

UNIVERSITE MOHAMMED V- RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
-RABAT-

ANNEE 2017

THESE N°:166

SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE:
DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mme TOUIL Wiame

Née Le 07 Novembre 1991 à Tétouan

Pour l'Obtention du doctorat en médecine

MOTS CLES : Sclérose latérale amyotrophique – Epidémiologie – Diagnostic
– Prise en charge – Etude rétrospective.

JURY

Mr. R. OUZZANI

Professeur de Neurologie

PRESIDENT

Mme. N. BIROUK

Professeur de Neurologie

RAPPORTEUR

Mme. W. REGRAGUI

Professeur de Neurologie

JUGES

Mme. M. ABDELJELIL

Professeur de Neurologie



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية 31



بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA



**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Médecine Interne – *Doyen de la FMPR*
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation



Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – *Doyen de la FMPO*
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – *Dir. du Centre National PV*
Chimie thérapeutique *V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC*

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie -**Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale



Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie



Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale

Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Urologie *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHTA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie

Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique

Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila
 Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhousaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhousain*

Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie



Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*
Pr. TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

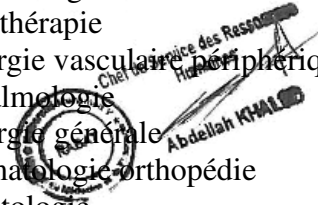
Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologique
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie



Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie plastique et réparatrice
Urologie
Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale



Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryim
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie



Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie



Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique



Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.
O.R.
Service des Ressources Humaines
Abdellah KHALID
RABAT

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootéchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le

Dédicaces



A ma très chère grand-mère Roukaya,

Qui a toujours été dans mon esprit et dans mon cœur. Tes prières, tes encouragements, et ton soutien m'ont été d'un grand secours. Je n'oublierai pas ta force de vivre, ton sens de la dignité et de l'honneur. J'aurai aimé que tu sois parmi nous aujourd'hui, te voir sourire et fière de moi.

Que ton âme repose en paix.



A ma tendre maman Fatima,

*Merci pour t'être armée de patience afin de m'accompagner
dans toutes mes batailles et pour avoir cette force
surhumaine avec laquelle tu arrives toujours à décharger
mes épaules pour que je me sente bien. Merci pour toutes
ces nuits blanches, merci d'être le maître de ma vie, de
t'être convertie en mon ange gardien, de rendre mes peines
plus légères, de m'avoir donné ton cœur plein d'amour et
de me donner la force de réaliser l'impossible.
Tu es mon plus grand privilège et mon plus grand cadeau.*



A mon cher papa Abdalah,

Merci d'être mon merveilleux professeur de bonheur. Tu es quelqu'un d'extraordinairement surprenant qui ne cesse de m'impressionner. Cette confiance et cet amour que tu me portes me rendent plus forte chaque jour.

Tu as été un modèle, un exemple. Tu m'as dit que réussir dans la vie, c'est faire ce qu'on aime et se lever chaque matin heureuse d'une nouvelle journée en devenir. Et grâce à toi, aujourd'hui, je fais quelque chose que j'aime. Je tiens à te remercier d'être comme tu es car malgré les aléas de la vie, tu as su garder la tête haute et n'as jamais baissé les bras ; si tu savais comme je suis fière de toi papa.

Que Dieu vous bénisse et vous prête bonne santé et longue vie.



A ma chère sœur Safaa,

Loin des yeux, mais près du cœur.

Avec toi, j'ai appris à sourire, à partager, j'ai appris à donner et à recevoir, j'ai appris que la vie vaut la peine d'être vécue.

Pour tout ce que tu as fait pour moi, toi la sœur que je porte dans mon cœur, pour tous tes conseils, pour tous nos moments de bonheur, pour cela est bien plus, je veux te remercier

A ma chère tante Loubna,

Tu es l'étoile de ma vie et le soleil de mon quotidien.

Merci d'avoir toujours été là pour moi, merci de m'avoir soutenu, merci de m'avoir appris à avoir confiance en moi, merci d'avoir veillé sur moi. Tu es ma deuxième maman, ma deuxième sœur et surtout ma meilleure amie. Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon affection.



*Aux familles Lahdiri et Touil, à mes chères tantes et oncles, à
mes chers cousines et cousins,*

*Merci...c'est un mot trop simple. Ce que je souhaiterai exprimer est
au-dessus de cela. Je suis à la fois touchée et reconnaissante pour
l'aide et le soutien que vous m'avez toujours apporté. Je vous
souhaite beaucoup de bonheur.*



A mon cher Adil,

*Il n'est de mots susceptibles d'exprimer toute ma gratitude
et mon affection. Ta bonté, ta générosité sont sans limites,
ton grand cœur, tes encouragements ont été pour moi d'un
grand soutien moral.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon attachement et
de mon ravissement.*



*Israa zaidane , Afaf zirari, Amal oulad ali, Iman Tahiri,
Ahmed Zidane Skal, Chakib Touih , Yassin et Abdelamid
Zahdi*

*Vous étiez mon soutien pour toutes les épreuves que nous
ont réservées ces études, et vous seriez même de loin une
source de bonheur et de béatitude. Merci pour votre
générosité, votre soutien, votre solidarité
et tous ces beaux moments qu'on a vécus ensemble et qui
restent mémorables. En témoignage de l'amitié qui nous
uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons
passés ensemble, veuillez trouver dans ce travail
l'expression de mon respect le plus profond et mon affection
la plus sincère. Je prie Dieu pour que notre amitié et
fraternité soient éternelles*



Remerciements



*A notre maitre et président de jury
Monsieur le Professeur OUZZANI Reda,
Chef de service de neurophysiologie clinique,
A l'hôpital des spécialités CHU-IBN SINA RABAT*

*C'est pour nous un immense plaisir de vous voir présider notre thèse.
Nous vous prions de croire en l'expression de notre respect et notre
reconnaissance d'avoir accepté de juger ce travail.*



*A notre maitre et rapporteur de thèse
Madame le Professeur BIROUK Nazha,
Professeur de neurologie,
Au service de neurophysiologie clinique,
A l'hôpital des spécialités CHU –IBN SINA Rabat*

*Je tiens à vous remercier pour la confiance que vous m'avez accordée
en acceptant d'encadrer ce travail, pour vos multiples conseils et
pour tout le temps précieux que vous m'avez consacré. J'aimerais
également vous dire à quel point j'ai apprécié votre grande
disponibilité et votre ponctualité.*

*Enfin, j'étais extrêmement sensible à vos qualités humaines d'écoute
et de compréhension tout au long de ce travail.*



*A mon maitre et membre de jury de thèse
Madame le Professeur BENABDELJLIL Maria,
Professeur de neurologie,
Au service de neurologie A,
A l'hôpital des spécialités CHU-IBN SINA RABAT*

*C'est un grand honneur que vous nous accordez
en acceptant de juger notre travail.*

*Nous voudrions vous transmettre, à travers ce remerciement,
l'expression de nos respects les plus dévoués.*

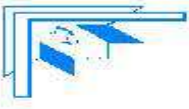


*A notre maitre et membre de jury de thèse
Madame REGRAGUI Wafae,
Professeur de neurologie,
Au service de neurologie B,
A l'hôpital des spécialités CHU-IBN SINA Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous
nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Nous avons eu le privilège de
profiter de vos sages conseils.*





ILLUSTRATIONS



LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 3.1 : Les gènes impliqués dans la SLA.

Tableau 4.1 : Facteurs de risque exogènes de SLA.

Tableau 5.1: Manifestations cliniques de la sclérose latérale amyotrophique.

Tableau 5.2 : Caractéristiques principales des phénotypes de sclérose latérale amyotrophique (SLA) d'après un registre italien de 1332 patients SLA.

Tableau 5.3 : Principaux diagnostics différentiels de la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Tableau 6.1: Pourcentage de patients ayant rapporté un effet pour lequel l'incidence est supérieure d'au moins 1% au placebo.

LISTE DES FIGURES :

Figure 1.1 : Les motoneurones impliqués dans la SLA.

Figure2.1 : Mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la SLA.

Figure 5.1 : IRM conventionnelle dans la SLA (séquences FLAIR) montre un hypersignal visible sur le trajet du faisceau corticospinal, depuis les centres semi-ovales jusqu'au tronc cérébral.

Figure 5.2 : Imagerie de perfusion en SPECT montre une diminution importante de la perfusion au niveau des régions operculo-insulaires et rolandiques, et plus modérée au niveau du cortex préfrontal mésial et dorsolatéral.

Figure 5.3: Critères révisés d'El Escorial.

Figure5.4 : Critères d'Awaji.

Figure8.1 : Répartition des patients selon le sexe.

Figure8.2 : Les facteurs de risque.

Figure 8-3 : Les formes de début.

Figure 8.4 : L'histoire naturelle de la SLA chez 21 patients.

ABRÉVIATIONSET ACRONYMES:

AAN: American Académie of neurology.

AD:dominant

AR:recessive

BMAA: Cyanotoxine b-methyl-amino-alanine.

Bulb : Bulbaire.

CPK : Créatine phosphokinase.

CV : Capacité vitale.

CVF : Capacités vitales forcées.

DER : Dépense énergétiques.

DFT : Démence fronto-temporale.

DIAPH : Diaphragme.

DRO : Dérivés réactifs de l'oxygène.

EALSC: European ALS Consortium.

EFNS: European Federation of Neurological Societies.

EMG: Electromyogramme.

ENMG: Electroneuromyogramme.

FiO₂: Fraction of inspired Oxygen.

FUS-TLS: Protein fused in sarcoma/translated in liposarcoma.

GABA : Acide gamma-aminobutyrique.

GPE:Gastrostomie par voie endoscopique.

GPR : Gastrostomie par voie radiologique.

LCR : Liquide céphalo-rachidien.

MB : Membre.

MI : Membre inférieur.

MID : Membre inférieur droit.

MIG : Membre inférieur gauche.

MN : Motoneurones.

MNC : Motoneurone central.

MNP : Motoneurone périphérique.

MS : Membre supérieur.

MSD : Membre supérieur droit.

MSG : membre supérieur gauche.

NAA : N-acétyl-aspartate.

PIM: Pression inspiratoire maximale.

PIN : Pression inspiratoire nasale.

PrPc : Protéine prion.

PrPsc : Protéine prion "scrapie".

RMN : Résonance magnétique nucléaire.

ROT : Réflexes ostéo-tendineux.

SLA : Sclérose latérale amyotrophique.

SLP : Sclérose latérale primitive.

SNC : Système nerveux central.

SNG : Sonde nasogastrique.

SOD1 : Superoxyde dismutase.

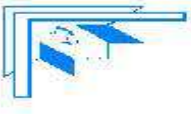
TDP-43: Protéine TAR-DNA binding protein.

TEP : Tomographie par émission de positons.

VI : Ventilation invasive.

VIH : Immunodéficience humaine.

VNI : Ventilation non invasive.



SOMMAIRE



INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE 1 : ANATOMOPATHOLOGIE.....	3
I-Anatomie	4
II-Histologie :	6
CHAPITRE 2 :PHYSIOPATHOLOGIE.....	8
I-Une anomalie de l'homéostasie cellulaire.....	9
II-Une anomalie du métabolisme des acides ribonucléiques :.....	10
III-L'excitotoxicité :.....	11
IV-L'inflammation et le rôle des cellules non neuronales.....	12
V-Dysfonctions mitochondriales [20] :.....	13
VI-Mécanisme de propagation :a sclérose latérale	14
A-Mécanisme de type prion :.....	14
B-Une propagation par contiguïté :.....	15
C-Une progression à point de départ focal ou multifocal :.....	15
VII-Le stress oxydatif :	16
CHAPITRE 3 :LA GÉNÉTIQUE.....	18
I-SOD1 :	19
II-C9ORF72 :	20
III-VAPB :	20
IV-ANG :	21
V-TARDBP :.....	21
VI-FUS :	22
VII-Autres gènes :	22
A-DCTN1 :	22
B-DAO :	23
C-OPTN :	23

D-VCP par analyse de l'exome :	23
E-UBQLN2 :	23
CHAPITRE 4 :EPIDEMIOLOGIE.....	26
I-Incidence :	27
A-Incidence en fonction de l'âge :	27
B-Evolution de l'incidence au cours du temps :	27
C-Incidence et géographie :	27
II-Prévalence :	28
III-Sex-ratio:.....	28
IV-Facteursde risque environnementaux :	29
A-Cyanotoxine b-methyl-amino-alanine (BMAA)	29
B-Exposition aux métaux lourds :	29
C-Exposition aux pesticides :	30
D-Exposition électrique professionnelle-électrocution :	30
V-Mode de vie :	31
A-Activité physique :	31
B-Footballeurs professionnels :	32
C-Activités militaires :	32
D-Tabagisme :	32
E-Habitudes alimentaires :	33
VI-Vitamine D	33
CHAPITRE 5 :DIAGNOSTIC.....	36
I-Clinique :	37
A-Les signes d'appel initiaux	37
B-Diagnostic clinique des formes classiques.....	37
1-Signes d'atteinte du motoneurone périphérique [84]	37

2-Signes d'atteinte du motoneurone central [84]	38
3-Signes négatifs [84]	38
C-Formes cliniques :	40
1-Forme classique (forme à début brachial)	40
1-1-Atrophie musculaire : [84]	40
1-2-Les crampes :	41
1-3-Les fasciculations :.....	41
1-4-Syndrome pyramidal	41
1-5-Atteinte bulbaire tardive : [85].....	42
2-Forme bulbaire :	42
3-Forme pseudo-polynévritique :	43
4-Forme pseudo-bulbaire :.....	44
5-Forme avec diplégie brachiale atrophiante [85] :.....	44
6-Forme pyramidale ou sclérose latérale primitive [89,90] :	44
7-Forme avec des signes cognitifs :.....	45
8-Forme familiale	46
9-Forme à début brutal.....	47
10-Formes dites « SLA plus »	47
D-Les symptômes généraux :.....	48
II-Examens complémentaires :	49
A-L'électroneuromyogramme (ENMG) :.....	49
1-Techniques recommandées : [97].....	49
1-1-L'électromyogramme de détection à l'électrode-aiguille.....	49
1-2-L'étude de la conduction motrice	50
1-3-La stimulation répétitive	51
2-Étude de la conduction nerveuse sensitive:.....	52

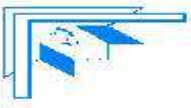
3-Nouvelles techniques[98] :.....	52
B-Les autres examens paracliniques :.....	53
1-Marqueur radiologique :.....	53
1-1-IRM conventionnelle :	53
1-2-Imagerie par tenseur de diffusion :	54
1-3-Techniques d'imagerie fonctionnelle :	54
1-4-Spectroscopie RMN :.....	55
1-5-Techniques d'imagerie nucléaire :.....	55
2-Les marqueurs biologiques :.....	58
3-Les explorations respiratoires :.....	58
C-Hiérarchisation des examens :	58
III-Les critères de diagnostic :	59
A-Les critères d'El Escorial révisés.....	59
B-Les critères d'Awaji :.....	61
IV-Diagnostics différentiels :.....	63
A-Neuropathie motrice multifocale avec bloc de conduction[111] :	63
B-Les compressions médullaires lentes non traumatiques[112]:	64
1-Les myélopathies cervicarthrosiques :	64
2-Autres causes de compressions médullaires lentes nontraumatiques : ..	65
C-La myasthénie[113] :	65
D-Les autres diagnostics différentiels.....	66
1-Crampes et fasciculations bénignes[113] :.....	66
2-Maladie d'Hirayama [111].....	66
3-Le syndrome post-poliomyélite [113]	66
4-Le syndrome de Kennedy ou amyotrophie spinobulbaire progressive [114]	67
5-Les polymyosites [112]	67

6-Syndromes paranéoplasiques et cancers [113].....	68
7-La neuropathie radique [114]	68
8-Gammapathie monoclonale [113]	69
9-Maladies infectieuses [113].....	69
10-Maladies métaboliques et endocriniennes [113]	69
11-Intoxication par les métaux lourds [113].....	70
V-Evolution et facteurs pronostiques :.....	72
A-Facteurs pronostiques :	72
1-Facteurs sociodémographiques :	72
2-Facteurs cliniques :.....	73
3-SLA familiale et sporadique :.....	73
4-Statut respiratoire :	73
5-Score fonctionnel :.....	73
6-Interventions thérapeutiques :	74
CHAPITRE 6 : PRISE EN CHARGE DES MALADES ATTEINTS DE	
SLA	75
I-ANNONCE DU DIAGNOSTIC [212] :	76
II-TRAITEMENT DE FOND :.....	77
A-Mécanisme d'action :[134, 135, 136,137].....	78
B-Efficacité et sécurité clinique :.....	79
C-Tolérance[138,140] :.....	79
D-Propriétés pharmacocinétiques [141] :	80
III-LA PRISE EN CHARGE SYMPTOMATIQUE :	81
A-Prise en charge respiratoire :.....	81
1-Atteinte respiratoire :.....	81
2-Diagnostic d'une atteinte des muscles respiratoires [142]:.....	82
2-1-Mesure des volumes mobilisables :	82

2-2-Gazométrie :.....	82
3-Ventilation assistée en pression positive :.....	83
4-Trachéotomie :.....	83
5-La stimulation phrénique dans la SLA :.....	84
6-Mesures préventives [142] :.....	85
B-Prise en charge des troubles de la déglutition.....	85
1-Examen des troubles de déglutition :	86
2-Conseils et recommandations :	87
C-Prise en charge nutritionnelle :	88
1-Trouble du métabolisme :.....	88
2-Malnutrition des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique :	90
3-Adaptations et recommandations nutritionnelles :.....	92
4-La nutrition artificielle :.....	93
5-La nutrition entérale :	94
6-Nutrition parentérale :.....	95
D-Les recommandations de la prise en charge respiratoire et nutritionnelle dans la SLA (guidelines SLA) :.....	95
E-Spasticité et crampes musculaires [196]:.....	99
F-Douleur [196] :	99
G-Constipation[196] :	100
H-Conséquences Psychologiques[196] :	100
I-Kinésithérapie [196].....	100
J-Dispositifs médicaux et autres éléments de compensation des déficiences : [196].....	101
IV-Les essais thérapeutiques [197, 198,199] :.....	101
A-Les échecs thérapeutiques :	101
1-L'origine virale :.....	101

2-L'excitotoxicité :	102
3-Les facteurs de croissance :	102
4-Les facteurs neurotrophiques :	102
5-La neuro-inflammation :	102
6-Le stress oxydatif :	103
7-Le dysfonctionnement mitochondrial :	103
8-L'inhibition des agrégats protéiques :	103
-Lithium	103
B-Les essais les plus prometteurs dans le traitement de la SLA :	104
1-Traitement par les cellules souches [201] :	104
2-Traitement par cuivre[202] :	104
CHAPITRE 7 :MATERIEL ET METHODES	106
I-Critères d'inclusion	107
II-Critères d'exclusion	107
III-Recueil de données	107
IV-Analyse statistique.....	108
CHAPITRE 8 :RESULTATS.....	109
I-Les caractéristiques épidémiologiques.....	110
A-L'âge du diagnostic :	110
B-Le sexe :	110
C-Les facteurs de risque :	111
D-Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic :	111
E-Formes de début :	112
F-Les caractéristiques des phénotypes :	113
G-Le type syndromique de début :	113
II-L'évolution	114

A-L'histoire naturelle de la SLA (figure 8-4) :.....	114
1-Le traitement symptomatique :.....	114
2-PEC des fonctions vitales :.....	115
III-Les 3 cas atypiques	117
M ^{me} Karima.L :	117
M ^{me} Souad.R :	118
M ^f Abderahim.C :	119
CHAPITRE 9 :DISCUSSION.....	120
I-Épidémiologie.....	121
A-L'âge du diagnostic :.....	121
B-Le sexe :	121
C-Les facteurs de risque :	121
D-Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic :	122
E-Les formes de début :	123
II-L'évolution	124
CONCLUSION	128
RESUME.....	131
BIBLIOGRAPHIES	145



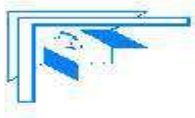
INTRODUCTION



La sclérose latérale amyotrophique (SLA), connue également sous le nom de maladie de Charcot ou maladie de Lou Gehrig, est une maladie neurodégénérative grave et handicapante caractérisée par la dégénérescence des motoneurones corticaux (motoneurones supérieurs) et des motoneurones bulbaires et spinaux (motoneurones inférieurs) qui se traduit par une paralysie progressive de l'ensemble de la musculature squelettique des membres, du tronc (y compris les muscles respiratoires) et de l'extrémité céphalique. Elle survient chez l'adulte entre 40 ans et 70 ans touchant un peu plus souvent l'homme que la femme avec un pronostic sombre, dont l'issue est fatale après 3 à 5 ans d'évolution en moyenne. Le plus souvent, c'est l'atteinte des muscles respiratoires qui cause le décès des patients. Le diagnostic repose essentiellement sur les données cliniques et électrophysiologiques. Ses causes restent encore méconnues, mais environ 10% des patients présentent une mutation génétique avec quatre gènes responsables de la majorité des cas.

La SLA décrite par Charcot en 1874, reste encore une énigme et une affection incurable malgré les nombreux essais thérapeutiques au cours des 20 dernières années ; en dehors du riluzole au bénéfice modeste ; en raison de l'existence d'une grande hétérogénéité tant dans la présentation clinique que dans l'évolution.

Pour toutes ces raisons, il nous a paru intéressant de faire le point sur les connaissances actuelles de cette maladie. Nous allons aborder successivement l'anatomo-pathologie de la SLA, les mécanismes physiopathologiques responsables de l'atteinte, les nouvelles découvertes génétiques, l'épidémiologie ainsi que le diagnostic clinique paraclinique et différentiel, et finalement l'évolution et la prise en charge thérapeutique. Ensuite, nous allons illustrer ce travail par une étude de séries de cas qui a pour objectif de tracer le profil épidémiologique et l'évolution de cette maladie



CHAPITRE 1 :

ANATOMOPATHOLOGIE



I-ANATOMIE

Les motoneurones (MN) sont des cellules spécialisées du système nerveux impliquées dans la motricité. Il existe 2 types de MN : centraux et périphériques [1,2].

Les motoneurones centraux (MNc), ou premier MN, sont localisés au niveau du cortex moteur, point de départ des fibres motrices de la voie cortico-spinale constituant le faisceau pyramidal. Les MNc reçoivent l'ordre d'exécution du mouvement et le transmettent au tronc cérébral ou à la moelle épinière.

Les motoneurones périphériques (MNp), ou second MN, sont localisés au niveau du tronc cérébral et de la corne antérieure de la moelle épinière et sont directement connectés aux muscles auxquels ils transmettent l'ordre d'effectuer le mouvement. Les différents MNp sont situés aux différents étages de la moelle épinière (cervicale, thoracique ou lombaire).

