yoshida M, Tatsumi S, Iwasaki Y, Mimuro M, et al.**
Differential motor neuron involvement in progressive muscular atrophy: a comparative study with amyotrophic lateral sclerosis.
BMJ Open 2014;4:005213.
73. **Forestier N, Maisonobe T, Spelle L, Lesort A, Salachas F, Chassande B et al.**
Qu'en est-il de la sclérose latérale primitive?
Revue neurologique 2000; 156(4):364-371.
74. **HAS.**
Prise en charge des personnes atteintes de sclérose latérale amyotrophique
Conférence de consensus No. version longue 2006.
75. **Brooks BR.**
ALS-Plus -Where does it begin, where does it end?
J Neurol Sci. Oct 2014; 345(1-2):1-2.
76. **McCluskey L, Vandriel S, Elman L, Van Deerlin VM, Powers J, Boller A, et al.**
ALSPlus syndrome: Non-pyramidal features in a large ALS cohort. J Neurol Sci. Oct 2014; 345(1-2):118-24.
77. **Mitsumoto H, Chad D, Pioro E.**
Amyotrophic Lateral Sclerosis 1998; Phila. Davis.

78. **Jafari-Schluep HF, Khoris J, Mayeux-Portas V, Hand C, Rouleau G, Camu W.**
[Superoxyde dismutase 1 gene abnormalities in familial amyotrophic lateral sclerosis: phenotype/genotype correlations. The French experience and review of the literature].
Rev. Neurol 2004;160:44-50.
79. **Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V.**
Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study.
J. Neurol. Sci 2008; 268(1):28-32.
80. **Desai J, Swash M.**
Extrapyramidal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: backward falls and retropulsion.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1999; 67(2):214-216.
81. **Schimke N, Krampfl K, Petri S, Dengler R, Bufler J.**
[Cerebellar symptoms in motor neuron diseases. Special form of amyotrophic lateral sclerosis plus syndrome].
Nervenarzt 2002; 73(8):751-753.
82. **Ohki M, Kanayama R, Nakamura T, Okuyama T, Kimura Y, Koike Y.**
Ocular abnormalities in amyotrophic lateral sclerosis.
Acta Oto-Laryngol. Suppl 1994; 511:138-142.
83. **Palmowski A, Jost WH, Prudlo J, Osterhage J, Käsmann B, Schimrigk K.**
Eye movement in amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal study.
Ger. J. Ophthalmol 1995; 4(6):355-362.
84. **De Carvalho M, Nogueira A, Pinto A, Miguens J, Sales Luís ML.**
Reflex sympathetic dystrophy associated with amyotrophic lateral sclerosis.
J. Neurol. Sci 1999; 169(1):80-83.
85. **Swash M.**
The skin in ALS. Amyotroph. Lateral Scler.
Mot. Neuron Disord. Neuron Dis 2000; 1:140-141.
86. **Brooks BR.**
El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis.
J Neurol Sci. Jul 1994; 124:96-117.

87. **Guennoc AM, Camu W, Corcia P.**
Les critères d'Awaji: les nouveaux critères diagnostiques de la sclérose latérale amyotrophique.
Revue neurologique 2013; 169 (6):470–475.
88. **Bresch S, Delmont E, Soriani MH, Desnuelle C.**
Apport de l'électromyogramme dans le diagnostic précoce des SLA à début bulbaire: comparaison des critères d'El Escorial, d'El Escorial modifiés et d'Awaji.
Rev Neurol 2014;170:134–9.
89. **De Carvalho M, Swash M.**
Fasciculation potentials and earliest changes in motor unit physiology in ALS.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013;84:963–8.
90. **Pradat PF.**
Atrophie bulbo–spinale liée à l'X : une maladie rare mais un diagnostic différentiel fréquent de la sclérose latérale amyotrophique.
Presse Med 2014;43:580–6.
91. **De Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, et al.**
Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS.
Clin Neurophysiol 2008;119:497–503.
92. **Iglesias C, Sangari S, El Mendili MM, Benali H, Marchand–Pauvert V, Pradat PF.**
Electrophysiological and spinal imaging evidences for sensory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis.
BMJ Open 2015;5:e007659.
93. **Sasaki S.**
Sporadic lower motor neuron disease with a snake eyes appearance on the cervical anterior horns by MRI.
Clin Neurol Neurosurg 2015;136:122–31.
94. **Peretti–Viton P, Azulay JP, Trefouret S, Brunel H, Daniel C, Viton JM et al.**
MRI of the intracranial corticospinal tracts in amyotrophic and primary lateral sclerosis.
Neuroradiology 1999; 41(10):744–9.
95. **Zhang L, Ulug AM, Zimmerman RD, Lin MT, Rubin M, Beal MF.**
The diagnostic utility of FLAIR imaging in clinically verified amyotrophic lateral sclerosis.
J Magn Reson Imaging 2003; 17(5):521–7.

96. **El Mendili MM, Chen R, Tiret B, Pelegriani-Issac M, Cohen-Adad J, Lehericy S, et al.**
Validation of a semiautomated spinal cord segmentation method. *J Magn Reson Imaging* 2015;41:454-9.
97. **Iglesias C, Sangari S, El Mendili MM, Benali H, Marchand-Pauvert V, Pradat PF.**
Electrophysiological and spinal imaging evidences for sensory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis.
BMJ Open 2015;5:e007659.
98. **Tranchant C.**
Quelle est la place des autres examens complémentaires ?
Revue Neurologique 2006 juin;162,2(0):50-6.
99. **Vercelletto M, Belliard S, Wiertlewski S, Venisse T, Magne C, Duyckaerts C.**
Aspects neuropsychologiques et scintigraphiques des démences fronto-temporales précédant l'atteinte du motoneurone.
Rev Neurol 2003; 159(5):529-42.
100. **Verstichel P.**
False recognition of faces associated with frontotemporal dementia with prosopagnosia.
Rev Neurol 2005;161:804-16.
101. **Vercelletto M, Ronin M, Huvet M, Magne C, Feve JR.**
Frontal type dementia preceding amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychological and SPECT study of five clinical cases.
Eur J Neurol 1999;6(3):295-9.
102. **De Souza LC, Sarazin M, Samri D, Kas A, Lehericy S, Levy R et al.**
Démence sémantique associée à une sclérose latérale amyotrophique.
Revue neurologique 2009; 165(3):278-281.
103. **Rafai MA, Boulaajaj FZ, Moutawakil F, Addali N, El Moutawakkil B., Fadel H et al.**
Neurological manifestation revealing primitive Gougerot-Sjögren syndrome: 9 cases. *Joint Bone Spine* 2009; 76(2):227-33.
104. **Zahlane S, Louhab N, El Mellakh M, Kissani N.**
Syndrome de corne antérieure : révélation rare d'un syndrome de Gougerot-Sjögren primitif
Revue du rhumatisme 2016; 83:223-225.
105. **Sadot E, Carluer L, Corcia P, Delozier Y, Levy C, Viader F.**
Breast cancer and motor neuron disease: clinical study of seven cases.
Amyotroph. Lateral Scler 2007; 8(5):288-291.