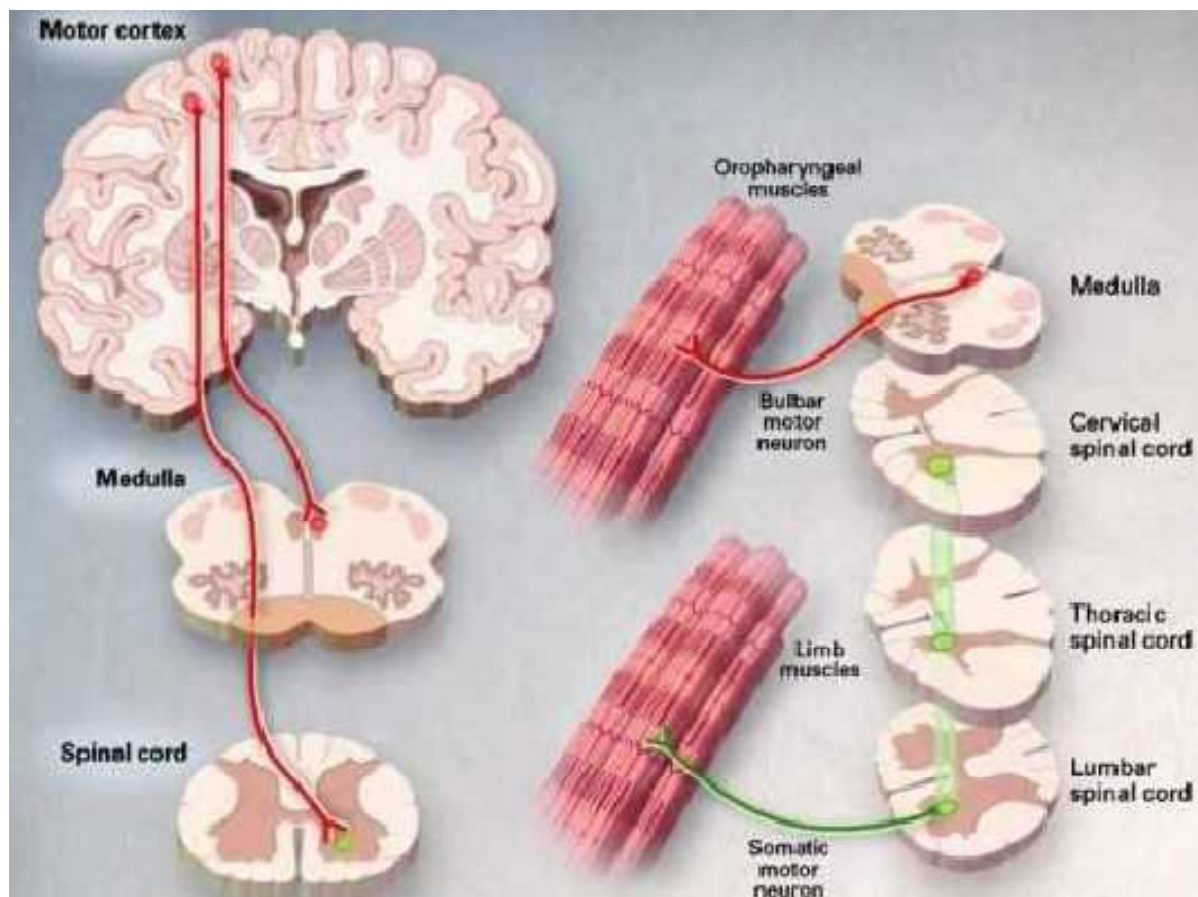


Figure 1.1 - Les motoneurones impliqués dans la SLA [1]

II-HISTOLOGIE :

Lors de l'analyse anatomopathologique – possible uniquement en post mortem – des structures nerveuses chez un sujet atteint de SLA, on constate l'association d'une perte motoneuronale à la présence d'inclusions cytoplasmiques caractéristiques [3,4].

La perte motoneuronale se traduit par une réduction du nombre et de la taille des MN de la corne antérieure de la moelle épinière et des noyaux moteurs du bulbe, ainsi que par une pâleur de la myéline de la voie corticospinale. Cette pâleur myélinique s'explique par une modification des cellules pyramidales du cortex moteur, les cellules de Betz, qui sont atrophiées, alors que leur nombre est probablement peu modifié. Ces modifications qualitatives des cellules giganto-pyramidales et des MN de la moelle épinière sont associées à une réaction de gliose[3].

La gliose correspond à une prolifération du tissu de soutien du système nerveux central, la glie (constituée de cellules gliales : les astrocytes, les oligodendrocytes, les cellules de Schwann et la microglie). Cette réaction périaxonale d'astrogliose est observée dans de nombreuses situations pathologiques neuronales, considérée comme une réponse non spécifique à différents facteurs. Des modifications astrocytaires précoces, avec notamment des inclusions similaires à celles des MN atteints, ont été mises en évidence dans le processus pathologique de la SLA [4,5].

L'autre caractéristique histologique de la SLA est la présence d'inclusions cytoplasmiques au sein des MN. Il en existe 2 types :

- Les inclusions à ubiquitine qui sont les plus caractéristiques et qui s'observent dans les MNp : elles sont marquées par l'accumulation de matériel ubiquitiné, soit de profil filamentaire, dit en « écheveau » (en anglais, skein-like), soit de profil sphérique, évoquant alors des corps de Lewy (en anglais, Lewy body-like).
- Les corps de Bunina, sous forme de dépôts éosinophiles dans les MN et les conglomérats hyalins qui réagissent avec des épitopes des neurofilaments

Ces inclusions seraient, semble-t-il, pathognomoniques de la SLA [3].



CHAPITRE 2 :

PHYSIOPATHOLOGIE



Plusieurs voies pathogéniques ont été impliquées et agissent très probablement de façon non exclusive[6,7].

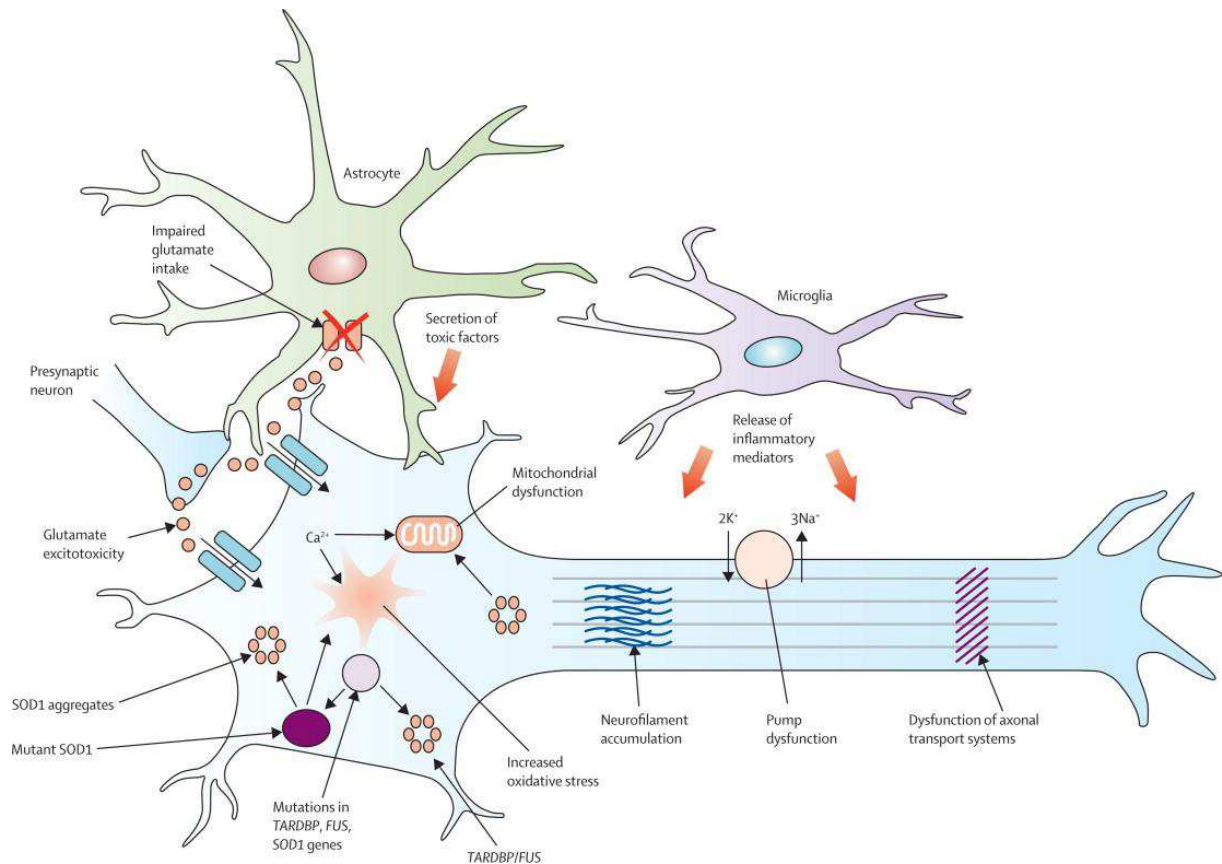


Figure 2.1 : Mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la SLA [8]

I-UNE ANOMALIE DE L'HOMEOSTASIE CELLULAIRE

La SLA partage avec de nombreuses 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). 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) [9].

D'autres protéines composent ces agrégats : cystatine C, transferrine, SOD1 et 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.

L'autophagie est une voie de dégradation des protéines anormales ou inutiles de la cellule.

II-UNE ANOMALIE DU METABOLISME DES ACIDES

RIBONUCLEIQUES :

Les gènes TDP-43 et FUS sont des protéines impliquées dans l'épissage de l'ARN, lequel est essentiel au fonctionnement et à la survie du motoneurone. L'expansion anormale hexanucléotidique (GGGGCC) dans le gène C9orf72 perturbe la transcription. Ainsi les mécanismes discutés de la mort motoneuronale induite par cette mutation impliquent des agrégats d'ARN qui séquestrent des protéines, des agrégats dipeptidiques anormaux neurotoxiques, et des pertes de fonctions protéiques. Des anomalies du métabolisme de l'ARN sont aussi constatées dans des formes sporadiques de SLA [10].

III-L'EXCITOTOXICITE :

L'hypothèse qui a reçu le plus de confirmations même s'il n'y a pas de preuve directe. Certaines études rapportent une augmentation des taux de glutamate dans le plasma et le LCR et une diminution remarquable au niveau tissulaire [11].

Le glutamate, acide aminé neuromédiateur excitateur du système nerveux, intervient dans de nombreuses fonctions neurologiques comme le tonus musculaire, la motricité mais aussi les facultés cognitives. Lorsqu'il est en excès, le glutamate joue un rôle fondamental dans le processus de la mort neuronale [12]. Il s'accumule dans la fente synaptique et déclenche une stimulation excessive des récepteurs NMDA et AMPA /Kaïnate.

L'activation anormale de ces récepteurs induit une entrée importante d'ions sodiques et calciques dans la cellule. La dépolarisation qui en résulte active à son tour les canaux calciques voltage-dépendants accentuant et étendant encore la dépolarisation qui devient alors excessive.

Les conséquences délétères de cette dépolarisation et de la surcharge calcique (gonflement osmotique, exocytose du glutamate présynaptique dans la fente synaptique, déficit énergétique, activation des lipases et protéases membranaires, formation de radicaux libres ...) aboutissent à la mort cellulaire.

Ainsi des anomalies des voies corticales inhibitrices dépendantes de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) ont été démontrées en tomographie à émission de positons (TEP) [13] ou spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) [14]. Et d'autres études ont montré des anomalies des systèmes médullaires inhibiteurs glycinergiques qui peuvent contribuer à augmenter l'excitabilité des motoneurones [15].

IV-L'INFLAMMATION ET LE ROLE DES CELLULES NON NEURONALES

Certaines études ont montré que la dégénérescence motoneuronale n'était pas un processus cellulaire autonome [16] mais dépendait aussi des astrocytes, de la microglie, des oligodendrocytes et des cellules de Schwann.

Une étude prospective [17] a suivi l'évolution des signes cliniques et physiologiques de la sclérose latérale amyotrophique en parallèle avec les changements immuno-inflammatoires chez des souris transgéniques SOD1. Les résultats de cette étude ont montré une association significative entre l'évolution des signes de la sclérose latérale amyotrophique et celle des signes inflammatoires sans spécifier le rôle exact de l'inflammation ou l'activation immunitaire dans la maladie.

Une activation gliale intense a lieu à l'interphase avant le début des symptômes cliniques et préalable à une perte significative des motoneurones. L'augmentation de la réactivité gliale a lieu dans d'autres maladies neurodégénératives à côté de la sclérose latérale amyotrophique comme la maladie de Parkinson et la maladie d'Alzheimer.

Cette réaction s'accompagne de la libération de facteurs toxiques comme l'Oxyde Nitrique et les dérivés réactifs de l'oxygène, la production d'Acides Aminés Excitateurs, de cytokines pro-inflammatoires (les interleukine-6, et -1 β et le facteur de nécrose tumorale- α) et les chemokines qui induisent la croissance et la migration d'autres cellules et en particulier les astrocytes.

L'étude de l'évolution de la mort neuronale et la réactivité microgliale et astrocytaire suggère que la microglie inaugure la réponse immuno-

inflammatoire initiale consécutive à la mort neuronale suivie des astrocytes sans définir le rôle exact de ces cellules dans la dégénérescence neuronale.

La propagation de la réponse inflammatoire en parallèle avec l'évolution des lésions neuronales est en faveur du rôle lésionnel des facteurs de l'inflammation, cependant, en raison de la capacité des cellules gliales de libérer des facteurs de croissance, l'implication immunitaire peut aussi avoir des effets protecteurs donc bénéfiques pour le neurone.

Les études consacrées au rôle de l'inflammation dans la sclérose latérale amyotrophique sont rares et l'exploration de cette voie est nécessaire pour mieux comprendre l'implication des facteurs immuno-inflammatoires et le système immunitaire dans les maladies du motoneurone.

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 [18,19].

V-DYSFONCTIONS MITOCHONDRIALES [20] :

La mitochondrie a de multiples fonctions : elle est la principale source d'énergie (génère l'ATP), elle a un rôle pivot dans le métabolisme intermédiaire et le maintien de l'homéostasie du calcium, et enfin, elle joue un rôle central dans la mort cellulaire par apoptose.

La détérioration liée à l'âge de la fonction mitochondriale est considérée comme un facteur potentiellement important du début tardif des maladies neurodégénératives. L'implication de dysfonctions mitochondriales dans la maladie est étayée par la constatation d'altérations morphologiques des mitochondries au sein des motoneurones. Cette dysfonction mitochondriale

semble être multifactorielle. On constate l'accumulation de mutant SOD 1 dans l'espace intermembranaire mitochondrial. Cette accumulation induirait la génération de radicaux libres intracellulaires. Par ailleurs, la mitochondrie permet, avec le réticulum endoplasmique, la régulation du calcium intracellulaire : une altération de cette fonction perturbe l'homéostasie du calcium intracellulaire et induit une apoptose précoce. Il semble exister une diminution de l'activité des enzymes mitochondriales dans les motoneurones des patients SLA, semblable à celle observée chez les patients présentant des altérations de l'ADN mitochondrial. Il se pourrait donc que le stress oxydatif constaté dans la SLA soit responsable de mutations de l'ADN mitochondrial induisant des modifications de l'activité des enzymes mitochondriales.

VI-MECANISME DE PROPAGATION :

La SLA est caractérisé par un début généralement focal suivi d'une extension progressive des symptômes. La progression de la maladie ne résulterait pas d'une simple sommation des lésions, mais de mécanismes spécifiques de propagation

A-Mécanisme de type prion :

Le mécanisme de type prion (prion like) est actuellement mis en avant pour expliquer la propagation de cellule à cellule ou via les réseaux neuro-anatomiques [21,22]. La protéine prion (PrPc) est une protéine physiologique qu'on trouve de façon très conservée chez de nombreuses espèces. Son rôle est mal connu, mais la protéine est présente dans la plupart des compartiments de l'organisme et pourrait assurer de multiples fonctions cellulaires.

Dans les neurones du cerveau, la protéine prion peut devenir pathogène en changeant sa conformation tridimensionnelle : elle se replie sur elle-même de façon très serrée, ce qui la rend hydrophobe, peu soluble et résistante à la dégradation. On l'appelle alors protéine prion "scrapie" (PrPsc). Les PrPsc s'agrègent entre elles et forment des dépôts qui se multiplient à l'intérieur et à l'extérieur des cellules du cerveau, perturbant leur fonctionnement et leurs mécanismes de survie [21,22].

B-Une propagation par contiguïté :

Des études ont proposé que la propagation des lésions se produirait par contiguïté en suivant l'anatomie en 3 dimensions des motoneurones corticaux et spinaux.

Par exemple, dans le cas d'un déficit débutant à un membre supérieur, le déficit se propagerait volontiers secondairement au membre controlatéral, la diffusion horizontale au sein de la moelle épinière faisant sur de courtes distances. L'atteinte plus tardive des membres inférieurs s'expliquerait par une propagation verticale nécessitant des distances plus importantes [23].

C-Une progression à point de départ focal ou multifocal :

Les auteurs ont conclu qu'un modèle de début multifocal et de progression locale (multifocal hits and local propagation) était plus fidèle que le modèle de simple dissémination d'origine focale (single seed and simple propagation).

Une étude utilisant l'électromyographie a permis d'analyser de façon plus précise la distribution de l'atteinte périphérique motrice dans les formes débutant par une atteinte bulbaire, cervicale ou respiratoire.

L'activité spontanée anormale traduisant une dénervation était mesurée aux différents étages spinaux. Dans près de 40 % des cas, la distribution des anomalies n'était pas contiguë et préservait des territoires spinaux intermédiaires [24].

VII-LE STRESS OXYDATIF :

L'oxygène est nécessaire pour la vie, cependant, son métabolisme produit des dérivés réactifs de l'oxygène (ou DRO) particulièrement toxiques pour l'intégrité cellulaire. Le terme de DRO définit un certain nombre de molécules et de radicaux libres chimiquement réactifs. Ces DRO ont des propriétés oxydantes et interagissent avec plusieurs substrats biologiques tels que les lipides, les protéines et l'ADN.

Des études en 1993 ont permis d'identifier des sources intracellulaires et extracellulaires de ces molécules. Au niveau intracellulaire, il existe deux sources importantes de DRO chez les eucaryotes, la chaîne respiratoire mitochondriale, Les peroxysomes et l'activité de différentes oxydases. Ces derniers peuvent aussi être produits au niveau extracellulaire, notamment lors des processus inflammatoires.

En plus des sources endogènes, d'autres études ont identifié des sources exogènes de DRO tel le tabac, les polluants atmosphériques comme l'ozone et le dioxyde d'azote, les radiations (UVs par exemple), les ions métalliques, l'exercice physique intense et certains médicaments.

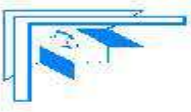
Malgré l'existence d'un mécanisme de défense efficace contre les DRO comprenant des molécules antioxydantes (glutathion, acide urique, vitamines A, C et E, caroténoïdes, etc.) et des enzymes antioxydantes (superoxydes 20 dismutases, catalase et glutathion peroxydases), une production accrue de DRO

ou un mécanisme de défense antioxydant défectueux peut conduire à des dégâts cellulaires souvent irréversibles accompagnés d'un déclin de la fonction physiologique.

Le système nerveux central (SNC) est particulièrement vulnérable au stress oxydatif pour plusieurs raisons dont un faible niveau de certaines enzymes antioxydantes (catalase et GSH-péroxydase), un taux élevé de substrats facilement oxydables (ex. lipides membranaires polyinsaturés) et une production importante de DRO au cours des réactions neurochimiques (ex. l'oxydation de la dopamine). De plus, le stress oxydatif pourrait être très nuisible pour le système nerveux suite aux dommages directs sur des espèces moléculaires critiques pour la survie cellulaire, à l'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} et à la libération de certains acides aminés excitateurs.

Par ailleurs, une étude en 2005 a révélé que les mutations de la SOD1 pourraient contribuer au changement du métabolisme des DRO. La SOD1 mutée peut catalyser des réactions avec son propre produit (H_2O_2) ou avec le peroxydrite (un produit de la réaction du radical NO^* avec les anions superoxydes). Ces réactions peuvent endommager des produits essentiels pour la survie cellulaire. Ce dommage oxydatif peut affecter la SOD1 mutée elle-même et/ou l'inactiver, ce qui pourrait être très toxique pour les cellules.

Cependant le mécanisme pathogénique du stress oxydatif n'est pas clairement établi et on ignore encore si le dommage oxydatif est une cause primaire de la neurodégénérescence [25].



CHAPITRE 3 : LA GÉNÉTIQUE



La SLA est une maladie probablement multifactorielle (environnementale et génétique). Elle peut apparaître de façon sporadique dans 90% des cas et de façon familiale chez 6% des patients [26].

SOD1, C9ORF79, VAPB, ANG, TARDBP et FUS sont les principaux gènes responsables des formes héréditaires de la SLA [27].

I-SOD1 :

Le premier gène identifié en 1993 est SOD1 codant pour la superoxydedismutase. A ce jour plus de 130 mutations ont été identifiées dans ce gène. En France les mutations des SOD1 représente 12%des formes familiales et environ 3% des formes sporadique [26]. Les patients portant une mutation dans le gène SOD1 ont un site de début prédominant aux membres inférieurs, une durée d'évolution qui peut être soit très rapide (<3ans), soit très lente (>7ans), et ils ne développent pas de troubles cognitifs [27].

Une étude a montré chez les rongeurs, la présence d'un gain de fonction toxique de la SDO1 mutée (SOD1m) qui s'accumule de façon anormale dans le cytoplasme des motoneurones eux-mêmes et également dans les cellules gliales qui les entourent. Ainsi elle a permis d'identifier un dysfonctionnement de la phosphorylation oxydative et une altération des capacités de régulation de la concentration intracellulaire de calcium des mitochondries [28].

Cependant, on ignore encore la cascade exacte conduisant à la neurodégénérescence, mais les mitochondries pourraient être altérées par la SOD1m.

II-C9ORF72 :

Deux équipes américaines en 2011[29,30] ont identifié une expansion d'une séquence de 6 bases (GGGGCC) dans la région régulant l'expression du gène C9ORF72 chez des patients atteints de SLA et/ou de démence fronto-temporale (DFT). On ne connaît pas encore la fonction du gène C9ORF72, ni les conséquences de la présence de cette séquence répétée. Une diminution de l'expression du gène a été détectée dans les lymphoblastes et le cortex frontal des patients porteurs de l'expansion.