106. **Fois AF, Wotton CJ, Yeates D, Turner MR, Goldacre MJ.**
Cancer in patients with motor neuron disease, multiple sclerosis and Parkinson's disease: record linkage studies.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2010; 81:215–221.
107. **Freedman DM, Curtis RE, Daugherty SE, Goedert JJ, Kuncu RW, Tucker MA.**
The association between cancer and amyotrophic lateral sclerosis.
Cancer Causes Control 2013; CCC 24(1):55–60.
108. **Freedman DM, Wu J, Daugherty SE, Kuncu RW, Enewold LR, Pfeiffer RM.**
The risk of amyotrophic lateral sclerosis after cancer in U.S. elderly adults: a population based prospective study.
Int. J. Cancer J. Int. Cancer 2014; 135(7):1745–1750.
109. **Seelen M, van Doormaal PTC, Visser AE, Huisman MHB, Roozkrans MHJ, de Jong SW et al.**
Prior medical conditions and the risk of amyotrophic lateral sclerosis.
J. Neurol 2014; 261:1949–1956.
110. **Fang F, Al-Chalabi A, Ronnevi LO, Turner MR, Wirdefeldt K, Kamel F et al.**
Amyotrophic lateral sclerosis and cancer: a register-based study in Sweden.
Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener 2013; 14(5–6):362–368.
111. **Cartalat-Carel S, Camdessanché JP, Antoine JC, Honnorat J.**
Syndromes neurologiques paranéoplasiques
EMC-Neurologie 2005; 2:191–203.
112. **Forsyth PA, Dalmau J, Graus F, Cwik V, Rosenblum MK, Posner JB et al.**
Motor neuron syndromes in cancer patients.
Ann Neurol 1997; 41(6):722–30.
113. **Kent Shellenberger M, Groves L, Shah J, Gary D. Novack GD.**
A controlled pharmacokinetic evaluation of tizanidine and Baclofen at steady state.
Drug metabolism and disposition 1999; 27(2):201–204.
114. **Assouline A, Levy A, Abdelnour-Mallet M, Gonzalez-Bermejo J, Lenglet T, Le Forestier N et al.**
Radiation therapy for hypersalivation: a prospective study in 50 amyotrophic lateral sclerosis patients.
Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 88(3):589–95.

115. **Pradat PF, Dupuis L.**
Traitements de la SLA : actualités en 2014 et perspectives
Presse Med. 2014; 43:595-602.
116. **Consensus conference.**
Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal Hypoventilation. A consensus conference report.
Chest 1999; 116(2):521-34.
117. **Bach JR.**
Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS.
Chest 2002; 122:92-8.
118. **Lyall RA, Donaldson N, Fleming T, Wood C, Newsom-Davis I, Polkey MI et al.**
A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation.
Neurology 2001; 57:153-6.
119. **Traynor B, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O.**
An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Ireland, 1996-2000.
J Neurol 2003; 250(4): 473-479.
120. **Desnuelle C, Dib M, Garrel C, Favier A.**
A double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of alpha-tocopherol (vitamin E) in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. ALS riluzole-tocopherol Study Group.
Amyotroph. Lateral Scler. Other Motor Neuron Disord. 2001 mars; 2(1):9-18.
121. **Ropper A, Samuels M, Klein J.**
Adams and Victor's Principles of Neurology 10th Edition, 10 edition, ed. McGraw-Hill Professional, New York, 2014.
122. **Soriani MH, Desnuelle C.**
Épidémiologie de la SLA.
Rev Neurol. Aug 2009; 165(8-9):627-40.
123. **Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O.**
An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis--a population-based study in Ireland, 1996-2000.
J. Neurol 2003; 250(4):473-479.

124. **Seljeseth YM, Vollset SE, Tysnes OB,**
Increasing mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Norway?
Neurology 2000;55(9):1262–1266.
125. **Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ.**
Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review.
Neurology 2007; 68, 1002–1007.
126. **Czaplinski A, Yen AA, Appel SH.**
Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival.
J Neurol 2006; 253(11):1428–1436
127. **Zoccolella S, Beghi E, Palagano G, Fraddosio A, Guerra V, Samarelli V et al.**
Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79(1):33–37.
128. **Chiò A, Traynor BJ, Lombardo F, Fimognari M, Calvo A, Ghiglione P et al.**
Prevalence of SOD1 mutations in the Italian ALS population.
Neurology 2008; 70(7):533–537.
129. **Vucic S, Kiernan MC.**
Pathophysiologic insights into motor axonal function in Kennedy disease.
Neurology 2007; 69(19), 1828–1835.
130. **Talbot K.**
Motor neuron disease: the bare essentials.
Pract. Neurol 2009; 9(5), 303–309.
131. **Sabatelli M, Zollino M, Luigetti M, Grande AD, Lattante S, Marangi G et al.**
Uncovering amyotrophic lateral sclerosis phenotypes: clinical features and long-term follow-up of upper motor neuron-dominant ALS.
Amyotroph. Lateral Scler 2011; 12(4):278–282.
132. **Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH.**
Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction.
Brain J. Neurol 1995; 118 (Pt 3):707–719.
133. **Pupillo E, Messina P, Logroscino G, Beghi E.**
Long-term survival in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study.
Ann. Neurol 2014; 75(2), 287–297.

134. **Preux PM, Couratier P, Boutros-Toni F, Salle JY, Tabaraud F, Bernet-Bernady P et al.**
Survival prediction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Age and clinical form at onset are independent risk factors.
Neuroepidemiology 1996; 15(3):153-160.
135. **Fujimura-Kiyono C, Kimura F, Ishida S, Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M**
Onset and spreading patterns of lower motor neuron involvements predict survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2011; 82(11):1244-1249.
136. **Georgouloupoulou E, Fini N, Vinceti M, Monelli M, Vacondio P, Bianconi G et al.**
The impact of clinical factors, riluzole and therapeutic interventions on ALS survival: a population based study in Modena, Italy.
Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener 2013; 14(5-6):338-345.
137. **Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ.**
Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial.
Lancet Neurol 2006; 5(2):140-147.
138. **Hu WT, Shelnutt M, Wilson A, Yarab N, Kelly C, Grossman M et al.**
Behavior matters--cognitive predictors of survival in amyotrophic lateral sclerosis.
Plos One 2013; 8(2):57584.
139. **Marin B, Desport JC, Kajeu P, Jesus P, Nicolaud B, Nicol M et al.**
Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2011; 82(6):628-634.
140. **Nakamura R, Atsuta N, Watanabe H, Hirakawa A, Watanabe H, Ito M et al.**
Neck weakness is a potent prognostic factor in sporadic amyotrophic lateral sclerosis patients.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2013; 84(12):1365-1371.
141. **Traxinger K, Kelly C, Johnson BA, Lyles RH, Glass JD.**
Prognosis and epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: Analysis of a clinic population, 1997-2011.
Neurol. Clin. Pract 2013; 3(4):313-320.

142. **Lee CTC, Chiu YW, Wang KC, Hwang CS, Lin KH, Lee IT et al.**
Riluzole and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis long-term and short-term survival: a population-based study of 1149 cases in Taiwan.
J. Epidemiol. Jpn. Epidemiol. Assoc 2013; 23(1):35-40.
143. **De Jong SW, Huisman MHB, Sutedja NA, van der Kooi AJ, de Visser M, Schelhaas HJ et al.**
Smoking, alcohol consumption, and the risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study.
Am. J. Epidemiol 2012; 176:233-239.
144. **Weisskopf MG, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Cudkowicz M, Ascherio A.**
Prospective study of cigarette smoking and amyotrophic lateral sclerosis.
Am. J. Epidemiol 2004; 160(1):26-33.
145. **Landers JE, Melki J, Meininger V, Glass JD, van den Berg LH, Van Es MA et al.**
Reduced expression of the Kinesin-Associated Protein 3 (KIFAP3) gene increases survival in sporadic amyotrophic lateral sclerosis.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2009; 106(22):9004-9009.
146. **Van Hoecke A, Schoonaert L, Lemmens R, Timmers M, Staats KA, Laird AS et al.**
EPHA4 is a disease modifier of amyotrophic lateral sclerosis in animal models and in humans.
Nat. Med 2012;18(9):1418-1422.
147. **Juneja T, Pericak-Vance MA, Laing NG, Dave S, Siddique T.**
Prognosis in familial amyotrophic lateral sclerosis: progression and survival in patients with glu100gly and ala4val mutations in Cu,Zn superoxide dismutase.
Neurology 1997; 48(1):55-57.
148. **Bäumer D, Hilton D, Paine SML, Turner MR, Lowe J, Talbot K et al.**
Juvenile ALS with basophilic inclusions is a FUS proteinopathy with FUS mutations.
Neurology 2010; 75(7):611-618.
149. **Scotton WJ, Scott KM, Moore DH, Almedom L, Wijesekera LC, Janssen et al.**
Prognostic categories for amyotrophic lateral sclerosis.
Amyotroph. Lateral Scler 2012;13(6):502-508.
150. **Pinto A, de Carvalho M, Evangelista T, Lopes A, Sales-Luís L.**
Nocturnal pulse oximetry: a new approach to establish the appropriate time for non-invasive ventilation in ALS patients.
Amyotrophic Lateral Sclerosis and other motor neuron disorders 2003; 4(1):31-35.