L'expansion hexanucléotidique pourrait également conférer une nouvelle fonction toxique liée, par exemple, à la séquestration de facteurs de transcription, comme le suggère la présence de petits agrégats nucléaires d'ARN (les foci) détectés dans les cellules du cortex frontal et de la moelle épinière des patients mutés. En France, Cette anomalie génétique est responsable de 23 à 46 % des formes familiales et de 4 à 21 % des formes sporadiques de SLA[31].

Les patients porteurs de l'expansion de répétitions dans C9ORF72 présentent une SLA plutôt tardive, qui débute plus fréquemment au niveau bulbaire, souvent associée à des troubles cognitifs et qui évolue rapidement.

III-VAPB :

VAPB intervient dans le transport vésiculaire et prévient l'accumulation de protéines incorrectement repliées dans le réticulum endoplasmique.

Les individus porteurs de cette mutation souffrent d'une atteinte qui prédomine au niveau des motoneurones spinaux et évolue lentement.

Seuls certains d'entre eux présentent des signes bulbaires et/ou pyramidaux qui permettent de poser le diagnostic plus aisément. Néanmoins ces mutations restent très rares[27].

Les mutations d'ANG, TARDBP et FUS sont impliqués dans le métabolisme des ARN.

IV-ANG :

Le gène ANG, codant l'angiogénine, est une petite protéine qui possède un domaine lui permettant de détruire les ARN ribosomiaux et les ARN de transfert. Elle inhibe les étapes d'élongation et de terminaison de la synthèse protéique.

En 2006, une étude a permis d'identifier 7 mutations d'ANG. Ainsi une étude de ségrégation (qui permet de vérifier que la mutation est présente chez tous les sujets atteints de la même famille) n'a pu être réalisée que pour 2 parmi les mutations d'ANG identifiées. D'autres études sont donc nécessaires pour incriminer ANG de façon certaine dans les formes familiales de SLA [32].

V-TARDBP :

La découverte en 2008 de mutations dans le gène TARDBP a marqué le domaine de la génétique de la SLA. La plupart de ces derniers sont situées dans l'exon 6 dans le domaine C-terminal de la protéine riche en glycine [33].

Chez les patients porteurs de cette mutation, la maladie commence souvent au niveau des membres supérieurs, a une durée d'évolution moyenne (3 à 7 ans) avec une atteinte bulbaire évolutive marquée, et elle est parfois associée à des troubles cognitifs.

Ce gène a été analysé comme gène candidat car la protéine qu'il code TDP-43 est un composant majeur des inclusions cytoplasmiques présentes chez les patients. Cette protéine nucléaire s'accumule en effet dans le cytoplasme des motoneurons et des cellules gliales chez la plupart des patients souffrant de SLA, à l'exception notable des sujets porteurs d'une mutation dans le gène SOD1 [33]. Des agrégats de TD-43 sont également trouvés dans d'autres maladies neurodégénératives (démence fronto-temporale) [34].

Mais il ne s'agit pour l'instant que d'hypothèses qui doivent être vérifiées.

VI-FUS :

La protéine FUS est impliquée dans l'initiation de la transcription et dans l'épissage. En 2009, des mutations dans ce gène ont été mises en évidence par 2 équipes [34-35]. Ces mutations affectent principalement les résidus arginine et glycine de l'exon 15 et se transmettent sur le mode autosomique dominant ou récessif. En France, elles représentent 5% des formes familiales et moins de 1% des formes sporadiques. La maladie débute de façon précoce et évolue toujours rapidement chez les patients porteurs de cette mutation [33].

VII-AUTRES GENES :

A-DCTN1 :

Quelques mutations ponctuelles dans le gène DCTN1 ont été identifiées dans des familles ayant une forme particulière de dégénérescence des motoneurons spinaux parfois associée à des signes pyramidaux, débutant par une paralysie des cordes vocales, évoluant très lentement, et se transmettant sous le mode autosomique dominant [36].

B-DAO :

Une équipe anglaise a décrit récemment chez un patient atteint de SLA une mutation dans le gène DAO codant pour la D-animo-oxydase [37].

Une étude de cohorte a permis l'identification d'une autre mutation, mais celle-ci a également été trouvée chez un individu témoin [38]. Ces résultats indiquent que la contribution de ce gène reste mineure.

C-OPTN :

Au Japon, des mutations ponctuelles dans ce gène avaient été décrites dans des familles de patients présentant un glaucome à angle ouvert primaire [39]. Deux équipes ont identifié d'autres variantes (2 substitutions et 2 insertions) dans des formes familiales de SLA d'origine française [40-41]. Bien que ces variantes n'aient pas été détectées chez les sujets témoins, il n'est pas possible de conclure quant à la responsabilité de ce gène.

D-VCP par analyse de l'exome :

L'exome ne représente que 1% du génome, mais comporte 85% des mutations responsables de pathologies. Cette approche a permis d'identifier un premier gène, VCP codant pour la Valosin Containing Protein, comme cause de 1% des SLA. Ce gène est une ATPase qui participe à la voie de dégradation protéique dépendant de l'ubiquitine [42].

E-UBQLN2 :

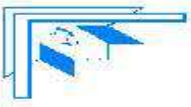
Des mutations viennent d'être identifiées dans le gène UBQLN2 codant pour l'ubiquiline 2 chez certains patients atteints d'une SLA éventuellement associée à une démence. L'ubiquiline2 est d'ailleurs présente dans les agrégats de

protéines ubiquitinées qui sont détectées de façon caractéristique dans les motoneurons de patients atteints de SLA [43]. Ces nouveaux résultats soulignent l'importance du processus de dégradation protéique au cours de la maladie.

Gène	Chromosome	Type héréditaire	Age (ans)	Particularités cliniques
SOD1	21q22.11	AD ou AR	46	-site de début prédominant aux MI. -pas de troubles cognitifs.
UBQLN2	Xp11.21	AD ou semi-dominant	16 à 71	- atteinte bulbaire. -peut être associé à DFT.
FUS	16p11.2	AD	44	-déficit des 4 MB et /ou atteinte bulbaire.
VAPB	20q13.32	AD	25 55	-atteinte prédominante au niveau des MNP.
ANG	14q11.12	AD	27à76	- atteinte bulbaire ou atteinte périphérique.
SETX	9q34.13	AD	<6 à 21	-atteinte distale des 4 MB. - atteinte bulbaire rare.
C9ORF72	9q21.2	AD ou sporadique	34 à 84	-atteinte des membres (50%). -atteinte bulbaire (43%). -associée à une DFT.
CHMP2B	3q11.2		70 à80	-atteinte du MNP avec une DFT.
PARK7 ; DJ1	1p36.23	RA	30 à 40	-sd parkinsonien avec SLA.
NEFH	22q12.2	AD	2 à 38	-atteinte prédominante au niveau proximale des MI avec déficit distal de la sensibilité superficielle et profonde.
TDP-43	1p36.22	AD ou AR	40 à 80	-atteinte débutante au niveau des MS associée à une atteinte respiratoire.
PRPH	12q13.12	AD	57	-atteinte asymétrique des MI.
FIG4	6q21	AD	29 à 77	-tableau de SLA ou SLP.
PFN1	17p13.2	AD	40 à 70	-atteinte motrice des 4 MB.
ErB4	2q34	AD	45 à 70	-atteinte motrice des 4 MB associée à une atteinte respiratoire.
DAO	12q24.11	AD	42 à 73	-forme de début brachial.

TAF15	17q12		50 à 70	-atteinte asymétrique des 4 MB associée à une atteinte bulbaire.
EWSR1	22q12.2		35 à 50	-tableau de SLA classique.
TUBA4A	2q35	AD	48 à 71	-atteinte des MNC et MNP. -peut être associé à une DFT.
TBK1	12q14.2	DA	60	-atteinte des MI ou MS, peut être associé à une atteinte bulbaire ou une DFT.
CCNF	16p13.3	DA	42 à 66	-atteinte asymétrique des 4 MB ou atteinte bulbaire. -peut être associé à une DFT.
SS18L1	20q13.33	DA	80	-tableau SLA classique.
ALSIN	2q33.1	RA	6,5 (souvent <10 ans)	-paralysie spastique + amyotrophie des 4 MB. - Diplégie faciale. -syndrome pseudo-bulbaire.
Spatacsin	15q21.1	RA	7 à 23	-amyotrophie et spasticité des 4 MB.
OPTN	10p13	RA ou DA	24 à 83	-atteinte motrice prédominante au niveau des MI, atteinte respiratoire tardive. -rarement associée à une DFT.
SIGMAR1	9p13.3	RA	1 à 2	-spasticité des MI au début.

Tableau 3.1 : Les gènes impliqués dans la SLA [44]



CHAPITRE 4 : EPIDEMIOLOGIE



La sclérose latérale amyotrophique est une maladie neurodégénérative rare. Elle est probablement d'origine multifactorielle. Les récentes études ont contribué à une meilleure connaissance de son épidémiologie.

I-INCIDENCE :

L'incidence de la SLA dans les récentes études prospectives de population est entre 1,4 et 2,3 pour 100 000 habitants par an [45].

A-Incidence en fonction de l'âge :

Les données publiées à partir des registres européens et d'Amérique du Nord montrent que l'incidence de la SLA augmente à partir de l'âge de 40 ans.

Dans la majorité des études, il existe un pic d'incidence dans la tranche d'âge 65 à 75 ans à la fois pour les hommes et les femmes [46].

B-Evolution de l'incidence au cours du temps :

Les études prospectives publiées en 2007 montrent que les taux d'incidence sont stables sur une période de dix ans contrairement aux études précédentes qui montrent une augmentation de l'incidence [46].

C-Incidence et géographie :

Une étude réalisée en 2007a analysé l'incidence et le taux de mortalité dans les ethnies africaines, asiatiques et hispaniques. Les résultats de cette étude suggèrent que l'incidence de la SLA est plus faible dans ces différentes ethnies comparativement à l'incidence chez les caucasiens [46].

Cependant l'hétérogénéité méthodologique observée dans les études réalisées rend difficile de tirer des conclusions. En outre, les faibles taux d'incidence observés pourraient être le reflet d'un accès aux soins moins fréquent dans ces populations.

II-PREVALENCE :

La prévalence est faible, elle est homogène dans le monde autour de 4,7/100000 avec des valeurs extrêmes de 0,7 à 9,9 /100 000 [47]. Elle double par tranche de cinq ans entre 65 et 85 ans et elle atteint 25/100000 entre 60 et 70 ans.

III-SEX-RATIO:

Il y a une prédominance masculine avec un sex-ratio autour de 1,5, qui tend vers 1 chez les plus âgés, passant de 2,5 au-dessous de 40 ans à 0,75 après 80 ans. La maladie débute plus tard chez les femmes (âge moyen : 68,4 ans) avec une prédominance de début bulbaire par rapport aux hommes (61,5 ans) chez qui le début est plus volontiers spinal [48].

IV-FACTEURS DE RISQUE ENVIRONNEMENTAUX :

Le rôle des facteurs environnementaux dans la survenue de la SLA est exploré depuis de nombreuses années.

A-Cyanotoxine b-méthyl-amino-alanine (BMAA)

La SLA du Pacifique ouest a été décrite pour la première fois chez les Indiens Chamorro de l'île de Guam au début des années 1950.

Des études réalisées en 2002 et 2003 suggèrent que la consommation, par les Indiens Chamorro, de chauves-souris se nourrissant de graines de cycade pouvait être la cause de l'intoxication [49].

Une autre étude a montré la possibilité d'un déterminisme génétique associé et l'implication possible du BMAA dans le cas de SLA sporadique vu la large distribution géographique des cyanobactéries et la découverte récente de concentration importante de BMAA dans le tissu des patients atteints de maladies neurodégénératives[50,51].

B-Exposition aux métaux lourds :

Parmi les métaux lourds incriminés, le plomb a suscité de nombreuses études.

Plusieurs études ont évalué la durée d'exposition et le risque de développer une SLA et elles ont montré que l'exposition au plomb représente un facteur de risque significatif de la maladie. Les risques liés à l'exposition à d'autres métaux lourds (mercure, sélénium, aluminium, cuivre, cadmium) demeurent moins étudiés et les résultats sont discordants [52, 53, 54,55].

C-Exposition aux pesticides :

L'exposition aux pesticides a également été étudiée du fait d'une incidence plus importante de SLA chez les travailleurs agricoles.

Plusieurs études ont montré une relation entre l'exposition chronique aux pesticides et le risque de développer une SLA, bien que l'intoxication à ces produits soit en général une intoxication aiguë et mène rapidement à la mort [56,57]. Ces dernières années, des travaux sur la détoxification de l'organisme ont montré que ce mécanisme est sous la dépendance d'un groupe de protéines, les paraoxonases. La paraoxonase 1 permet en particulier à l'organisme d'éliminer des toxiques comme les organophosphates. Ainsi plusieurs études se sont intéressées aux gènes de ces paraoxonases et ont montré que les patients atteints de SLA étaient plus souvent porteurs de certaines variantes de ces gènes que la population générale[58].

D-Exposition électrique professionnelle-électrocution :

Plusieurs études ont révélé une relation entre l'exposition électrique professionnelle, les antécédents d'électrocution et la SLA[58, 59,60].

Cependant d'autres études n'ont pas retrouvé d'association significative[61,62].

V-MODE DE VIE :

A-Activité physique :

Bien que plusieurs études épidémiologiques ont montré une association entre l'activité physique intense et le risque de SLA [63, 64, 65,66], des études plus récentes n'ont pas permis de confirmer ces résultats [67, 68,69].

L'activité physique intense pourrait contribuer au développement du stress oxydant et de l'excitotoxicité glutamatergique, les deux principaux mécanismes physiopathologiques de la SLA. En effet, au cours de l'exercice physique intense, les unités motrices sont intensivement sollicitées. Les motoneurones sollicités par l'exercice physique sont suractivés par le glutamate. Chez les personnes susceptibles de déclencher la SLA, la stimulation excessive des motoneurones pourrait aggraver l'excitotoxicité glutamatergique et révéler ainsi la maladie. Par exemple, chez les personnes présentant un dysfonctionnement des pompes Na^+ / K^+ dans les motoneurones, la suractivation des motoneurones lors d'un exercice physique intense pourrait aggraver l'accumulation de Na^+ intracellulaire, ainsi que les perturbations du potentiel membranaire de repos. Ces changements de la concentration intracellulaire de Na^+ auraient pour effet l'activation inverse des échangeurs $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$; Ceci aurait pour conséquence l'augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} et au final, activerait les voies apoptotiques dans les motoneurones. Certains gènes régulés positivement par l'exercice physique intense sont connus pour être associés au développement de la SLA, notamment le gène SOD1 surexprimé pour détoxifier les DRO produits.

En outre l'accumulation de Ca^{2+} dans les fibres musculaires pourrait potentialiser le stress oxydant et induire des dysfonctionnements

mitochondriaux, qui accéléreraient la dégénérescence de ces fibres. Paradoxalement, l'exercice physique a des effets bénéfiques incontestables sur le système neuromusculaire. Des études récentes montrent ses bienfaits sur l'évolution de plusieurs maladies neurodégénératives. L'adaptation de l'organisme à l'exercice physique pourrait limiter la progression de la SLA et ainsi avoir un effet bénéfique sur les patients.

B-Footballeurs professionnels :

De récentes publications ont clairement montré que le risque de développer la maladie était significativement supérieur chez les footballeurs. Deux études italiennes réalisées en 2004 et 2005 chez les footballeurs professionnels ont retrouvé une incidence respectivement de 3,8 et 3,64 cas pour 100 000 et par an et une relation entre la durée d'activité et le risque de SLA avec un ratio standardisé de morbidité à 15,2 (95 % IC 3,1–44,4) pour une activité supérieure à cinq ans et 3,5 (95 % IC 0,4–12,7) pour une durée d'activité inférieure ou égale à 5 ans[70,71].

C-Activités militaires :

Trois études ont montré l'existence d'une augmentation de l'incidence de la SLA chez les vétérans de la guerre du Golfe[72, 73,74].

Ainsi une autre étude réalisée en 2008 a analysé les données concernant 2,5 millions de personnels militaires en activité en 1991 : 124 sujets ont développé une SLA dont 84 dans la région du golfe Persique durant la guerre[75].

D-Tabagisme :

Les études concernant le lien entre tabagisme et SLA sont récentes.

Celle publiée en 2007 par Sutedja et al. a montré que, outre l'augmentation du risque chez les fumeurs (OR = 1,6 ; 95 % IC 1,0–2,5), le tabagisme était le seul

facteur de risque indépendant parmi les co-variables étudiées (niveau d'éducation et occupation professionnelle) [76].

En outre elle a identifié une interaction entre le tabagisme et le polymorphisme de la paraoxonase-1 connu comme facteur de risque de l'infarctus myocardique. Ce polymorphisme a également été démontré dans la SLA sporadique et une telle interaction pourrait jouer un rôle dans le déclenchement de la maladie.

E-Habitudes alimentaires :

L'impact des habitudes alimentaires sur la pathogénie de la SLA a été suspecté. Deux études ont utilisé un questionnaire afin d'obtenir des informations détaillées sur la prise des nutriments. La première a rapporté une augmentation du risque de SLA (OR = 2,7 ; 95 % IC 0,9–8,0) pour un régime riche en graisses et en glutamate, ce dernier en favorisant la mort neuronale par excitotoxicité, et un effet protecteur d'un régime riche en fibres pour une consommation supérieure à 18 g/jour[77]. La deuxième étude n'a par contre montré aucune association significative[78].

Le rôle potentiellement protecteur de la consommation en vitamine E et en acides gras polyinsaturés avec une réduction synergique du risque de 50 à 60 % a également été rapporté [79].

VI-VITAMINE D

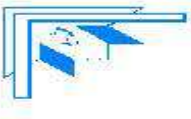
Comme dans de nombreuses maladies neurodégénératives (comme la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer), on a constaté une carence en vitamine D chez les patients atteints de la sclérose latérale amyotrophique [80,81].

En théorie, la supplémentation en vitamine D peut être bénéfique chez les patients atteints de SLA en augmentant la concentration de protéines de liaison au calcium dans les cellules neuronales.

Une étude[82] a examiné l'effet de la supplémentation en vitamine D chez 37 patients pour une durée de 9 mois. Les scores ALSFS-R ont été comparés entre les patients qui ont pris la vitamine D et ceux qui ne l'ont pas pris. Cette petite étude suggère un ralentissement de la baisse du score. Toutefois, un faible niveau de vitamine D lui-même peut entraîner une faiblesse musculaire et sa correction peut améliorer la force musculaire et avoir un effet bénéfique sur le score indépendamment de la maladie. Le rôle de la supplémentation en vitamine D n'est néanmoins pas clair en raison du petit nombre de patients testés et de l'hétérogénéité de la maladie. D'autres études sont nécessaires pour identifier l'effet de la vitamine D sur le développement de la maladie.

Facteurs de risques environnementaux
1- β -methylamino-alanine (BMAA)
2- Métaux lourds Plomb, Fer, Cuivre, Mercure, Sélénium, Aluminium, Cadmium
3- Insecticides et fertilisants
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

Tableau4.1 : Facteurs de risque exogènes de SLA [83]



CHAPITRE 5 : DIAGNOSTIC



Le diagnostic de la sclérose latérale amyotrophique repose essentiellement sur l'examen neurologique et l'électroneuromyogramme (ENMG). Il est caractérisé par l'association de signes de dégénérescence du motoneurone périphérique et du motoneurone central. Le diagnostic peut être plus difficile au début de la maladie, ou encore devant certaines formes cliniques.

I-CLINIQUE :

A-Les signes d'appel initiaux

Ils ne sont pas spécifiques de la maladie. En revanche, leur persistance justifie un examen par un neurologue. Il peut s'agir : d'un déficit moteur d'un ou plusieurs membres, des troubles de la phonation et de la déglutition, d'une amyotrophie, des douleurs musculaires, des crampes, des fasciculations, des troubles ou de difficultés à la marche, des raideurs et d'entorses à répétition.

B-Diagnostic clinique des formes classiques

Il repose sur l'association de signes d'atteinte du motoneurone périphérique et du motoneurone central d'évolution progressive. Les signes négatifs sont une aide importante au diagnostic.

1-Signes d'atteinte du motoneurone périphérique [84]

À l'étage spinal, ce sont :

- La faiblesse et le déficit moteur
- L'amyotrophie qui est un signe précoce pouvant précéder le déficit moteur
- Les crampes
- Les fasciculations présentes au niveau des muscles amyotrophiés mais aussi dans d'autres muscles apparemment sains
- L'hypotonie

À l'étage bulbaire, on peut observer :

- Des troubles de la déglutition
- Une dysphonie et une dysarthrie
- Une amyotrophie linguale avec fasciculations
- Un voile flasque et aréactif
- Une stase salivaire.

2-Signes d'atteinte du motoneurone central [84]

- Leur présence confère une singularité clinique à l'amyotrophie Réflexes ostéo-tendineux (ROT) conservés ou exagérés dans un territoire amyotrophié ;
- Hypertonie spastique ;
- Signes pseudobulbaires marqués par un rire et pleurer spasmodiques, troubles de la phonation, de la déglutition, exagération des réflexes nauséux et massétérin, bâillements fréquents, clonus du menton et dissociation automatico-volontaire du voile du palais.
- L'atteinte du motoneurone centrale possède des caractères particuliers puisque, dans la moitié des cas, il n'y a pas de signe de Babinski et les réflexes cutanés abdominaux sont souvent conservés. En revanche, le réflexe palmo-mentonnier et le réflexe de Hoffmann sont très souvent présents et exagérés.

3-Signes négatifs [84]

Ils sont marqués par l'absence de troubles sensitifs, de paralysies oculomotrices et de troubles sphinctériens.

Systèmes impliqués	Symptômes et signes
Bulbaire	Dysarthrie Dysphagie Hypersialorrhée Atrophie de la langue Fasciculations de la langue
Motoneurones supérieurs	Hyperéflexie Spasticité Signe de Babinski Signe de Hoffmann Réflexe palmo-mentonnier Réflexe naso palpébral Diffusion des réflexes ostéo-tendineux Faiblesse motrice
Motoneurones inférieurs	Faiblesse musculaire Atrophie musculaire Crampes Fasciculations

Tableau 5.1: Manifestations cliniques de la sclérose latérale amyotrophique

C-Formes cliniques :

La SLA est caractérisée par son hétérogénéité phénotypique.

1-Forme classique (forme à début brachial)

C'est la forme décrite initialement par Charcot et la plus fréquente (60%). Elle débute en moyenne à 63ans, touche plus souvent les hommes (ratio : 1,65 :1).La médiane de survie est 2,6 ans avec 13% de survivants à dix ans [85].

Il s'agit le plus souvent d'une atteinte unilatérale et distale de la main et associe un syndrome neurogène périphérique à l'étage cervical et un syndrome pyramidal [85].

1-1-Atrophie musculaire : [84]

Le déficit musculaire débute à l'extrémité distale d'un membre dans la plupart des cas. Le début proximal est plus rare (10% des cas).

Les troubles progressent ensuite et suivent une évolution ascendante. Les mouvements volontaires des doigts et notamment du pouce sont les premiers touchés.

Avant que l'atrophie musculaire ne se développe, le patient se plaint fréquemment d'une maladresse dans les gestes les plus courants parfois, c'est une raideur de la main ou encore des phénomènes crampiformes, volontiers déclenchés par le froid. L'atrophie des muscles intrinsèques de la main est très souvent le premier signe à apparaître. L'amyotrophie siège préférentiellement au court abducteur du pouce et interosseux. Les espaces métacarpiens se creusent, particulièrement le premier espace. Progressivement, l'atrophie gagne tous les muscles de la main, le pouce se met sur le même plan que les autres doigts, réalisant l'aspect de main plate ou « main de singe ». La main peut parfois se déformer en griffe avec extension de la première phalange et flexion des autres.

L'atrophie gagne ensuite les muscles de l'avant-bras, touchant d'abord les fléchisseurs des doigts puis les extenseurs. Au bras, le biceps est atteint avant le triceps. Enfin, elle atteint les muscles de la ceinture scapulaire, les muscles du tronc et de la nuque. Dans la majorité des cas l'atteinte est asymétrique au début. L'atrophie gagne le membre supérieur opposé tandis que progresse l'atteinte du membre initialement atteint.

1-2-Les crampes :

Elles correspondent à la décharge synchrone à haute fréquence d'unités motrices. Une unité est constituée par l'ensemble d'un motoneurone et des fibres musculaires qu'il innerve. Elles surviennent tôt dans la maladie, et se déclenchent au repos [85]. Les crampes sont fréquentes mais tendent à disparaître lorsque l'amyotrophie s'installe.

1-3-Les fasciculations :

Les fasciculations sont un des signes précoces et caractéristiques de la maladie, mais non spécifiques. Ces soubresauts musculaires correspondent à des charges asynchrones et le plus souvent arythmiques des fibres nerveuses motrices. Elles se voient au niveau des membres, notamment de ceux apparaissant indemnes, et au niveau de la langue ou du thorax. Elles sont indolores, et sont favorisées par la percussion du muscle ou par le froid.

Elles sont présentes à un moment ou un autre de la maladie dans près de 90% des cas et elles ont tendance à diminuer puis disparaître lorsque l'amyotrophie progresse [86].

1-4-Syndrome pyramidal

Au niveau des territoires atteints par le syndrome neurogène périphérique, les réflexes ostéo-tendineux sont conservés, mais aussi exagérés et polycinétiques.

L'existence de ces réflexes vifs se localise, le plus souvent aux membres inférieurs alors qu'ils sont simplement conservés aux membres supérieurs. D'autres signes entrant dans le cadre du syndrome pyramidal peuvent survenir au cours de la SLA clonus rotulien, trépidation épileptoïde du pied, signe de Hoffmann et reflexe palmo-mentonnier. Le signe de Babinski est inconstant. Dans certains cas, il existe une spasticité invalidante des membres inférieurs. [85].

1-5-Atteinte bulbaire tardive : [85]

Il s'agit d'une atteinte bulbaire directe due à la dégénérescence des noyaux bulbaires et d'une paralysie due au syndrome pyramidal. Elle se traduit par des fasciculations de la langue puis une atteinte globale de la musculature laryngée, pharyngée, péribuccale et des muscles masticateurs : on parle alors de la paralysie labio-glosso-pharyngée. Des troubles de la phonation avec dysarthrie et voix nasonnée surviennent souvent tardivement. Il peut exister une gêne respiratoire par parésie des dilatateurs de la glotte. Au stade ultérieur, la langue s'atrophie et la motilité devient quasi-nulle. Cette localisation des troubles donne au patient un aspect très particulier : visage émacié, quasi cadavérique, où seuls les muscles oculomoteurs fonctionnent. Les troubles de la déglutition ajoutent à ce tableau dramatique les risques de fausses routes et de dénutrition.

2-Forme bulbaire :

Elle représente environ 25% des cas de SLA. L'âge moyen de début est de 69 ans, plus tardif que les formes classiques, sans prédominance liée au genre. La médiane de survie est de deux ans, plus courte que celle des formes classiques, avec seulement 3,4 % de survivants à dix ans [85].

Elle réalise un tableau de paralysie labio-glosso-pharyngolaryngée. Les troubles de la phonation et de l'élocution se traduisent par une dysarthrie, une voix mal articulée, qui devient nasonnée puis incompréhensible. Les troubles de la déglutition prédominent pour les liquides. À l'examen, la langue est le siège de fasciculations visibles au repos, puis d'une atrophie des bords latéraux. La mobilité de la langue et du voile diminue, le réflexe du voile reste longtemps présent. Lors d'une atteinte pseudo-bulbaire, les réflexes nasopalébral et massétéral sont vifs et peuvent s'associer à un rire et pleurer spasmodiques, et à un clonus du menton, avec dissociation automatico-volontaire du voile [87,88].

3-Forme pseudo-polynévritique :

Elle représente 10 à 15 % des SLA. 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 [85].

Elle est caractérisée par une atteinte distale périphérique des membres inférieurs de début souvent unilatéral et se traduisant par un pied tombant ou steppage. L'atrophie débute au niveau de la loge antéro-externe 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 trouve 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 [85].

4-Forme pseudo-bulbaire :

C'est une forme qui est due à une atteinte du faisceau géniculé (cortico-bulbaire), qui se traduit par une dysarthrie, une dysphagie, une stase salivaire associée parfois à un rire et pleurer spasmodiques.

5-Forme avec diplégie brachiale atrophiante [85] :

L'âge moyen de début est 63 ans avec une prédominance masculine (ratio : 4 :1) et une évolution lente, la médiane de survie étant de 4 ans et le taux de survie à dix ans de 17%.

Ces formes, qui seraient plus fréquentes dans les populations d'origine africaine, se caractérisent 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.

6-Forme pyramidale ou sclérose latérale primitive [89,90] :

Le syndrome clinique dénommé depuis Charcot et Erb « sclérose latérale primitive » (SLP), associant un syndrome pyramidal des 4 membres et un syndrome pseudo-bulbaire lentement évolutif sur des années, est une rareté. Plus qu'une maladie, la SLP pourrait se révéler être un syndrome à la frontière entre plusieurs maladies dégénératives. Les nouveaux critères diagnostiques internationaux réunis depuis 2004 sont méconnus. La SLP est à présent qualifiée soit de "pure", de " plus", de "symptomatique" ou de "forme centrale de la sclérose latérale amyotrophique".

- ***La SLP pure cliniquement*** : Les signes neurologiques sont l'atteinte des motoneurones corticaux, sans atrophie musculaire ou fasciculations visibles, ni signe de dénervation sur l'ENMG au-delà de 4 ans d'évolution. La maladie débute à l'âge de 40 ans. Les conditions mimant ou pouvant donner des formes secondaires sont éliminées par les explorations biologiques et radiologiques.
- ***La SLA avec atteinte dominante des motoneurones corticaux*** : Les symptômes sont installés depuis moins de 4 ans, ou les signes sont dus à une atteinte prédominante des motoneurones corticaux mais avec des signes mineurs de dénervation en ENMG, ou l'atteinte clinique des motoneurones spinaux est insuffisamment développée pour relever des critères diagnostiques permettant de retenir le diagnostic de SLA.
- ***La SLP plus*** : Atteinte clinique prédominante des motoneurones corticaux avec en plus une atteinte clinique, paraclinique ou neuropathologique de démence, de signe parkinsonien, ou des anomalies des faisceaux sensitifs.
- ***La SLP symptomatique*** : Tableau clinique de SLP avec une étiologie possible (infection par le VIH, syndrome paranéoplasique).

7-Forme avec des signes cognitifs :

Longtemps considérée comme rare, l'atteinte cognitive est en fait fréquente dans la SLA.

En 2009, une étude a proposé une classification des patients atteints d'une SLA associée à des troubles cognitifs et/ou comportementaux[91]. Selon ces critères, environ 50 % des patients atteints de SLA présentent des troubles cognitifs et/ou comportementaux, dont un quart correspondent aux critères de démence (pratiquement toujours une variante comportementale de démence fronto-

temporale [DFT]) et trois quarts à des troubles cognitifs et/ou psycho-comportementaux sans démence [92].

On sait aussi qu'une atteinte du motoneurone peut survenir au cours de la DFT, en particulier dans les formes familiales. Enfin, 90 % des patients SLA et la moitié environ des sujets avec DFT ont en commun certaines caractéristiques neuropathologiques. Chez les patients atteints de SLA, la DFT est associée à un âge de début plus élevé, à une atteinte bulbaire et à un faible niveau d'éducation [93].

Ces troubles peuvent échapper à un examen neurologique focalisé sur les troubles moteurs, mais leur détection est pourtant essentielle à toutes les étapes de la prise en charge. Il faut au préalable contrôler tout facteur susceptible d'interférer avec la cognition (hypoventilation, dénutrition, douleur, dépression). Ces troubles peuvent retentir sur la perception que les patients ont de leur maladie et sur leurs relations avec leur entourage, en particulier les aidants. Ils peuvent aussi interférer avec la prise de décision, en particulier concernant les suppléances vitales [94].

8-Forme familiale

Elle se caractérise par un début en moyenne plus précoce de 10 ans (extrêmes de 15 ans et 85 ans). Elle représente environ 10 % des cas. La présentation phénotypique, le mode de transmission autosomique récessif ou dominant, l'association à des troubles cognitifs peuvent orienter le diagnostic en biologie moléculaire. Un certain nombre de gènes ont été identifiés : SOD1, FUS, TARDP43, OPT, VCP et C9ORF72, expliquant 70 % des formes familiales [80].

9-Forme à début brutal

Elle peut être révélée, notamment dans les formes bulbaires, à l'occasion d'une détresse respiratoire favorisée par une infection broncho-pulmonaire ou une fausse route [84].

10-Formes dites « SLA plus »

Des signes extrapyramidaux, cérébelleux, une démence, l'atteinte du système nerveux végétatif, des anomalies sensitives objectives et une atteinte oculomotrice peuvent coexister avec un tableau classique de SLA.

Phénotype	%	Age moyen de début (années)	Délai diagnostique moyen (mois)	DFT(%)
Classique	30	63	11	4
Bulbaire	34	69	10	9
Diplégie brachiale	6	63	13	1
Début par les MI	13	65	13	4
Respiratoire	1	62	6	-
SLP	4	59	16	3.8

Tableau 5.2 : Caractéristiques principales des phénotypes de sclérose latérale amyotrophique (SLA) d'après un registre italien de 1332 patients SLA[84]

D-Les symptômes généraux :

- L'amaigrissement est lié à la restriction des apports nutritionnels du fait des troubles de déglutition, ou à un hypermétabolisme dont le mécanisme n'est pas connu [95].
- La survenue d'une cachexie est toujours de mauvais pronostic.
- Une diminution d'appétit doit faire rechercher des phénomènes dépressifs réactionnels, ou l'apparition d'une dysfonction diaphragmatique surtout associée à des troubles du sommeil.
- La constipation fréquente, souvent précoce, tend à s'aggraver du fait de l'immobilisation.
- Les symptômes de reflux gastro-œsophagien sont également souvent rencontrés.
- Les douleurs [96] sont retrouvées chez deux tiers des patients. Elles sont essentiellement secondaires à l'immobilisation, à des complications articulaires ou musculaires dues à l'atrophie.
- Les troubles vasomoteurs se traduisent par une froideur des extrémités et des anomalies de la coloration des téguments avec acrocyanose et œdèmes. Les œdèmes des mains ou des membres inférieurs sont le plus souvent d'origine positionnelle.
- Les troubles du sommeil peuvent relever de causes multiples mais doivent faire rechercher des épisodes de désaturation nocturne.
- Les escarres sont extrêmement rares, même chez les patients grabataires.

II-EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Le diagnostic de SLA est essentiellement clinique et électrophysiologique. Néanmoins, il est indispensable de pratiquer un certain nombre d'examens qui permettent, en dehors du diagnostic, de juger du profil évolutif et de suivre les effets thérapeutiques.

A-L'électroneuromyogramme (ENMG):

L'ENMG est l'examen de référence à condition qu'il soit réalisé selon un protocole standardisé et effectué par un neurologue. Il confirme l'atteinte du motoneurone périphérique, montre l'extension à des zones cliniquement préservées et permet d'écarter certains diagnostics différentiels.

1-Techniques recommandées : [97]

Un protocole standardisé est nécessaire au diagnostic positif. Il comporte un électromyogramme de détection à l'électrode aiguille, l'étude de la conduction motrice, l'étude des ondes F, la recherche des blocs de conduction moteurs, la stimulation répétitive et l'étude de la conduction sensitive périphérique.

1-1-L'électromyogramme de détection à l'électrode-aiguille

Il objective au repos des signes de dénervation active (fibrillation et ondes lentes positives) associés à des fasciculations et parfois à des décharges complexes répétitives.

Lors de la contraction volontaire, il objective la diminution du nombre de potentiels d'unités motrices recrutées traduisant la perte motoneuronale.

Le caractère pathologique des potentiels reflète les phénomènes de dénervation/ré-innervation au sein des unités motrices.

Les modifications du rythme de fréquence des potentiels d'unités motrices lors de la contraction volontaire sont inconstantes dans cette pathologie associant une atteinte périphérique et centrale. Ces anomalies sont à rechercher à différents niveaux médullaires (cervical, dorsal, lombo-sacré) et bulbaires.

1-2-L'étude de la conduction motrice

- La mesure de l'amplitude du potentiel d'action musculaire global est le résultat combiné de la perte en axones moteurs et de la ré-innervation compensatrice elle est normale au début de l'affection, puis la décroissance de l'amplitude est le témoin du degré de perte motoneuronale. C'est une mesure simple, rapide, non invasive, effectuée habituellement pour les muscles distaux, mais faisable pour les muscles proximaux.
- les vitesses de conduction motrice sont normales au début de la maladie. Ensuite, la perte importante en axones moteurs peut retentir sur la vitesse de conduction qui ne devient cependant pas inférieure à 80% de la limite inférieure des valeurs normales. Au-delà, la coexistence d'une neuropathie périphérique doit être évoquée.

Des blocs de conduction moteurs sont recherchés au cours de l'évaluation des vitesses de conduction motrice par des stimulations étagées comparant les amplitudes des aires proximales et distales. Il est raisonnable d'affirmer qu'il n'existe pas de vrai bloc de conduction au cours d'une SLA certaine. La constatation de blocs de conduction motrice multiples est capitale. Elle doit amener à évoquer le diagnostic de neuropathie motrice multifocale. Il s'agit d'un diagnostic différentiel majeur en raison des possibilités thérapeutiques et d'un meilleur pronostic.

Les anomalies des ondes F sont variables, incluant une augmentation de la latence, en générale inférieure à 125% de la limite supérieure de la normale.

L'amplitude des ondes F varie suivant la prédominance de l'atteinte centrale (augmentée) et périphérique (diminuée).

L'étude de la conduction motrice du nerf phrénique est intéressante à réaliser à la recherche d'une atteinte infraclinique.

1-3-La stimulation répétitive

C'est un test diagnostique d'anomalie de la jonction neuromusculaire, il peut être altéré au cours de la SLA. Le décrétement observé témoigne d'une instabilité de la conduction et de la transmission neuromusculaire dans les axones dénervés. Il serait un élément de mauvais pronostic.

Cette technique est très utile au diagnostic différentiel avec la myasthénie dans les formes bulbaires : l'examen est alors en faveur d'une myasthénie si le décrétement s'accompagne de potentiels d'unités motrices de forme normale.

-L'étude de la conduction motrice du nerf phrénique doit également être explorée à la recherche d'une atteinte infraclinique.

2-Étude de la conduction nerveuse sensitive:

Les vitesses de conduction sensitive et surtout les amplitudes des potentiels sensitifs sont normales au cours de la SLA, y compris dans les territoires très déficitaires sur le plan moteur.

Des anomalies sensibles incitent à rechercher une plexopathie, une polyneuropathie ou une maladie de Kennedy. Si certaines études électrophysiologiques font état d'altérations sensibles discrètes, celles-ci restent stables alors que la dénervation motrice progresse. Ainsi, les anomalies discrètes ne doivent pas remettre en cause la règle générale d'une absence d'anomalies de la conduction des fibres sensibles périphériques au cours de la SLA.

3-Nouvelles techniques[98] :

L'ENMG conventionnel joue un rôle essentiel dans le diagnostic de la SLA, cependant de nouvelles techniques ont été proposées dans un but d'évaluation ou de meilleure compréhension de la physiopathologie de cette affection. Elles ne sont pas réalisées systématiquement :

- L'EMG de fibre unique permet, par l'étude de la densité de fibres, d'apprécier quantitativement la ré-innervation et, par l'étude du « jitter », sa valeur fonctionnelle.
- La macro-EMG mesure la taille des unités motrices et l'importance de la ré-innervation.
- Les techniques de comptage des unités motrices (MUNE pour motor unit number estimate) quantifient la perte motoneuronale permettant de suivre l'évolution du processus pathologique et éventuellement l'effet des thérapeutiques.

B-Les autres examens paracliniques :

L'identification de biomarqueurs à visée diagnostique mais aussi pour évaluer la progression de la maladie est une priorité de la recherche. Il y a également un intérêt majeur à disposer de marqueurs de substitution pour évaluer l'effet des traitements modificateurs de la maladie. On distingue habituellement 2 catégories de biomarqueurs :

- les marqueurs biologiques solubles, que l'on peut doser dans les fluides de l'organisme, comme le sang ou le liquide céphalorachidien (LCR), et qui le plus souvent correspondent à la modulation par le processus pathologique d'une substance endogène ;
- les marqueurs « solides », qui peuvent correspondre à des paramètres d'imagerie, des tests cliniques (échelles fonctionnelles, échelles analogiques, etc.) ou encore à des mesures électrophysiologiques.

1-Marqueur radiologique :

1-1-IRM conventionnelle :

Les IRM cérébrale et médullaire conventionnelles tiennent une place importante dans le diagnostic différentiel de la maladie. Des signes directs traduisant une dégénérescence du faisceau pyramidal à l'étage cérébral peuvent parfois être identifiés. Il peut s'agir d'une atrophie corticale prédominant au niveau frontal ou d'un aspect en hyposignal T2 ou FLAIR au niveau du cortex moteur primaire [99].

De nombreuses études en IRM, en utilisant diverses techniques (*fast spin echo* en T1, T2 et densité de protons ; technique d'inversion-récupération ; transfert de magnétisation, imagerie de diffusion), ont retrouvé un hypersignal focal de la substance blanche, sur le trajet du faisceau corticospinal, depuis les centres

semi-ovales jusqu'au tronc cérébral. Toutefois, ces anomalies sont inconstantes, tardives et non spécifiques et ont l'inconvénient de ne pas être quantifiables. En pratique, leur présence ne joue qu'un rôle très marginal dans le diagnostic de la SLA.

1-2-Imagerie par tenseur de diffusion :

L'imagerie par tenseur de diffusion (*Diffusion Tensor Imaging* [DTI]) constitue une technique prometteuse pour évaluer la dégénérescence des faisceaux de la substance blanche. De nombreuses études ont ainsi montré une baisse de la fraction d'anisotropie au niveau de la portion intracrânienne du faisceau corticospinal à différents étages (substance blanche sous-corticale, capsule interne et tronc cérébral) [100].

1-3-Techniques d'imagerie fonctionnelle :

Les techniques d'imagerie fonctionnelle en TEP (tomographie par émission de positons) et en IRM (IRM fondées sur l'analyse du signal BOLD) constituent essentiellement des outils de recherche qui permettent d'étudier la réorganisation corticale.

Les modifications du débit sanguin cérébral régional ont été étudiées lors des tâches motrices de la main. Il a été montré que l'activation cérébrale intéressait des régions corticales plus étendues que chez les sujets témoins et mettait également en jeu le cortex controlatéral. Ce phénomène semble traduire un mécanisme de compensation fonctionnelle de l'atteinte du cortex moteur dans la SLA. Récemment, ces modifications précoces de l'activité neuronale ont été corrélées au taux de progression de la maladie [100].

1-4-Spectroscopie RMN :

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) permet de mesurer in vivo le profil neurochimique d'une région du cerveau. Le pic principal est le N-acétyl-aspartate (NAA), un marqueur de l'intégrité neuronale. Plusieurs études ont montré une baisse du NAA et/ou des ratios NAA/choline et NAA/créatinine au niveau du cortex moteur de patients présentant une SLA [101]. L'apport diagnostique reste toutefois faible, en raison des chevauchements importants entre les valeurs chez les sujets sains et chez les patients atteints de SLA.

1-5-Techniques d'imagerie nucléaire :

La tomographie par émission de positons (TEP) et la tomographie d'émission monophotonique (Single Photon Emission Computed Tomography [SPECT]) sont des techniques d'imagerie nucléaire utilisant divers traceurs qui peuvent soit refléter directement le dysfonctionnement ou la perte neuronale, soit être associés à un mécanisme pathogénique impliqué dans la maladie. Plusieurs études ont mis en évidence une diminution du débit sanguin cérébral, reflétant les variations de l'activité neuronale sous-jacente, au niveau du cortex moteur primaire des patients atteints de SLA, pouvant également s'étendre de façon plus antérieure dans les lobes frontaux, particulièrement en cas de troubles cognitifs associés [102]. Une autre étude utilisant un ligand exprimé par la microglie activée a permis de détecter une activation microgliale, dont l'implication dans la physiopathologie de la maladie a été démontrée, au niveau du cortex moteur, ainsi que du thalamus, de la protubérance et du cortex préfrontal et dorsolatéral de patients souffrant de SLA [103]. Cet outil pourrait

ainsi s'avérer intéressant pour mesurer l'effet du traitement ciblant l'inflammation dans la SLA.