151. **Spataro R, Ficano L, Piccoli F, La Bella V.**
Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: effect on survival.
J. Neurol. Sci 2011; 304(1):44–48.
152. **Dal Bello–Haas V, Florence JM.**
Therapeutic exercise for people with amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease. Cochrane Database Syst. Rev 2013; 5, CD005229.
153. **Traynor BJ, Alexander M, Corr B, Frost E, Hardiman O.**
An outcome study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis—a population–based study in Ireland, 1996–2000.
J. Neurol 2003; 250(4), 473–479.
154. **Roubeau V, Blasco H, Maillot F, Corcia P, Praline J.**
Nutritional assessment of amyotrophic lateral sclerosis in routine practice: value of weighing and bioelectrical impedance analysis.
Muscle Nerve 2015; 51(4):479–484.
155. **Pupillo E, Messina P, Logroscino G, Beghi E.**
Long–term survival in amyotrophic lateral sclerosis: A population–based study.
Ann. Neurol 2014; 75(2), 287–297.
156. **Marin B, Desport J.C, Kajeu P, Jesus P, Nicolaud B, Nicol M et al.**
Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2011; 82(6), 628–634.
157. **Camu W, Tremblier B, Plassot C, Alphandery S, Salsac C, Pageot N et al.**
Vitamin D confers protection to motoneurons and is a prognostic factor of amyotrophic lateral sclerosis.
Neurobiol. Aging 2014;a35(5):1198–1205.
158. **Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E, Fuller C, Hilt D, Thurmond B et al.**
The ALSFRS–R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III).
J Neurol Sci. Oct 1999; 169(1–2):13–21.
159. **Couratier P, Torny F, Lacoste M.**
Échelles fonctionnelles de la sclérose latérale amyotrophique.
Rev Neurol. Apr 2006;162(4):502–7.

160. Soriani MH, Desnuelle C.
Épidémiologie de la SLA.
Rev Neurol. Aug 2009;165(8-9):627-40.

قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف
والأحوال باذلة وسعي في إنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلة رعايتي الطبية للقريب والبعيد،
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسخره لنفع الإنسان لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرنني، وأكون أختاً لكل زميل في المهنة

الطبية متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلايتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

**التصلب الجانبي المخل بالعضل:
تجربة مصلحة أمراض الأعصاب
بالمستشفى الجامعي محمد السادس ، مراكش**

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 15 / 06 / 2017
من طرف

الآنسة إبتسام الصوطي

المزودة في 11 يناير 1990 بالدار البيضاء

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

التصلب الجانبي المخل بالعضل - الحالات السريرية - العلاج.

اللجنة

الرئيس

المشرف

الحكام

ن. كيساني

أستاذ في أمراض الجهاز العصبي

ن. لوهاب

أستاذة مبرزة في أمراض الجهاز العصبي

م. لمجاوي

أستاذ في جراحة المخ والأعصاب

ر. رفيق

أستاذ مبرز في أمراض الجهاز العصبي

م. زحلان

أستاذة مبرزة في أمراض الطب الباطني

ن. عدلي

أستاذة مبرزة في أمراض الجهاز العصبي

السيد

السيدة

السيد

السيد

السيدة

السيدة