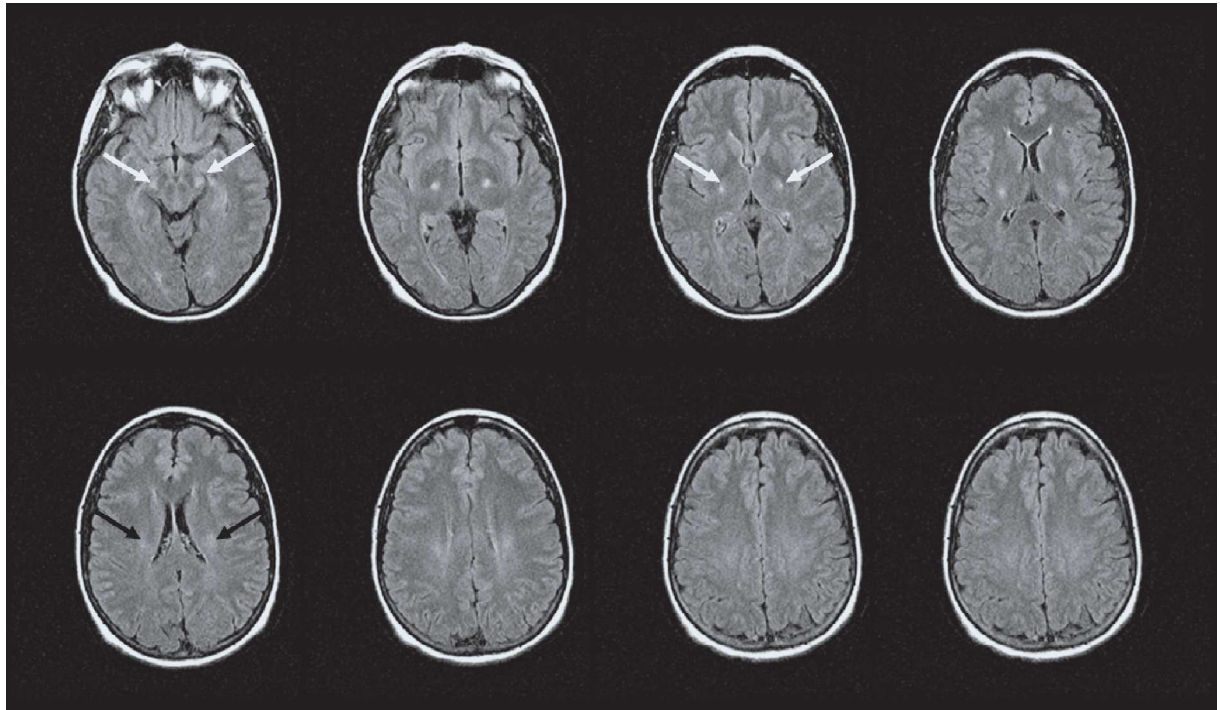


Figure 5-1 : IRM conventionnelle dans la SLA (séquences FLAIR) montre un hypersignal visible sur le trajet du faisceau corticospinal, depuis les centres semi-ovales jusqu'au tronc cérébral [99].

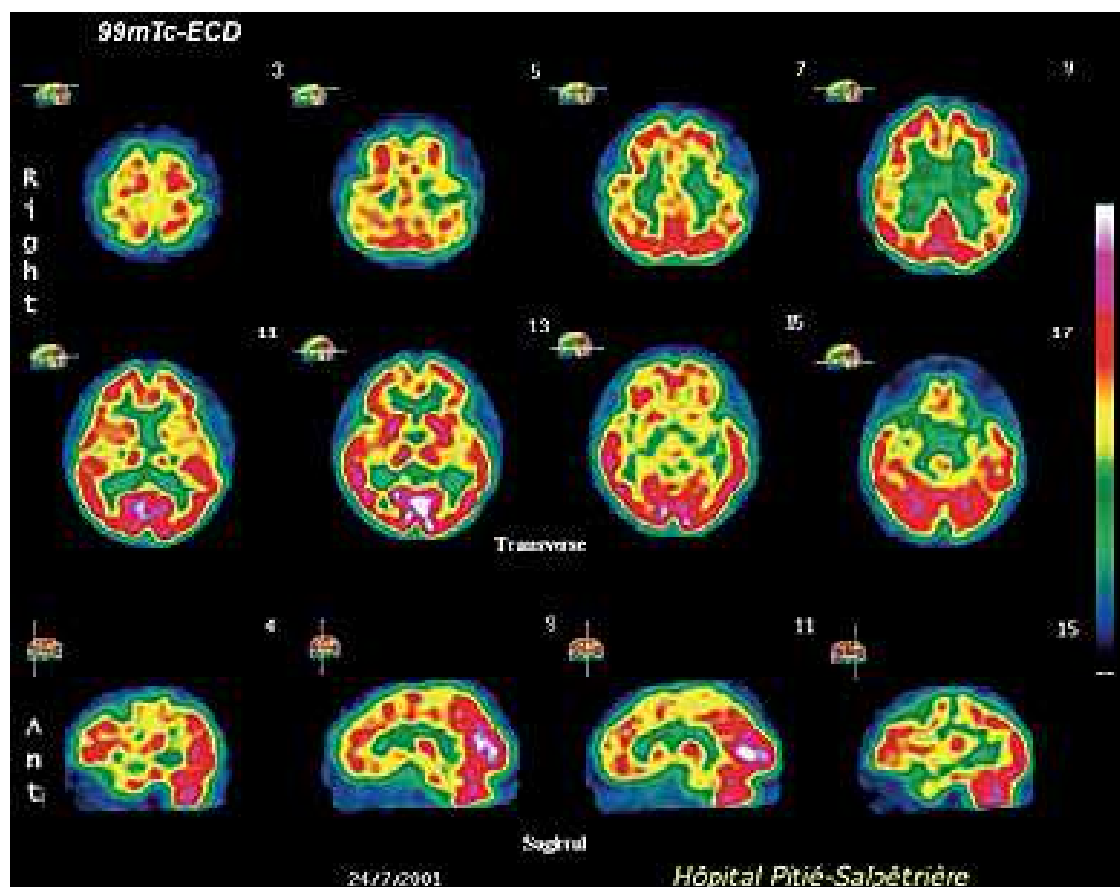


Figure 5-2 : Imagerie de perfusion en SPECT montre une diminution importante de la perfusion au niveau des régions operculo-insulaires et rolandiques, et plus modérée au niveau du cortex préfrontal mésial et dorsolatéral[100].

2-Les marqueurs biologiques :

En dehors des formes familiales où le gène causal a été identifié, il n'existe pas de marqueur spécifique de la sclérose latérale amyotrophique (SLA)

La surexpression de la protéine Nogo-A (physiologiquement exprimée par les oligodendrocytes et constitue un inhibiteur de la croissance axonale dans le système nerveux central) dans le muscle des patients souffrant de SLA constitue un marqueur prometteur, mais sa valeur pour le diagnostic de la maladie nécessite d'être évaluée par d'autres études [104].

Les approches à haut débit (transcriptomique, protéomique, métabolomique) font l'objet de nombreux travaux de recherche mais, pour le moment, n'ont pas conduit à l'identification de biomarqueurs applicables en clinique [105,106].

3-Les explorations respiratoires :

Ces explorations seront détaillées dans le chapitre de traitement.

C-Hiérarchisation des examens :

Le bilan paraclinique fait appel à l'ENMG, l'imagerie et les tests biologiques complémentaires [107]. L'objectif de ces examens est, en complément de l'examen neurologique qui formule les hypothèses, de permettre un diagnostic positif rapide et d'éliminer d'autres affections proches. Il n'existe pas, à ce jour, de guide pratique validé. Il apparaît donc difficile d'imposer ou non la réalisation systématique de certains examens. Le choix des explorations revient au neurologue qui adapte le bilan en fonction du contexte clinique et de son expérience.

Le bilan de base comprend :

- l'ENMG réalisé par un neurologue
- l'IRM médullaire, voire cérébrale

-un bilan biologique minimum (hémogramme, VS ou CRP, électrophorèse des protéines sériques).

-La réalisation systématique d'une étude du liquide céphalorachidien ne fait pas l'objet d'un consensus.

-La réalisation d'autres tests, notamment biologiques, est guidée par le contexte clinique : bilan phosphocalcique, dosage des folates, de la vitamine B12, sérologie de la maladie de Lyme, du VIH, de la syphilis, dosage de TSH, le dosage des AC antigangliosides , des AC antinucléaires et dans certaines situations des AC antineuronaux (anti-HU, etc.) ,des AC antirécepteurs à l'acétylcholine.

Enfin, une exploration plus spécifique pourra être demandée devant des particularités cliniques.

III-LES CRITERES DE DIAGNOSTIC :

Le diagnostic de sclérose latérale amyotrophique (SLA) est défini par l'association de signes de dégénérescence du motoneurone périphérique (NMP) et du motoneurone centrale(NMC) et par leur extension progressive à d'autres régions du corps, en l'absence d'autres pathologies permettant d'expliquer ces symptômes.

A-Les critères d'El Escorial révisés:

Les critères d'El Escorial révisés à Airlie House permettent de définir 4 degrés de certitude diagnostique : SLA définie, SLA probable, SLA probable étayée par des examens paracliniques (dont l'ENMG) ou SLA possible.

Ces critères adaptés aux protocoles thérapeutiques, posent un problème de sensibilité puisque près de 25 % des patients ne remplissent pas les critères de

SLA définie au moment de leur décès. Afin de tenter d'améliorer la précocité et le degré de certitude diagnostique, de nouveaux critères ont été proposés à Awaji, à l'initiative de l'International Fédération of Clinical Neurophysiology [108].

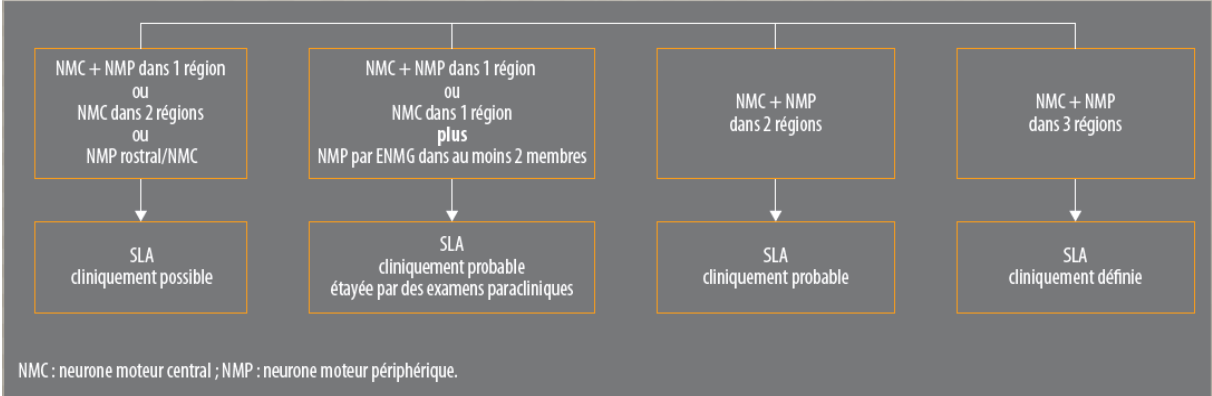


Figure5-3: Critères révisés d'El Escorial [108]

B-Les critères d'Awaji :

Ces critères réaffirment les grands principes des critères d'Airlie House. Le diagnostic de SLA nécessite l'association de signes de dégénérescence du NMP, du NMC et leur diffusion progressive. Ils réaffirment l'intérêt d'une étude complète des conceptions nerveuses et de la myographie conventionnelle afin d'exclure les autres pathologies.

Une première modification majeure réside dans la définition d'une équivalence totale entre la clinique et l'électrophysiologie. La consultation d'anomalies électrophysiologiques dans des territoires cliniquement non affectés équivaut à la présence d'anomalies cliniques dans ces territoires. Ainsi, la catégorie « SLA cliniquement probable étayée par des examens paracliniques » disparaît, l'ENMG devenant une prolongation de l'examen clinique.

Le deuxième point majeur redéfinit la place des fasciculations. Depuis les critères de Lambert, la détermination d'une dégénérescence du NMP nécessitait la présence conjointe d'une dénervation chronique et d'une dénervation active, cette dernière étant caractérisée par la présence de pointes lentes positives ou de potentiels de fibrillation (PLP/fib). Cette définition pose un problème de sensibilité. Seuls 45% des muscles cliniquement non affectés présentent des PLP/fib alors que 66 % sont le siège de fasciculations [109]. Les critères d'Awaji proposent de donner aux fasciculations une signification similaire ou équivalente aux PLP/fib dans la détermination d'une dénervation active. Cependant, l'origine des fasciculations reste discutée, mais elle semble secondaire à la conjonction d'une ré-innervation collatérale en cours des unités motrices et d'une hyperexcitabilité axonale et/ou spinale.

Leur origine n'est donc pas strictement équivalente aux PLP/fib directement liées au processus de dénervation active[110,111].

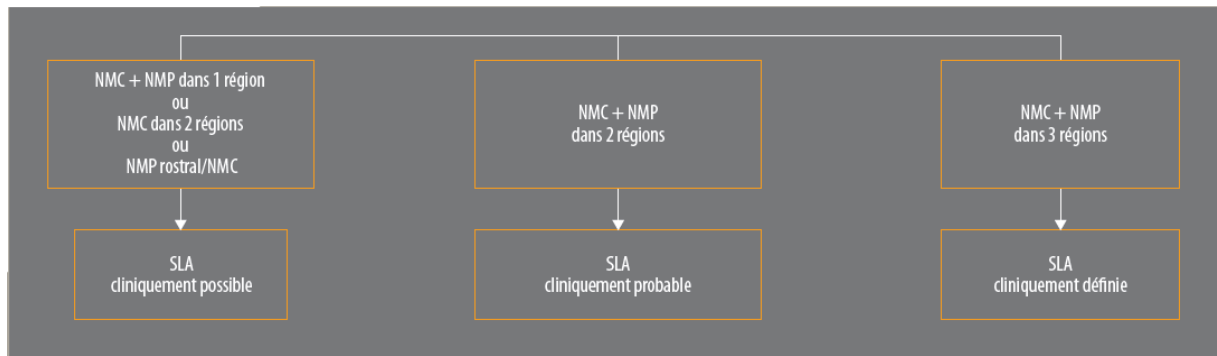


Figure5-4 :Critères d'Awaji [110]

IV-DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS :

Du fait que la SLA n'a pas de traitement curatif, on s'acharne à éliminer d'autres pathologies qui peuvent simuler le même tableau clinique et qui ont un traitement curatif. Il convient donc de les rechercher systématiquement avant d'envisager le diagnostic de SLA.

A-Neuropathie motrice multifocale avec bloc de conduction[111] :

C'est une maladie rare qui touche préférentiellement les hommes et débute dans 80% des cas entre 20 ans et 50 ans. Elle débute dans plus de 3 /4 des cas dans la partie distale d'un membre supérieur et se manifeste par une faiblesse musculaire touchant les muscles qui dépendent d'un ou deux nerfs moteurs (médian, ulnaire ou radial). Elle peut s'étendre au membre supérieur controlatéral voire aux membres inférieurs. Ainsi l'atteinte motrice est asymétrique. D'autres signes comme des crampes, des fasciculations voire une amyotrophie peuvent être présents. L'ENMG est indispensable pour le diagnostic qui va montrer des signes d'atteinte de la gaine de myéline et plus particulièrement les blocs de conduction sur les nerfs moteurs. D'autres examens peuvent contribuer à établir le diagnostic ou à éliminer : Les anticorps anti-GM1 (dirigés contre la gaine de myéline) ne sont présents que dans 30 à 40%, la ponction lombaire est en principe normale ou peut montrer une augmentation modérée des protéines, l'IRM du plexus brachial peut montrer une augmentation du signal des racines nerveuses et conforter le diagnostic.

B-Les compressions médullaires lentes non traumatiques[112]:

Classiquement, elles réalisent un tableau clinique associant trois syndromes :

- Un syndrome lésionnel : il traduit l'atteinte d'une ou plusieurs racines au niveau de la compression.
- Un syndrome sous-lésionnel: il traduit l'interruption fonctionnelle des faisceaux médullaires descendants ou ascendants.
- Un syndrome rachidien : il est marqué par une raideur segmentaire du rachis, une déformation douloureuse du rachis, ou une douleur provoquée par la pression des apophyses épineuses et des muscles paravertébraux.

1-Les myélopathies cervicarthrosiques :

Elles sont dues au retentissement de l'étranglement du canal rachidien provoqué par l'arthrose. Le diagnostic est habituellement aisé devant la forme typique faite d'épisodes de névralgie cervico-brachiale avec paresthésies des quatre membres et fatigabilité à la marche.

Cependant, certaines formes peuvent être trompeuses et peuvent faire redouter le diagnostic de SLA. Il s'agit des formes amyotrophiantes qui réalisent initialement un tableau associant une amyotrophie progressive des membres supérieurs, débutant le plus souvent à la main, avec quelques fasciculations et une hyperreflexivité tendineuse. L'association à un syndrome pyramidal au niveau des membres inférieurs peut faire suspecter une SLA. Il faudra alors rechercher attentivement une atteinte de la sensibilité, qui, si elle existe, éliminera le diagnostic de SLA, et l'imagerie par résonance magnétique du rachis cervical sera l'examen de référence qui va confirmer une myélopathie cervicarthrosiques.

2-Autres causes de compressions médullaires lentes non traumatiques :

Il s'agit essentiellement de causes tumorales et infectieuses. Quelque soit le niveau de la lésion, le problème diagnostique avec la SLA se pose principalement pour les compressions antérieures qui se manifestent d'abord par des troubles moteurs. En effet, la compression directe des cornes antérieures de la moelle ou des racines motrices entraîne un déficit moteur localisé avec amyotrophie ; en-dessous de la lésion, un syndrome pyramidal peut apparaître précocement et les signes sensitifs sont plus tardifs.

L'imagerie par résonance magnétique est l'examen de choix qui pose le diagnostic de compression médullaire.

C-La myasthénie[113] :

Elle est systématiquement évoquée devant une forme bulbaire. Le diagnostic repose sur le test aux anticholinestérasiques, le dosage des AC anti-récepteurs à l'acétycholine et l'existence du bloc myasthénique à l'électromyographie.

D-Les autres diagnostics différentiels

1-Crampes et fasciculations bénignes[113] :

Crampes et fasciculations musculaires sont des signes communs de la maladie des motoneurones. Ils peuvent être vu isolément sans déficit ni atrophie musculaires. Il s'agit de troubles bénins pouvant durer plusieurs années. La cause est inconnue.

2-Maladie d'Hirayama [111]

Cette amyotrophie monomélique rare d'origine spinale survient presque exclusivement chez un homme, entre 15 et 25 ans, souvent longiligne et sportif. Elle débute de façon insidieuse, par une faiblesse des doigts et une amyotrophie « oblique », s'étendant du bord cubital de l'avant-bras au-dessous du coude, aux muscles inter osseux et hypothénariens. Les ROT et l'examen sensitif sont normaux habituellement. Un tremblement fin des doigts et une hyperhidrose sont possibles. L'évolution est progressive sur 1 à 4 ans, puis se stabilise. L'électromyogramme est neurogène dans les territoires C7, C8 et D1. L'imagerie par résonance magnétique montre une atrophie de la moelle cervicale inférieure avec déplacement antérieur de celle-ci et du sac dural lors de la flexion du cou.

3-Le syndrome post-poliomyélite [113]

Il ne pose pas habituellement un problème de diagnostic. Il s'agit d'un déficit et d'une atrophie musculaire, survenant après l'affection de poliomyélite antérieure aiguë. Le déficit touche principalement les muscles les plus sévèrement affectés lors de l'épisode antérieur. En effet, sa vitesse de progression est plus lente, des fasciculations visibles sont exceptionnelles et il n'existe pas de signes d'atteinte

des motoneurones centraux. L'incidence de ce syndrome n'est pas connue, et peu de cas ont été identifiés.

4-Le syndrome de Kennedy ou amyotrophie spinobulbaire progressive [114]

Cette maladie très rare liée à l'X débute chez un homme entre 20 et 40 ans par un déficit et une amyotrophie diffuse à prédominance proximale, avec des crampes. Les fasciculations de la face et de la langue, qui est atrophiée, sont constantes. La voix est nasonnée. Un tremblement des mains et des signes endocriniens (gynécomastie, diabète, impuissance) sont souvent associés.

L'évolution est très lente. Les CPK sont très élevées.

5-Les polymyosites [112]

Le problème diagnostique peut se poser dans les formes atypiques de SLA particulièrement dans les atteintes prédominantes ou exclusives du motoneurone périphérique. Dans ce cas, on recherche une augmentation des enzymes musculaires, notamment de la créatine phosphokinase (CPK) et une biopsie musculaire est faite à la recherche de signes inflammatoires.

6-Syndromes paranéoplasiques et cancers [113]

En épidémiologie formelle, il n'existe pas d'augmentation du risque de malignité chez les patients atteints de la maladie des motoneurones. Cependant, une étude en 1991 a rapporté le cas de cinq patients ayant une maladie des motoneurones associée à un cancer, les désordres neurologiques disparaissent après traitement de la tumeur. Il s'agissait de trois carcinomes pulmonaires et de deux carcinomes des cellules rénales.

Plus de 50 cas de lymphomes associés à un tableau de type SLA sont rapportés. Il peut s'agir d'une atteinte isolée du système nerveux périphérique, mais dans la majorité des cas il existe une atteinte conjointe du NMP et du NMC. Ils justifient la réalisation systématique d'une électrophorèse des protéines, d'une CRP et d'un hémogramme. Une biopsie ostéo-médullaire, un scanner thoraco-abdominal complètent ces premiers examens si besoin.

7-La neuropathie radique [114]

Le délai d'apparition de la neuropathie après irradiation du petit bassin est très variable et peut aller jusqu'à plusieurs années. Elle entraîne une amyotrophie au niveau des membres inférieurs, progressant sur un ou deux ans, restant ensuite stables. Il est parfois difficile de différencier entre atteinte du motoneurone d'origine radique ou paranéoplasique ou d'une vraie SLA. Cependant, le pronostic de l'atteinte post-radique est meilleur.

8-Gammapathie monoclonale [113]

Une gammapathie monoclonale bénigne est retrouvée à l'immuno-électrophorèse des protéines dans 5 à 10 % des cas de SLA.

9-Maladies infectieuses [113]

Lors de l'infection par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) : un tableau prenant le masque d'une SLA a été décrit justifiant la réalisation d'une sérologie VIH.

L'infection par le virus lymphotrophique humain de type 1 (HTLV-1) est actuellement systématiquement recherchée devant un tableau de myélopathie avec paraparésie spastique, en particulier chez les patients ayant séjourné dans une zone d'endémie.

La sérologie de la syphilis est recommandée surtout en cas d'anomalie du LCR.

La sérologie de la maladie de Lyme peut être systématique en zone d'endémie ou en cas d'anomalie du LCR.

10-Maladies métaboliques et endocriniennes [113]

➤ *Le syndrome SLA réversible de l'hyperthyroïdie :*

Parmi les cas de myopathie thyrotoxique, des tableaux ressemblant à la SLA ont été rapportés. Cliniquement, il existe un déficit musculaire associé à des fasciculations, impliquant les motoneurones périphériques. Les réflexes ostéo-tendineux sont vifs et il peut exister un signe de Babinski ou un clonus. L'ensemble des manifestations neurologiques disparaît toujours sous traitement.

➤ *Autres maladies métaboliques ou endocriniennes :*

Un diabète, une hypothyroïdie, une hyperparathyroïdie seront dans certaines circonstances recherchés, principalement devant des formes débutantes et exclusivement périphériques.

11-Intoxication par les métaux lourds [113]

L'intoxication par le plomb peut donner un syndrome de type SLA, réversible après un traitement chélateur. Devant une suspicion de saturnisme, une plomburie et un dosage de l'acide delta-amino-lévulinique (ALA) urinaire seront effectués et constituent de bons éléments d'orientation. D'autres métaux, comme le mercure peut provoquer un syndrome de type SLA. Les données de l'interrogatoire sont alors essentielles, à la recherche d'une éventuelle exposition toxique.

Localisations atomiques	Diagnostics différentiels de SLA
Motoneurone périphérique	Amyotrophie spinale progressive de l'adulte Syndrome de Kennedy Syndrome postpoliomyélitique Amyotrophie monomélique bénigne Cause paranéoplastique(lymphome surtout) Syndrome crampes-fasciculations bénignes Atteinte motrice des membres supérieurs associée à un hypersignal antérieur de type « snake eyes » à l'IRM
Nerf périphérique	Neuropathie motrice multifocale avec blocs de conduction Neuropathie motrice postradique Intoxication au plomb
Moelle	Myélopathie cervicarthrosique Paraparésie spastique familiale Syringomyélie Myélopathie à HTLV-1
Muscle	Myosite à inclusions
Jonction neuromusculaire	Myasthénie
Maladies générales	Hyperparathyroïdie Hyperthyroïdie Connectivites (syndrome de Goujerot-Sjogren) Infection à VIH

Tableau 5-3 : Principaux diagnostics différentiels de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) [115].

V-EVOLUTION ET FACTEURS PRONOSTIQUES :

L'aggravation progressive du handicap est un critère important du diagnostic de SLA. L'absence d'aggravation après un délai de 12 mois doit ainsi faire systématiquement reconsidérer le diagnostic de SLA. Si la médiane de survie est de trois ans, il faut insister sur l'hétérogénéité évolutive de la maladie avec l'existence de formes d'évolution rapide ou au contraire de formes lentes. Ainsi le pourcentage de formes lentes de plus de 60 mois est compris entre 10 et 30 %. Des formes dites « bénignes » peuvent évoluer sur plus de 30 ans. Le phénotype clinique conditionne en partie le pronostic mais il est impossible de prédire individuellement l'évolutivité de la maladie. La cause principale de décès est l'insuffisance respiratoire terminale (77 %) puis les pneumopathies favorisées par les troubles de la déglutition (14 %). Certains patients présentent des morts subites nocturnes dont le mécanisme n'est pas encore élucidé. En raison de l'extrême variabilité évolutive de la maladie, tant dans la dégradation fonctionnelle que dans la survie, il est en pratique impossible d'établir un pronostic vital ou fonctionnel à l'échelon individuel [116]

A-Facteurs pronostiques :

Les principaux facteurs pronostiques de survie identifiés par les études observationnelles sont l'âge (âge aux premiers symptômes, au diagnostic), le mode de début de la maladie (bulbaire/ spinal), le délai diagnostique, l'atteinte respiratoire, l'atteinte fonctionnelle, la vitesse de progression des symptômes, l'utilisation de l'aide à la ventilation [117, 118,119].

1-Facteurs sociodémographiques :

La plupart des études [120, 121, 122,123], ont identifié l'âge des patients (lors des premiers symptômes ou lors du diagnostic) comme étant un facteur

pronostique important, avec une survie plus courte associée à un âge plus avancé.

Le sexe n'a pas été identifié comme un facteur pronostique de survie des patients.

2-Facteurs cliniques :

Le début bulbaire de la maladie a un pronostic péjoratif par rapport à un début spinal [121, 124, 125, 126,127].

Une atteinte respiratoire initiale qui reste une forme de présentation rare est également un facteur défavorable pour la survie [128].

Un plus long délai entre la date des premiers symptômes et la date de diagnostic est associé à un meilleur pronostic [122].

3-SLA familiale et sporadique :

Les formes familiales génétiques ont des profils variables selon les mutations. Les mutations C9ORF72 et FUS sont associées à une durée de survie plus courte. Parmi les mutations SOD1, la mutation A4V provoque une forme très rapide par comparaison aux mutations D90A.

4-Statut respiratoire :

La fonction respiratoire mesurée lors du diagnostic est un facteur pronostique majeur de survie des patients. Celle-ci est le plus fréquemment mesurée par la capacité vitale forcée (exprimée en % de la valeur théorique) [121,124].

5-Score fonctionnel :

Le score fonctionnel Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALS FRS) ou sa forme révisée ALS FRS-R, est le plus utilisé dans le cadre de

la SLA. Un score plus faible d'ALS FRS ou une pente plus importante de perte d'ALS FRS sont associés avec une survie plus courte [124,128].

6-Interventions thérapeutiques :

Les interventions thérapeutiques à type de prescription de riluzole [129], gastrotomie [130] et ventilation non invasive [131,132] ont démontré leur intérêt pour améliorer la survie des patients atteints de SLA. Elles font donc partie des facteurs pronostiques de survie.



**CHAPITRE 6 : PRISE EN
CHARGE DES MALADES
ATTEINTS DE SLA**



Malgré des études intensives, le riluzole est pour l'instant le seul médicament disponible depuis 1995 dont l'efficacité pour retarder l'évolution de la maladie a été prouvée surtout aux stades précoces de la SLA, et il devrait être proposé à tout patient atteint de la maladie. Cependant, malgré une légère impression positive sur la survie et la fonction de certains patients, son efficacité est limitée. Au cours des 20 dernières années, les résultats de la plupart des essais cliniques avec d'autres drogues ont été décevants, ce qui a renforcé la nécessité de trouver de nouveaux traitements efficaces. Le traitement symptomatique vise principalement à maintenir la qualité de vie et l'autonomie des patients. La prise en charge par un centre multi professionnel spécialisé dans la SLA permet un traitement proactif, coordonné et différencié, qui s'avère absolument nécessaire au vu de la dynamique et de la complexité de la maladie. Ainsi une meilleure qualité de vie et une plus longue durée de vie ont été démontrées en cas de prise en charge dans un centre spécialisé dans la SLA par rapport au traitement non spécialisé. Les consultations spécialisées proposent une mise au point précoce, un accompagnement continu par les mêmes professionnels, des visites régulières (environ tous les 3 mois).

I-ANNONCEDUDIAGNOSTIC [212] :

L'annonce du diagnostic de sclérose latérale amyotrophique (SLA) n'est pas une procédure standardisée. Elle reste redoutée par la plupart des neurologues, bien que certaines techniques de communication permettent d'en améliorer la qualité et ses conséquences psychologiques sur le patient et son entourage. Le contenu et les modalités de ce moment crucial sont à prendre en considération. L'annonce doit être faite par le neurologue qui est le garant du diagnostic, dans le respect du principe d'autonomie du patient. Les informations délivrées doivent intégrer au minimum le nom de la pathologie, le caractère progressif et

définitif de l'atteinte motrice et l'absence de traitement curatif. Pour les formes sporadiques, les patients et leurs familles peuvent être rassurés sur l'absence de risque pour leur descendance. Des aspects positifs doivent être renforcés comme l'absence de douleur, de troubles sphinctériens, la normalité des fonctions sensibles et de la cognition et surtout l'existence d'une prise en charge palliative efficace. L'espoir doit être maintenu car une recherche active existe sur cette pathologie et la possibilité éventuelle d'inclusion dans un essai thérapeutique doit être proposée. La question du pronostic doit être soulevé en expliquant que la SLA n'évolue pas poussée, que la durée d'évolution globale est variable, comprise entre quelques mois et décennies, que le pronostic individuel est impossible à déterminer et enfin que la fonction respiratoire est altérée au cours de l'évolution. Il faut également informer de l'existence d'associations de patients. Les modalités de l'annonce sont tout aussi importantes. Ses différentes étapes doivent être personnalisées, respectant le devoir d'informer mais aussi le droit du patient de ne pas être informé et favorisant l'expression des émotions. Les principaux messages doivent être explicités, tout en planifiant l'avenir. L'annonce du diagnostic est une étape essentielle de la prise en charge des patients atteints de SLA.

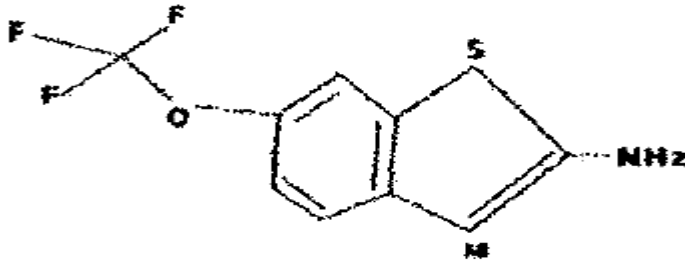
II-TRAITEMENT DE FOND :

RILUZOLE est indiqué pour prolonger la durée de vie ou retarder le recours à la ventilation mécanique assistée chez les patients atteints de SLA.

Il appartient à la classe des benzothiazoles et possède des propriétés neuroprotectrices. Il agit par inhibition des processus glutaminergiques [133].

Nom chimique = 2-amino-6-trifluorométhoxybenzothiazole

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_8H_5F_3N_2OS$

A-Mécanisme d'action :[134, 135, 136,137]

Le mécanisme d'action exact de l'effet neuroprotecteur du riluzole est complexe et non totalement connu. Il fait intervenir, entre autres, 4 modes d'action non exclusifs entre eux.

- Inactivation des canaux sodiques voltage/dépendants responsables de la dépolarisation neuronale.
- Inhibition de la libération présynaptique du glutamate.
- Blocage non compétitif des récepteurs post-synaptiques au glutamate. Le riluzole se fixe sur un site du récepteur au glutamate, différent du site où se fixe normalement, induisant une modification de la configuration du récepteur qui ne pourra plus être activé par le glutamate.
- Activation d'un processus métabolique dépendant des protéines G post-synaptiques. Les protéines G sont des protéines membranaires couplées à un récepteur d'un neuromédiateur qui transmettent le message au récepteur à une protéine effectrice. L'administration d'une toxine inactivant les protéines G, empêche certains effets du riluzole. Ces données sont en faveur d'un rôle du riluzole sur les protéines G.

Mais on ne sait pas si ce processus concerne un récepteur particulier (glutamatergique ou autre) couplé à la protéine G.

Le mode d'action exact responsable de l'effet thérapeutique de riluzole n'est pas encore parfaitement élucidé. En particulier, l'effet neuroprotecteur du riluzole, objectivé dans la SLA, ne peut être réduit à sa seule action anti-glutamate car certaines molécules interférant avec le métabolisme glutamatergique (dextrométorphan, lamotrigine) n'ont pas prouvé d'effet bénéfique dans la maladie.

B-Efficacité et sécurité clinique :

Deux études réalisées [138,139] en double aveugle ont montré une légère prolongation de la médiane de survie des patients traités par riluzole par rapport au groupe témoin. Cependant une troisième étude randomisée [140] n'a pas montré de différence significative.

C-Tolérance[138,140] :

Le riluzole est globalement bien toléré. Les principaux effets indésirables rapportés sont une asthénie, des nausées (moins lorsque le traitement est pris au cours des repas) et une élévation des transaminases hépatiques le plus souvent transitoire et réversible. Une surveillance régulière des transaminases doit être effectuée au cours du traitement. Les ALAT doivent être dosées tous les mois pendant les trois premiers mois, puis tous les trois mois.

Effets indésirables	Riluzole 100 mg/jour (N=395)	Placebo (N=406)
Asthénie	17.5%	11.3%
Nausées	14.2%	9.1%
Céphalées	6.8%	5.7%
Douleurs abdominales	5.1%	3.7%
Douleurs	4.8%	2.0%
Vomissements	3.8%	1.5%
Etourdissements	3.3%	2.2%
Tachycardie	3.0%	1.5%
Somnolence	2.0%	1.0%
Paresthésies péri-buccales	1.3%	0.0%

Tableau6-1: Pourcentage de patients ayant rapporté un effet pour lequel l'incidence est supérieure d'au moins 1% au placebo[138]

D-Propriétés pharmacocinétiques [141] :

- La posologie quotidienne recommandée chez l'adulte ou la personne âgée est de 100 mg/j (50 mg toutes les douze heures), par voie orale.
- L'absorption est rapide par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 60 à 90 minutes. La biodisponibilité est de 60%.
- La prise alimentaire riche en graisses ralentit l'absorption, il paraît conseillé d'administrer les comprimés à distance des repas.

- Le riluzole se distribue dans tout l'organisme et traverse la barrière hémato-encéphalique. La liaison aux protéines plasmatiques est de 97%.
- Il est métabolisé en dérivés phénoliques et uréido.
- Sa demi-vie est de 9 à 15 heures. Il est principalement éliminé dans les urines.

III-LA PRISE EN CHARGE SYMPTOMATIQUE :

Au moment du diagnostic, les facteurs de mauvais pronostic vital sont : l'âge avancé, la pente rapide de dégradation fonctionnelle (dont témoigne un délai diagnostique court), l'atteinte sévère des muscles de la respiration (évaluée en spirométrie par CVF <50 %) ou son évolution rapide (perte de CVF de 20% en 2 ou 3 mois), un mauvais état nutritionnel (une perte de plus de 10 % de poids) et des troubles psycho-comportementaux.

La prise en charge pluridisciplinaire telle qu'elle est organisée dans les centres SLA depuis près de 10 ans est un facteur de survie indépendant avec une amélioration de la qualité de vie. Une bonne collaboration du malade et de ses proches est nécessaire : elle dépend de la qualité de l'annonce du diagnostic en veillant à respecter les mécanismes psychologiques d'adaptation à une maladie très anxiogène. Son annonce et l'annonce du moment du fauteuil roulant, de la gastrotomie ou de la ventilation non invasive (VNI) peuvent induire pour une durée variable un choc psychologique ou une dénégation.

A-Prise en charge respiratoire :

1-Atteinte respiratoire :

L'atteinte respiratoire conditionne la survie et la qualité de vie. La médiane de survie sans assistance respiratoire n'est que de 6 mois après le diagnostic de

l'atteinte du muscle respiratoire principal, le diaphragme [142]. Elle est la cause de décès dans la majorité des cas [143].

2-Diagnostic d'une atteinte des muscles respiratoires [142]:

Le diagnostic d'une atteinte des muscles respiratoires est difficile au début. Les premiers signes de l'atteinte respiratoire sont des réveils fréquents, une nycturie, un sommeil non réparateur, une asthénie dès le réveil, une somnolence diurne, des difficultés de concentration ou de mémorisation, ou des troubles de l'humeur. La dyspnée n'est souvent constatée chez ces malades peu actifs que très tardivement ou dans des circonstances particulières tel le passage en position couchée (orthopnée).

2-1-Mesure des volumes mobilisables :

La mesure de la capacité vitale (CV) reste le moyen le plus simple pour dépister l'apparition d'un syndrome restrictif. Elle peut être réalisée avec un spiromètre portable, au lit du patient. La CV est malheureusement trop peu sensible pour détecter des dysfonctions diaphragmatiques discrètes. La CV inférieure à 75% de la valeur prédite, est un indicateur plus précoce d'une atteinte diaphragmatique. La pente de dégradation des muscles respiratoires est régulièrement surveillée par des explorations fonctionnelles respiratoires (spirométrie et pressions) au moins trimestrielles.

2-2-Gazométrie :

L'analyse des gaz du sang est incontournable dans la prise en charge respiratoire d'un patient atteint d'une maladie neuromusculaire car elle permet de détecter précocement une hypoventilation alvéolaire diurne. Avec la progression de la dysfonction des muscles respiratoires, l'hypercapnie, initialement présente au cours du sommeil, est également retrouvée le jour.

3-Ventilation assistée en pression positive :

La ventilation assistée en pression positive au masque (ventilation non invasive, VNI) utilisée au moins 4 heures sur 24 heures est le traitement de référence. L'épuisement musculaire lié à l'effort, la réduction de la pente de dégradation respiratoire observée sous VNI et l'amélioration de la tolérance plaident en faveur d'une introduction précoce de la ventilation [144]. La VNI est débutée pour des valeurs de capacités vitales forcées (CVF) < 50 % [145,146]. La mise en route d'une VNI peut être difficile chez certains malades, en particulier ceux ayant un important syndrome bulbaire, mais lorsque le malade et ses proches sont soutenus par un programme d'éducation thérapeutique, les résultats sont meilleurs [147].

4-Trachéotomie :

La trachéotomie est le plus souvent discutée en cas d'échec de VNI prolongée. Plusieurs études se sont intéressées à l'intérêt de la trachéotomie lors de la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Un travail d'une équipe italienne publiée en 2011 a montré que la qualité de vie des patients atteints de SLA ayant eu une trachéotomie est similaire à celle des patients ne l'ayant pas eu [146]. Dans ce type de situation, le malade et ses proches doivent être informés que la trachéotomie ne modifie pas le pronostic de la maladie causale. L'intérêt de la trachéotomie dans l'amélioration du confort du patient et la prise en charge au décours du séjour en réanimation doivent être précisément évalués, en particulier avec l'équipe médicale référente. En effet, la trachéotomie facilite la gestion des voies aériennes supérieures sans amélioration du confort ; elle pourrait prolonger de façon indue les souffrances liées à la maladie sous-jacente. Dans un contexte d'insuffisance respiratoire avec des risques de

décompensations aiguë, ces considérations éthiques doivent être murement réfléchies et débattues avec le malade et ses proches avant l'indication et la réalisation de la trachéotomie.

5-La stimulation phrénique dans la SLA :

- Des études animales, avec des schémas de stimulation électrique à basses fréquences, ont montré un effet positif sur la trophicité des fibres musculaires. [147,148].
- Le principe de la stimulation phrénique consiste à stimuler les nerfs phréniques droits et gauches qui assurent l'innervation et permet d'obtenir une contraction musculaire harmonieuse et physiologique.
- On distingue 2 techniques :
 - La stimulation phrénique intra-thoracique qui consiste à implanter des électrodes sur le trajet intra-thoracique du nerf et à transmettre le courant de stimulation à ces électrodes, par radiofréquences transcutanées.
 - Stimulation phrénique intra-diaphragmatique est une technique plus simple et permet une opération et une anesthésie plus légères.

Elle consiste à implanter par cœlioscopie d'électrodes placées à proximité de l'émergence du nerf phrénique à la face inférieure du diaphragme (point moteur), le nerf est stimulé par le courant diffusé localement. Elle est envisagée chez des patients plus fragiles.

- La stimulation phrénique a actuellement 2 indications validées : la tétraplégie haute traumatique et l'hypoventilation alvéolaire centrale.

Dans la sclérose latérale amyotrophique, l'objectif n'est pas de produire la ventilation, mais de ralentir la dégradation de la fonction diaphragmatique due à la maladie au travers d'une action de nature trophique [149,150].

Cependant il n'existe pas de données humaines histologiques sur l'atteinte diaphragmatique dans la SLA, comme il en existe dans d'autres maladies, ni sur l'effet de l'électrostimulation.

6-Mesures préventives [142] :

La prévention et la correction d'autres facteurs peuvent aussi contribuer à améliorer le confort respiratoire. Il est nécessaire d'associer à la ventilation la prévention des fausses routes alimentaires, des soins de bouche, une réduction de la stase salivaire, la correction de la bascule de la tête et de l'effondrement postural en position assise, un traitement de la constipation qui par un météorisme abdominal aggrave la restriction, les vaccinations (pneumocoque, grippe), un traitement du reflux gastro-œsophagien car il peut favoriser un laryngospasme et majorer l'encombrement, sans oublier de penser à l'effet de certains médicaments sur les capacités pulmonaires (hypnotiques, anxiolytiques, décontractants, antalgiques) et à l'excès d'hydratation qui favorise l'encombrement respiratoire.

B-Prise en charge des troubles de la déglutition

[151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158,159] :

Les troubles de la déglutition, fréquents dans la sclérose latérale amyotrophique avec atteinte bulbaire, constituent un des facteurs de gravité de cette maladie notamment parce qu'ils peuvent être la cause d'une dénutrition ou l'entretenir, et parce qu'ils sont à l'origine de fausses routes, sources d'infections respiratoires parfois graves. L'analyse régulière de la déglutition et de ses différents temps fait partie du suivi régulier des patients atteints de SLA.

1-Examen des troubles de déglutition :

Un examen rapide de la déglutition peut mettre en évidence un trouble de la déglutition (qui comprend les fausses routes buccales, nasales, et trachéales, ainsi les gènes, les douleurs et les blocages) et indiquera la nécessité d'un bilan plus approfondi et une prise en charge par une orthophoniste et une diététicienne.

L'interrogatoire du patient et de l'entourage est primordial. Différents signes sont à rechercher et vont permettre d'établir la gravité des troubles de la déglutition :

- La perte de poids et le délai de constitution de cette perte de poids (perte > 5 kg en 3 mois ou de 10 % du poids habituel).
- L'allongement du temps des repas (> 45 min).
- Les modifications des textures (nécessité de couper finement, de mixer, aliments évités)
- Des épisodes bronchitiques fréquents, des épisodes de toux au cours des repas.

Il est utile de demander au patient de décrire ses difficultés (difficultés de préhension labiale, de mastication, sensation d'aliments collés, de blocage pharyngé, toux, hypersialorrhée). Il est également intéressant d'être à l'écoute de la personne accompagnante, les avis contradictoires peuvent exister. L'examen des nerfs crâniens (V, VII, IX, X, XII) et de la toux est systématique. L'atrophie linguale et les fasciculations sont les premiers signes de l'atteinte bulbaire. L'examen de la statique céphalique et de la musculature cervicale est aussi essentiel. Outre l'examen clinique, l'utilisation d'échelles peut permettre de quantifier les troubles de la déglutition et d'en suivre l'évolution. Les principaux scores utilisés en pratique sont le score bulbaire de l'ALS-FRS et le score de Norris bulbaire. Enfin, il peut être utile de demander une nasofibroscopie, afin

d'objectiver des troubles de la déglutition sur des textures particulières et ainsi guider la décision de l'arrêt de l'alimentation orale.

2-Conseils et recommandations :

L'orthophoniste travaillera tous les temps de la déglutition, en trouvant des moyens de compensation et/ou d'adaptation. Il permet aussi de trouver la posture et les textures idéales (épaississement des liquides, eau gélifiée, éviction d'aliments à risque de fausse route, alimentation mixée) afin de réduire autant que possible la survenue de fausses routes.

Un suivi diététique est également recommandé pour évaluer le niveau des ingestas et fournir des conseils diététiques afin d'équilibrer au mieux la balance énergétique. La complémentation orale sera nécessaire dès lors que les apports per os ne couvrent pas les besoins énergétiques du patient.

Les troubles salivaires sont fréquents dans les formes bulbaires. Les patients se plaignent souvent d'une hypersialorrhée avec bavage gênant et stases salivaires buccales et pharyngées. Différents traitements pour lutter contre l'hypersalivation peuvent être proposés. Des traitements médicamenteux : l'amitriptyline en gouttes, l'atropine 1 % en goutte sur la langue, la clomipramine per os, la scopolamine en dispositif transdermique, Les injections de toxine botulique dans les glandes salivaires (en cours d'évaluation) peuvent être proposées

La radiothérapie des glandes salivaires, à petite dose, est envisagée parfois en cas de non-réponse aux traitements médicamenteux usuels.

À l'inverse, certains patients peuvent rapporter une sécheresse buccale, survenant essentiellement la nuit ou au réveil, liée à une respiration bouche ouverte ou à la suppléance ventilatoire. La prise en charge va alors reposer sur

des conseils d'humidification buccale (spray), de soins de bouche avec utilisation de cotons citronnés, l'acidité favorisant la production de salive.

Les modes de nutrition alternative, parentérale ou entérale sont proposés dans les formes bulbaires évoluées.

C-Prise en charge nutritionnelle :

La prise en charge diététique et nutritionnelle des patients atteints de SLA est essentielle dès le diagnostic et durant l'évolution de la maladie. Le retentissement des troubles alimentaires sur son cours évolutif est probable.

1-Trouble du métabolisme :

-Dépense énergétique :

Chez certains patients atteints de SLA, en l'absence de circonstances médicales favorisantes telles que l'infection, l'inflammation, l'hyperthyroïdie ou le tabagisme, durant lesquelles un hyper-métabolisme est habituellement observé et malgré la fonte musculaire, un accroissement anormal des besoins énergétiques(DER) est constaté pour 42 % à 68 % d'entre eux. Dans la SLA, certains auteurs considèrent qu'une augmentation de la DER supérieure ou égale à 10% est suffisante pour affirmer l'existence d'un hypermétabolisme. Le statut normo ou hyper-métabolique des patients atteints de SLA, au cours de l'évolution, semble stable chez 80% d'entre eux.

Toutefois, des patients hyper-métaboliques peuvent devenir normo-métaboliques et inversement au cours de l'évolution de la maladie [160,161].en cas d'atteinte diaphragmatique, certaines études suggèrent que le travail nécessaire des muscles respiratoires accessoires compensateurs pourrait induire une augmentation des dépenses énergétiques [160, 161,162]. Toutefois, les données de la DER et de la capacité vitale forcée (CVF) ne semblent pas liées [163], ce qui rend l'hypothèse indirecte respiratoire non satisfaisante dans le cas

particulier de la SLA. A contrario, lorsque l'assistance respiratoire est mise en place avec une ventilation non invasive (VNI) par masque, un hypométabolisme a tendance à s'installer [164]. Cette diminution du métabolisme énergétique serait dans ce sens expliquée par la passivité de l'effort musculaire respiratoire entraînée par l'assistance [162]. Cependant les origines de cette anomalie métabolique sont encore indéterminées. Des anomalies du fonctionnement mitochondrial semblent être incriminées dans les neurones [165,166], mais également dans les muscles [167,168].

-Hyperlipidémie et intolérance au glucose :

Chez l'adulte sain, la stabilisation de la composition corporelle est le résultat de l'équilibre entre le stockage et la mobilisation des réserves énergétiques. Le stockage se réalise majoritairement sous forme de triglycérides dans les adipocytes. Toute perturbation de ce mécanisme mène à réduire l'utilisation des nutriments par les tissus périphériques et par conséquent, à un stockage accru sous forme de masse grasse, bien connu chez les diabétiques de type 2.

Dans le cadre de la SLA, deux études ont montré une hyperlipidémie [169,170] contre une étude qui l'infirmes [171]. Ces différences pourraient tout à fait s'expliquer par la disparité des caractéristiques cliniques, mais également des habitudes alimentaires des populations étudiées.

Ces deux études [169,170] suggèrent donc que l'hyperlipidémie, contrairement à son rôle de facteur de risque dans les pathologies cardiovasculaires, pourrait avoir un effet protecteur dans la maladie.

Des travaux plus récents suggèrent que cette corrélation hyperlipidémie/survie est plus certainement une corrélation entre l'indice de masse corporelle (IMC)/survie et donc que l'hyperlipidémie n'est pas un facteur pronostique indépendant [172]. Ainsi une influence négative sur l'évolution de la maladie est

constatée chez les patients atteints de SLA sous statines [173]. Une autre étude réalisée par Pradat et al. [174] a observé, chez un tiers de leurs patients atteints de SLA étudiés, une intolérance anormale au glucose. Il semble bien s'agir d'une anomalie primitive qui est d'ailleurs probablement reliée aux anomalies des lipides.

Ainsi, sur le plan nutritionnel, il semble nécessaire de considérer le statut métabolique et l'importance des besoins nutritionnels quantitatifs et qualitatifs des patients atteints de SLA pour éviter une malnutrition ou tout du moins la modérer.

2-Malnutrition des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique :

Définition :

On parle de malnutrition si le régime alimentaire ne comprend pas suffisamment de calories et de protéines pour que le corps se développe ou reste en bonne santé (dénutrition) et également si on consomme trop de calories (surnutrition) [175].

Dans le cadre de la SLA, les critères de dépistage de la dénutrition retenus par la Haute Autorité de santé (HAS) sont [176]:

- La perte de poids : pourcentage de perte de poids de 5 à 10 % en six mois.
- L'IMC : inférieur à 18 kg/m², pour les adultes jusqu'à 65 ans et inférieur à 20 kg/m² pour ceux de plus de 65 ans. D'autres paramètres n'apparaissent pas indispensables en termes de bénéfice direct sur la survie : la circonférence brachiale, la mesure des plis cutanés ou le taux sérique d'albumine.

Et d'autres sont présentés comme étant réservés à la recherche clinique telle que la calorimétrie ou l'impédancemétrie.

Prévalence de la malnutrition :

La prévalence de la dénutrition est évaluée entre 9 à 55 % des patients. Cet écart peut s'expliquer par l'hétérogénéité de nombreux facteurs [177,178] ce qui témoigne peut-être de l'existence d'une inadaptation des critères de l'HAS précédemment décrits. D'ailleurs, les recommandations ne précisent pas la nature du poids de référence pour le calcul de la perte de poids ou de l'IMC, que l'on considère par usage comme celui que le patient avait avant la maladie et dénommé poids habituel ou poids de forme. D'autre part, les caractéristiques de la population sélectionnée diffèrent ou ne sont pas toujours précisées : stade de la maladie, patients hospitalisés ou ambulatoires, bénéficiant d'une assistance nutritionnelle entérale ou non, etc.

Origines de la malnutrition :

Les origines de la dénutrition sont classiquement reliées à une carence d'apport liée aux troubles de déglutition. S'il s'agit effectivement de la cause principale, d'autres éléments interviennent. Indépendamment de toute atteinte respiratoire, de nombreux patients ont un hyper-métabolisme qui accroît les besoins énergétiques non satisfaits par les apports alimentaires. Ainsi l'atteinte motrice, plus ou moins marquée et commune à tous les patients atteints de SLA, conduit à une perte de poids en masse maigre par le biais d'une atrophie de dénervation [179,180].

3-Adaptations et recommandations nutritionnelles :

Au début de la maladie :

En l'absence de perte de poids, les conseils se limitent à garantir l'équilibre alimentaire en sensibilisant aux recommandations spécifiques.

Pour maintenir le poids, ou tout du moins limiter la perte de poids, il est recommandé de contrôler, particulièrement, l'alimentation sur les plans :

- Qualitatif : particulièrement pour les protéines et les graisses, d'origine animale, pour favoriser au mieux le renouvellement musculaire.
- Quantitatif : prioritairement pour les féculents et les graisses, pour éviter toute carence énergétique responsable d'une fonte musculaire supplémentaire.

-Apports énergétiques :

Dans un contexte d'hypermétabolisme fréquent, de difficultés à mesurer simplement la DER et du caractère probablement protecteur d'une certaine surcharge pondérale chez les patients atteints de SLA, il est recommandé de garantir un apport énergétique moyen de 35 kcal/kg par jour [178,181].

-Apports protéiques :

Les recommandations concernant les apports protéiques ne sont pas spécifiques à la SLA. Ainsi, en faveur de la valeur biologique, les protéines d'origine animale sont à privilégier, soit au moins 50 % des protéines totales. Pour éviter une carence protéique, il est recommandé de garantir au minimum 1g/kg par jour sans dépasser les 1,5 g/kg par jour en cas d'hypercatabolisme, de manière à ne pas exposer aux conséquences d'un excès d'apport [182].

-Apports lipidiques :

Une étude semble suggérer qu'un ratio LDL/HDL élevé chez les patients atteints de SLA, favorisé par la consommation d'acides gras saturés, ralentit l'évolution de la maladie [183].

Elle précise de limiter les acides gras saturés totaux à 12 % de l'apport énergétique total (2000 kcal/j) et notamment les acides laurique, myristique et palmitique (8 %) qui sont athérogènes.

-Apports glucidiques :

Il n'existe pas de recommandation particulière. Tout comme dans le cadre d'une alimentation équilibrée, une limitation des apports en glucides simples est conseillée [184].

A l'apparition des risques nutritionnels : Selon les besoins, des conseils d'enrichissement et de fractionnement, d'adaptation de la texture et des apports en fibres et en boissons d'hydratation sont donnés. Lorsque les apports spontanés per os restent insuffisants, les compléments nutritionnels oraux sont utilisés pour densifier les préparations culinaires (enrichir sans en augmenter le volume), au cours des repas ou pris individuellement en compléments du repas et en collations. Toute prescription doit être accompagnée d'une éducation personnalisée du patient et de l'entourage pour une utilisation optimale et non délétère à terme [185].

4-La nutrition artificielle :

Les indications de la nutrition artificielle ne sont pas spécifiques à la SLA. Une indication particulière concerne les patients ventilés de manière non invasive (VNI).

Ce geste doit être effectué préférentiellement dans un centre expert car les patients atteints de SLA sont plus exposés que d'autres aux complications respiratoires et digestives [186]. Les malades et leur entourage doivent être clairement conseillés sur les bénéfices et les risques de la procédure. De même, ils doivent recevoir une formation adaptée à la gestion de ce mode d'alimentation à domicile.

5-La nutrition entérale :

La nutrition entérale est le traitement de référence sur un tube digestif sain [187].

La sonde nasogastrique (SNG) dont la tolérance est reconnue pour être mauvaise au-delà de deux mois est habituellement indiquée pour une courte durée (trois à quatre semaines), en attendant la gastrostomie. Une meilleure tolérance est observée avec des sondes pédiatriques de petit calibre, dont la fixation sur le visage permet une certaine amplitude de mouvement [187].

La gastrostomie reste la méthode de choix dans le contexte progressif de la SLA. Elle est proposée en cas de perte de poids de plus de 10 % ou en cas de perte rapide (plus de 5 % en moins de 6 mois). La nutrition est dans la plupart des cas administrée la nuit permettant de maintenir l'alimentation orale diurne habituelle du malade tant qu'elle est possible et procure un plaisir gustatif.

La gastrostomie posée par technique Introducer est la méthode de référence (bouton d'emblée) par voie endoscopique(GPE) sous anesthésie générale ou par abord externe sous contrôle radiologique (GPR) sous anesthésie locale.

La GPR est recommandée pour les patients ayant un risque de décompensation respiratoire et/ou bulbaire avec un rétrécissement laryngé entravant le passage par les voies aérodigestives de l'endoscope [188,189].

La voie chirurgicale, plus lourde et à morbidité plus élevée, est déconseillée en cas de risque majeur de pneumopathie d'inhalation chez des patients ayant des troubles de la vidange gastrique ou en cas d'antécédent de chirurgie gastrique. La jéjunostomie chirurgicale peut être utilisée [187].

Il est recommandé de la mettre en place avant que le déclin de la fonction respiratoire conduise à une CVF de moins de 50% [190].

Cependant aucune étude ne donne un ou des indicateurs du moment optimal de pose de gastrostomie. Les résultats sur la survie s'en trouvent donc contrastés : la gastrostomie peut aggraver transitoirement le déclin fonctionnel et aggraver la mortalité alors qu'un bénéfice médian de 6 à 8 mois est avancé dans d'autres études [191].

6-Nutrition parentérale :

Lorsque la pose de gastrostomie ou de la SNG est contre indiquée (état respiratoire critique : CVF <50 %) ou lors d'un refus par le patient, la nutrition parentérale peut être proposée. Les complications les plus fréquentes sont les complications infectieuses (1,93/ 1000 cathéter jours) suivies des complications mécaniques (1,09/1000 cathéter jours) [192].

D-Les recommandations de la prise en charge respiratoire et nutritionnelle dans la SLA (guidelines SLA) :

Le tableau ci-dessous résume les recommandations internationales de prise en charge des fonctions vitales au cours de la SLA. Les recommandations américaines publiées en 2009 et européennes plus récentes datant de 2012.

	AAN 2009 [193,194]	EFNS/EALSC 2012 [195]
Nutrition entérale		
Gastrostomie par voie endoscopique	La nutrition entérale via la GPE devrait être envisagée pour stabiliser le poids corporel.	GPE est la procédure standard pour la nutrition entérale dans la SLA.
Le moment optimal de la gastrostomie par voie endoscopique	Il n'existe pas de données suffisantes pour confirmer ou réfuter le moment précis de l'utilisation de la GPE chez les patients atteints de SLA.	Une approche individuelle doit être utilisée en tenant compte des symptômes bulbaires, de la malnutrition (perte de poids > 10%), de la fonction respiratoire et de l'état général du patient. Son utilisation précoce est fortement recommandée.
GPE et la qualité de vie	Il n'existe pas de données suffisantes pour soutenir ou réfuter la GPE pour améliorer la qualité de vie.	Il n'existe aucune preuve convaincante que la GPE améliore la qualité de vie.

La prise en charge respiratoire

<p>Tests pulmonaires optimaux pour détecter l'insuffisance respiratoire</p>	<p>-L'oxymétrie nocturne devrait être envisagée pour la surveillance de l'hypoventilation (quelle que soit la CVF)</p> <p>-La CVF en position couché et la PIM pourraient être utiles dans la surveillance respiratoire de routine, en plus de la CFV en position debout.</p> <p>-La pression expiratoire par voie nasale doit être envisagée pour détecter l'hypercapnie et l'hypoxémie nocturne.</p>	<p>-La CV devrait être prise en compte pour une surveillance respiratoire régulière (si possible mesurée à la fois debout / assis et couché)</p> <p>-La pression expiratoire par voie nasale devrait être envisagée pour la surveillance de la force musculaire inspiratoire, en particulier chez les patients bulbaires qui ne peuvent pas réaliser avec précision la CV.</p> <p>-L'oxymétrie nocturne est recommandée pour les patients présentant des symptômes suggérant une hypoventilation nocturne.</p>
<p>La VNI, la fonction respiratoire et la survie</p>	<p>La VNI doit être envisagée pour traiter l'insuffisance respiratoire dans la SLA, tant pour prolonger la survie que pour ralentir le taux de chute de la CVF.</p>	<p>-La VNI et la trachéotomie peuvent prolonger la survie pendant de nombreux mois et peuvent améliorer la qualité de vie des patients.</p> <p>- La VNI doit être envisagée avant la trachéotomie chez les patients présentant des symptômes d'insuffisance respiratoire</p>

Ventilation assistée et la qualité de vie	<ul style="list-style-type: none"> - La VNI peut être envisagée pour améliorer la qualité de vie chez les patients atteints de SLA souffrant d'insuffisance respiratoire. - La trachéotomie doit être considérée comme améliorant la qualité de vie chez les patients qui souhaitent une assistance ventilatoire à long terme. 	-La VNI et la trachéotomie peuvent prolonger la survie pendant de nombreux mois et peuvent améliorer la qualité de vie des patients.
Amélioration de l'adhérence de la VNI	-La VNI doit être utilisée dès premier signe d'hypoventilation nocturne ou d'insuffisance respiratoire.	Non adressé
Utilisation d'une ventilation invasive par trachéotomie chez les patients atteints de SLA	-Envisager une ventilation invasive chez les patients utilisant la VNI et qui sont incapables de maintenir la $pO_2 > 90\%$, ou $pCO_2 < 50\text{mmHg}$ ou qui sont incapables de gérer les sécrétions bronchiques.	-Envisager l'utilisation d'une ventilation invasive par trachéotomie chez les patients atteints d'un dysfonctionnement bulbaire sévère qui ne tolèrent pas la VNI et dont les symptômes respiratoires s'aggravent avec la VNI ($pCO_2 > 50\text{mmHg}$, $pO_2 \leq 65\text{mmHg}$ et $FiO_2 < 30\text{mmHg}$ pendant au moins 10 heures).

Abbreviations:

AAN: American Academie of Neurology ; **SLA:** sclérose latérale amyotrophique ;

EALSC: European ALS Consortium; **EFNS:** European Federation of Neurological Societies;

FiO₂: Fraction of inspired Oxygen; **CVF:** capacité vitale fonctionnelle; **PIM:** pression inspiratoire maximale;

SNG: sonde nasogastrique; **VNI:** ventilation non invasive ; **GPE:** gastrostomie par voie endoscopique ;

GPR :gastrostomie par voie radiologique ; **PIN :**pression inspiratoire nasale; **CV :**capacité vitale. SNP ?

E-Spasticité et crampes musculaires [196]:

La spasticité est un symptôme du syndrome pyramidal, elle se traduit par un accroissement de la tonicité musculaire qui se manifeste par des contractions incontrôlées (spasmes), plusieurs démarches peuvent être mises en place :

- Baclofène : (Liorésal*) 5mg per os 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 céphalo-rachidien 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.
- Diazépam 2 mg et peut être augmenté à 10 mg selon la tolérance et les besoins. Il est contre indiqué en cas de troubles respiratoires.
- 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.

F-Douleur [196] :

La douleur survient chez au moins 50% des patients à cause des crampes musculaires, la spasticité, les contractures liées à la faiblesse et la pression cutanée liée à la réduction des mouvements.

- Faire attention au positionnement et au repositionnement du patient.
- La thérapie physique pour aider à prévenir les contractures.

- Les médicaments anti-spastiques, les antidépresseurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, et les opiacés peuvent être utilisés pour traiter la douleur.

G-Constipation[196] :

La constipation peut résulter de la faiblesse des muscles abdominaux et pelviens, l'activité physique diminuée, la thérapie anti cholinergique et antispasmodique et les opioïdes. La prise en charge est basée sur l'addition des fibres et de fluides à la ration alimentaire et l'usage des laxatifs sous différentes formes (voie orale ou lavements et suppositoires).

H-Conséquences Psychologiques[196] :

La dépression n'est pas un événement exceptionnel pour les patients et leur entourage. Le support social a un rôle déterminant dans le soutien des patients en association avec un traitement antidépresseur médicamenteux si besoin.

Les antidépresseurs tricycliques sont indiqués en premier intention du fait de leur action sur la labilité émotionnelle et les troubles salivaires.

En cas d'anxiété associée, il est préférable d'avoir recours aux inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou à l'association aux benzodiazépines en tenant compte de leur effet dépresseur respiratoire.

I-Kinésithérapie [196]

La kinésithérapie doit être prescrite, le plus précocement possible, afin de prévenir les complications liées au déficit musculaire comme les rétractions, les limitations des amplitudes articulaires et les attitudes vicieuses. La prise en charge sera adaptée aux résultats de l'évaluation clinique et pourra être réalisée à domicile ou en centre spécialisé.

La Kinésithérapie respiratoire permet de prévenir et traiter l'encombrement bronchique.

J-Dispositifs médicaux et autres éléments de compensation des déficiences : [196]

La place de l'appareillage se discute précocement et il est indiqué dès l'apparition d'un déficit moteur : orthèses de repos et de fonction, releveurs de pied, minerve, cannes, béquilles etc.

La prescription d'un fauteuil roulant ne doit pas être limitée aux patients qui ne marchent plus. Il peut être également utilisé comme une aide à la gestion de la fatigue et à la prévention des chutes.

IV-LES ESSAIS THERAPEUTIQUES [197, 198,199] :

A-Les échecs thérapeutiques :

- Les résultats des études thérapeutiques médicamenteuses sont très décevants en raison de l'hétérogénéité clinique des patients se prêtant à la recherche et de la grande variabilité du pronostic, allant de quelques mois à plus de 10 ans. Ainsi en fonction des hypothèses pathogéniques, plusieurs molécules ont été développées :

1-L'origine virale :

L'infection virale à polio a été incriminé en raison que ce virus et la sclérose latérale amyotrophique ont en commun la même cible pathologique : le motoneurone. En outre, une incidence élevée de sclérose latérale amyotrophique a été rapportée chez les patients ayant des antécédents de poliomyélite. Plusieurs molécules ont été testés telles que le facteur de transfert, tilorone et indinavir mais les résultats étaient négatifs.

2-L'excitotoxicité :

Les molécules testées ont pour but de réduire la libération de glutamate, le blocage du canal calcique, des récepteurs du NMDA et la réduction des récepteurs antagonistes de l'AMPA telles que des branches de la chaîne aminoacide, thréonine, lamotrigine, céftriaxone, gabapentine, nimodipine, dextrométhorphan, topiramate, memantine et talampanel.

Cependant les récepteurs de NMDA ne jouent pas un rôle important dans l'activité des motoneurones et les antagonistes des récepteurs de l'AMPA entraînent beaucoup d'effets secondaires.

3-Les facteurs de croissance :

Les facteurs de croissance supposés avoir un effet myotrophique tels que les inhibiteurs de la cholinestérase, l'hormone de croissance et l'érythropoïétine n'ont pas montré d'effet bénéfique.

4-Les facteurs neurotrophiques :

Ils ont pour cible des récepteurs neurotrophiques à action pléiotrope tels qu'IGF1 (insuline like growth factor 1), CNFT (ciliary neurotrophic factor) et GCSF (granulocyte colony stimulating factor). Cependant ils ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique.

5-La neuro-inflammation :

Les molécules testées sont la cyclosporine, minocycline, l'acétate de glatiramer, cécocoxib et les échanges plasmatiques.

6-Le stress oxydatif :

Pour lutter contre le stress oxydatif, les molécules étudiées sont la vitamine E, l'acétylcystéine, la selégiline et coenzyme Q10 mais leur accès au système nerveux central est incertain.

7-Le dysfonctionnement mitochondrial :

Concernant les molécules testées dans la dysfonction mitochondriale et ayant un effet stabilisateur sur la perméabilité membranaire, on cite la créatine, l'acétyl-l-carnitine et dexpropampréole. Les résultats de leurs essais cliniques étaient négatifs.

8-L'inhibition des agrégats protéiques :

Le carbonate de lithium et le pioglitazone ont été utilisés pour inhiber l'agrégation des protéines.

-Lithium [200]:

Le Lithium est connu pour ses effets bénéfiques sur les troubles de l'humeur notamment la dépression et la psychose maniaco-dépressive. Ces troubles sont particulièrement fréquents chez les patients SLA, ce qui justifie l'introduction du Lithium comme traitement de soutien (stabilisateur de l'humeur) pris parallèlement au riluzole. Dans certains de ces cas, il a été remarqué une amélioration des symptômes de la sclérose latérale amyotrophique en parallèle avec la correction des troubles de l'humeur, ces constatations ont alors révélé le rôle potentiel du Lithium dans la maladie.

Une étude britannique a comparé chez 214 patients la prise de lithium (à une dose permettant d'obtenir des taux sériques de 0,4 à 0,8 mmol/L) à celle d'un placebo. Malheureusement au 18ème mois la survie (qui était le critère principal de jugement) a été de 50 % dans le groupe lithium contre 59 % dans le groupe

placebo. Ces résultats négatifs permettent d'écarter raisonnablement l'hypothèse d'un effet favorable majeur du lithium sur la mortalité.

B-Les essais les plus prometteurs dans le traitement de la SLA :

1-Traitement par les cellules souches [201] :

Une étude de phases 1 et 2 commencée en 2011 avec 26 patients atteints de SLA permettent d'injecter au patient une préparation de cellules souches adultes, sécrétant des facteurs neurotrophiques, directement dans le liquide cérébro-spinal. La préparation est obtenue par culture de cellules souches extraites de la moelle osseuse du patient lui-même. Cette auto-transplantation permet d'obtenir une amélioration des fonctions respiratoires ou motrices chez certains patients ainsi qu'un ralentissement de la progression de la maladie chez pratiquement tous les patients. Un autre essai clinique en double aveugle (phase II) est actuellement en cours.

2-Traitement par cuivre[202] :

Une étude a administré le CuASTM à un modèle expérimental de la maladie de Charcot et elle a observé une survie de plus de 650 jours alors que les témoins non traités ne vivaient pas plus de 15 jours.

Le CuASTM ; un composé déjà utilisé en médecine ; permet de fournir du cuivre aux cellules dont les mitochondries sont endommagées. Ce composé de faible toxicité, peut atteindre la moelle épinière en traversant facilement la barrière hémato-encéphalique. Son action est efficace contre la détérioration et la mort des motoneurones de la moelle épinière, déjà liée à des mutations dans le cuivre et le zinc.

Les mêmes effets thérapeutiques restent maintenant à démontrer chez l'Homme dont l'approche, est bien plus complexe qu'une simple supplémentation de cuivre, qui peut être toxique à des doses même modérées.



CHAPITRE 7 :MATERIEL ET METHODES



L'objectif de notre travail est d'analyser les aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs d'une série hospitalière de 30 patients présentant une sclérose latérale amyotrophique, colligés au service de neurophysiologie clinique de l'Hôpital de spécialité de Rabat sur une période de 14 ans (2003 à 2016) et de comparer nos résultats à la littérature.

I-CRITERES D'INCLUSION

Après l'analyse de tous les dossiers classés « SLA », nous avons retenu uniquement les patients dont le diagnostic correspondait aux critères d'El Escorial révisés [108].

Tous nos patients ont bénéficié d'au moins une IRM médullaire, d'une ponction lombaire et d'un bilan étiologique (un bilan inflammatoire, un bilan immunologique, des sérologies TPHA, VDRL, et HIV, la fonction rénale, les transaminases, la glycémie, la calcémie, l'EPP et le bilan thyroïdien).

II-CRITERES D'EXCLUSION

Les patients exclus n'ont pas une SLA confirmée selon les critères suscités.

III-RECUEIL DE DONNEES

Notre étude est essentiellement clinique, rétrospective basée sur l'analyse des dossiers des malades ayant consulté et suivis de l'année 2003 à 2016.

Les sources des différentes données recueillies dans les dossiers des patients étaient les lettres des médecins spécialistes, les observations médicales rédigées dans le service, les résultats des examens paracliniques et les fiches de suivi.

Pour l'exploitation des dossiers, nous avons rassemblé pour chaque patient les différents paramètres de notre étude sur une fiche d'exploitation (annexe 1).

La gestion de la base des données est faite par Excel 2010.

Pour chaque patient, nous avons relevé les données suivantes : L'ensemble des données démographiques (l'âge de début, l'âge du diagnostic, sexe, profession.) ainsi que les données médicales (antécédents personnels et familiaux, signes de début, examen neurologique, les résultats de l'électroneuromyogramme et des explorations paracliniques, l'évolution et les traitements prescrits).

IV-ANALYSE STATISTIQUE

Les variables qualitatives ont été décrites en effectif et en pourcentage.

Les variables quantitatives de distribution symétrique ont été décrites en moyenne.

Les tableaux et les graphiques ont été réalisés par Excel 2010.



CHAPITRE 8 :

RESULTATS



I-LES CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES

A-L'âge du diagnostic :

L'âge moyen du diagnostic est de 50 ans avec un âge minimal de 21 ans (1 cas) et un âge maximal de 69 ans (1 cas).

B-Le sexe :

L'analyse des résultats montre une prédominance masculine. Parmi les 30 cas, 18 sont des hommes avec un pourcentage de 60% et 12 femmes avec un pourcentage de 40%. Le sex-ratio homme /femme est de 1,5.

Chez les sujets de moins de 40 ans, le sex-ratio est de 2,5 avec 5 hommes et 2 femmes.

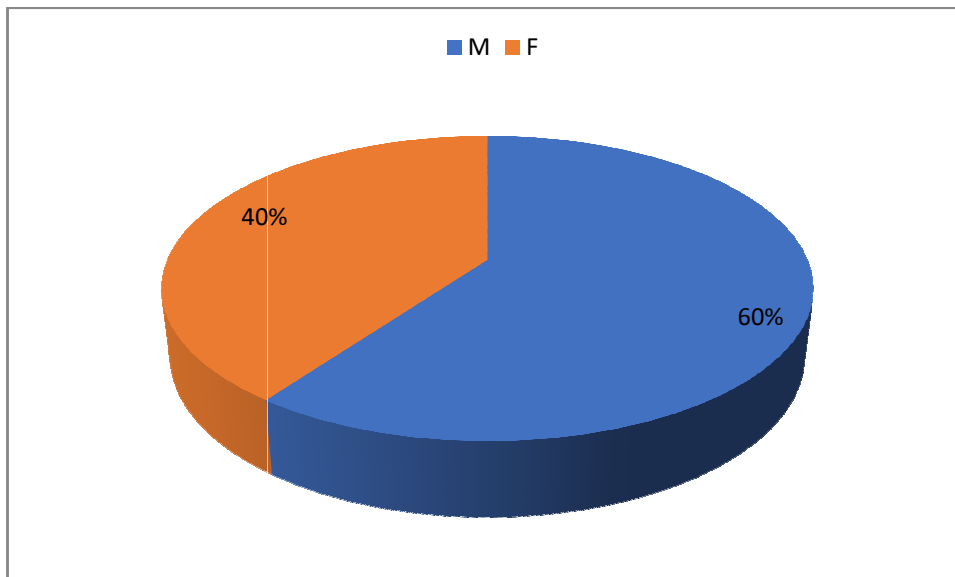


Figure8-1 : Répartition des patients selon le sexe

C-Les facteurs de risque :

L'anamnèse a pu relever 2 types de facteurs de risque :

- Un tabagisme chronique chez 4 patients (13%).
- Des antécédents de traumatisme chez 3 patients (10%) : 1 cas d'entorse bénigne de la cheville droite, 1 cas de fracture de la mâchoire et de l'épaule droite et 1 cas de fracture de la jambe gauche.
- Absence de facteurs de risque chez 23 patients (77%).

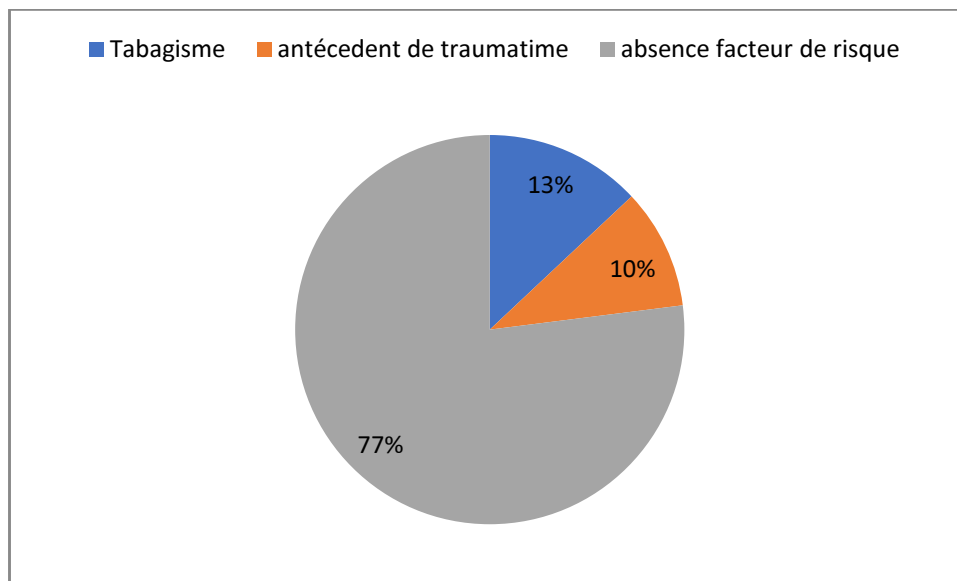


Figure 8-2 : Les facteurs de risque

D-Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic :

La moyenne du délai entre les premiers symptômes et le diagnostic est de 13 mois avec une durée minimale de 2 mois (1 cas) et une durée maximale de 5 ans (1 cas).

E-Formes de début :

Dans notre série, on distingue 4 principaux phénotypes :

- La forme classique à début brachial est représentée par 14 cas (47%).
- La forme pseudo-polynévritique vient en seconde position avec 9 cas (30%).
- La forme bulbaire : 3 cas (10%).
- La forme diplégie-brachiale : 1 cas (3%).

Par ailleurs 3 patients avaient un début atypique, ils sont détaillés plus loin.

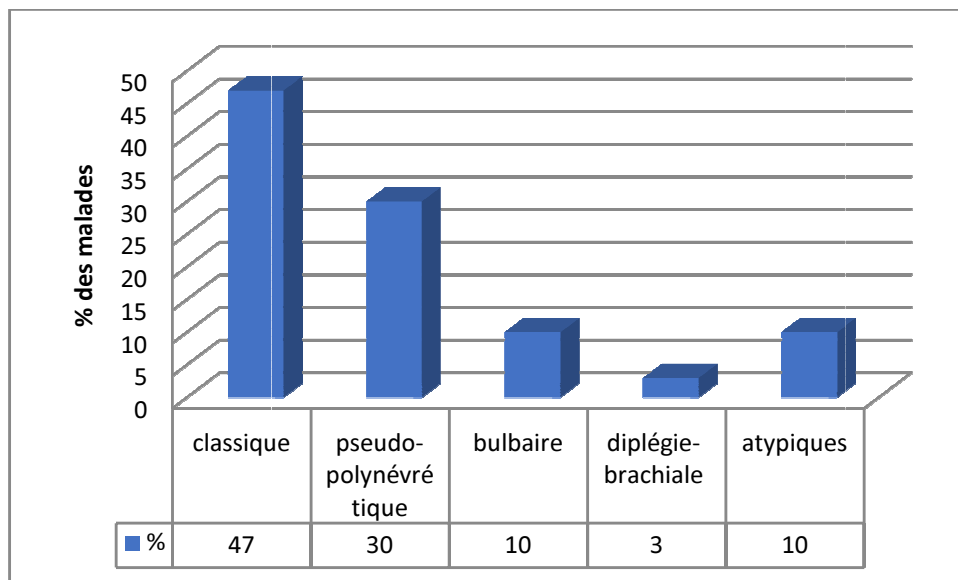


Figure 8-3 : Les formes de début.

F-Les caractéristiques des phénotypes :

Phénotype	N° de cas	%	âge moyen de début (années)	Délai diagnostique
Classique (brachial)	14	47	47 ans (21 à 69 ans)	18 mois (4 mois à 5 ans)
Bulbaire	3	10	57 ans (50 à 63 ans)	14 mois (12 mois à 24 mois)
Pseudo-polynévritique	9	30	46 (31 à 65 ans)	12 (4 mois à 3 ans)
Diplégie-brachiale	1	3	53ans	12 mois

G-Le type syndromique de début :

Dans notre série, on constate une nette prédominance de l'atteinte mixte (périphérique et centrale) avec 29 cas (93%) et 2 cas d'atteinte centrale pyramidale pure (7%).

La recherche du signe de Babinski et de Hoffman révèle la présence prédominante du signe de Hoffman avec 20 cas (65%) et 8 cas de signe de Babinski (28%). Chez les 26 cas qui ont une amyotrophie, 9 cas ont des réflexes ostéo-tendineux abolis dans les régions amyotrophiées (35%) alors que 17 cas ont des réflexes ostéo-tendineux vifs dans les régions amyotrophiées (65%).

II-L'EVOLUTION

L'étude de l'évolution est faite sur 23 cas après avoir exclu les patients qui ont été perdus de vue.

A-L'histoire naturelle de la SLA (figure 8-4) :

De l'étude de l'histoire naturelle de nos patients, ressortent les caractéristiques suivantes :

Le délai moyen de perte d'autonomie à la marche est de 24 mois avec une durée minimale de 3 mois (1 cas) et une durée maximale de 7 ans (1 cas).

Le délai moyen de perte d'autonomie des membres supérieurs est de 15 mois avec une durée minimale de 13 mois (2 cas) et une durée maximale de 5 ans (1 cas).

La moyenne du décès pour les 11 patients qui ont été suivi jusqu'au décès est de 4 ans avec une durée minimale de 11 mois (1 cas) et une durée maximale de 8 ans (1 cas).

1-Le traitement symptomatique :

Traitement symptomatique	N° de cas
Antidépresseur	7
Antispastique (baclofène)	6
Traitement de l'hypersialorhée (amytriptilline)	8
Appareillage	12
Kinésithérapie	6
Rééducation orthophonique	1
Constipation	1

2-PEC des fonctions vitales :

Le délai moyen de l'apparition des troubles de la déglutition est de 14 mois avec une durée minimale de 4 mois (1 cas) et une durée maximale de 4 ans et 7 mois (1 cas). Deux patients ont nécessité une gastrostomie, l'un à 8 mois et le second à 46 mois d'évolution. Le décès est survenu respectivement après 3 mois et 1 mois.

Le délai moyen de l'apparition de l'atteinte respiratoire est de 24 mois avec une durée minimale de 4 mois (1 cas) et une durée maximale de 7 ans (1 cas). Douze patients étaient mis sous ventilation non invasive et 3 parmi eux ont bénéficié d'une trachéotomie après inefficacité de la VNI.

III-LES 3 CAS ATYPIQUES

M^{me}Karima.L :

Il s'agit d'une patiente âgée de 30 ans sans antécédents particuliers. Elle se plaignait 2 mois avant sa première consultation d'une faiblesse proximale des membres inférieurs avec myalgies et difficultés à monter les escaliers. L'examen avait trouvé une marche dandinante, une faiblesse musculaire cotée à 4/5 aux 4 membres, les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs et polycinétiques sans signe de Babinski, les réflexes cutané-abdominaux étaient abolis et la sensibilité était normale. L'ENMG a mis en évidence des tracés d'allure myogène (Recrutement rapide et PUM polyphasiques) avec une conduction nerveuse normale. Le bilan biologique a révélé une discrète augmentation des CPK à 232 UI/L et un pic d'hypergammaglobulinémie à 16,2 g/l. Le diagnostic évoqué était celui de myosite probable. La biopsie musculaire au niveau du muscle deltoïde a montré une discrète atrophie musculaire sans caractères spécifique. Après un mois, il y a eu une nette aggravation de l'atteinte motrice avec apparition d'un steppage à gauche et d'une amyotrophie au niveau de la loge thénar et des muscles interosseux prédominant à gauche et au niveau de la cuisse gauche avec présence de fasciculations diffuses et absence de signes bulbaires. L'examen a noté une faiblesse musculaire cotée à 3/5 au niveau proximal du membre supérieur gauche et 4/5 au niveau des autres membres. Les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs aux 4 membres avec la présence du signe de Hoffman et de Babinski de façon bilatérale. L'ENMG a révélé une atteinte neurogène diffuse sauf au niveau bulbaire. Le bilan biologique était négatif. Le diagnostic de SLA était retenu sur les critères cliniques et électromyographiques.

Conclusion : SLA atypique avec un début pseudo-myogène subaigu.

M^{me}Souad.R :

Il s'agit d'une patiente âgée de 60 ans et sans antécédents particuliers. Elle a présenté un an avant sa première consultation une faiblesse musculaire au niveau du membre inférieur droit. Quelques mois après, elle a eu une atteinte successivement du membre inférieur gauche, du membre supérieur droit et du membre supérieur gauche. Elle se plaignait également d'engourdissements de la cuisse droite avec sensation de serrement des avant-pieds. L'examen a montré une amyotrophie des membres inférieurs et des mains prédominant à droite, une faiblesse musculaire cotée à 2/5 au niveau du membre supérieur droit, 3-4/5 au niveau membre supérieur gauche, 0-1/5 au niveau du membre inférieur droit et 2-3/5 au niveau du membre inférieur gauche. Les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs au niveau des membres supérieurs et abolis au niveau des membres inférieurs. On notait la présence du signe de Hoffman bilatéral sans signe de Babinski. La sensibilité superficielle était diminuée au niveau du territoire L2L3 à droite, L4 à gauche, S1 à droite et au niveau des pulpes des orteils à droite et à gauche, et un déficit bilatéral distal de la sensibilité vibratoire. L'ENMG a montré des signes de dénervation active très riche dans tous les muscles explorés aux 4 membres avec un tracé neurogène sauf au niveau des territoires bulbaires. On a suspecté un diagnostic de PRN chronique à prédominance motrice. La patiente a reçu trois cures d'immunoglobulines intraveineuses à 1 mois d'intervalle sans effet positif. Après 8 mois, il y eu une nette aggravation de l'atteinte motrice asymétrique aux quatre membres avec amyotrophie musculaire et l'apparition d'une gêne respiratoire pendant la parole. Les troubles sensitifs se sont atténués. L'ENMG a confirmé l'atteinte diffuse de la corne antérieure. L'EFR a montré un syndrome restrictif avec CVF à 44%. Le

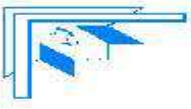
diagnostic de SLA définie fut retenu. La patiente a été mise sous riluzole et sous VNI. Le décès est survenu 26 mois après le début de la maladie.

Conclusion: SLA atypique associée à des troubles sensitifs cliniques au début de l'évolution.

M^rAbderahim.C :

Il s'agit d'un patient âgé de 59 ans avec antécédents de tumeur de la vessie opérée en 2010 et compliquée d'une thrombophlébite du membre inférieur droit, une gastrite à HP mise sous traitement en 2016 et intolérance au gluten. Il a présenté 4 mois avant son admission de façon rapidement progressive une dyspnée avec orthopnée, des difficultés à la parole avec un souffle coupé et une asthénie profonde. L'examen a noté la présence de fasciculations diffuses aux 4 membres, une amyotrophie des éminences thénars. On n'a pas noté d'amyotrophie ou de fasciculations au niveau de la langue. Le signe de Hoffman était bilatéral, les réflexes ostéo-tendineux étaient abolis aux membres inférieurs et présents aux membres supérieurs. Le réflexe nauséux était aboli et la sensibilité était normale. L'ENMG a montré une atteinte neurogène diffuse avec des signes de dénervation active dans la majorité des muscles explorés, épargnant les territoires à innervation bulbaire ainsi qu'une diminution des amplitudes motrices des 2 nerfs phréniques. Le bilan biologique était négatif. La spirométrie a montré un syndrome restrictif sévère avec CVF à 40%. La gazométrie a révélé une hypercapnie à 62 mmHg et une hypoxémie à 71mmHg. Le diagnostic retenu était celui d'une forme aiguë de SLA à début respiratoire. Le patient était mis sous VNI avec une bonne évolution. Il est toujours suivi en consultation.

Conclusion : SLA à début aiguë respiratoire



CHAPITRE 9 :

DISCUSSION



I-ÉPIDEMIOLOGIE

A-L'âge du diagnostic :

Selon les données des registres européens et d'Amérique du nord, le pic d'incidence est compris entre 65 et 75 ans chez les 2 sexes. Mais dans les centres spécialisés, ce pic d'incidence concerne une tranche d'âge plus jeune (55–60 ans) [46].

Dans notre série de 30 cas, l'âge moyen du diagnostic est de 50 ans avec des extrêmes d'âge de 21 ans et 69 ans. On n'a pas relevé de caractéristiques particulières chez nos malades qui puissent expliquer cet âge précoce.

Nous n'avons pas noté de cas familiaux dans notre série, un début précoce pourrait s'expliquer par une origine génétique probable.

B-Le sexe :

Comme dans la littérature, le sex-ratio est de 1,5 avec une prédominance masculine mais chez les sujets très âgés le sex-ratio tend vers 1. Le faible échantillon de notre étude ne fait pas apparaître cette tendance.

Dans notre étude, le sex-ratio chez les sujets de moins de 40 ans est de 2,5 identique à celui de la littérature [48].

C-Les facteurs de risque :

Il ressort des données de la littérature que le tabagisme est le seul facteur de risque indépendant parmi les co-variables étudiées avec un OR de 1,6 [76]. Il représente dans notre étude, le premier facteur de risque avec 13% des cas.

Plusieurs études ont évalué la relation entre la survenue de SLA et les traumatismes physiques. La plupart des études publiées, cependant, souffrent d'un grand manque, y compris une faible puissance, un biais de rappel, des témoins inadéquats, de sorte qu'aucune conclusion ne peut être confirmée [83] de façon ferme. Dans notre étude, les antécédents de traumatisme sont

retrouvés chez 3 patients (10%) : 1 cas d'entorse bénigne de la cheville droite, 1 cas de fracture de la mâchoire et de l'épaule droite et 1 cas de fracture de la jambe gauche.

Le lien de causalité ne peut évidemment pas être évoqué.

D-Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic :

Selon les données de la littérature [203], le délai du diagnostic dépend de la forme et de l'âge. Les formes bulbaires sont plus rapidement diagnostiquées. Chez les sujets jeunes, le délai diagnostic est plus long car d'autres diagnostics sont évoqués et nécessitent une recherche extensive. Le délai du diagnostic dépend également du médecin consulté, il tend à être plus long en cas de consultation chez un médecin non neurologue.

Dans une grande série italienne de 1332 cas de SLA [84], le délai du diagnostic de la forme classique brachiale est de 11 mois, la forme bulbaire est de 10 mois, la forme pseudo-polynévritique est de 13 mois et la forme diplégie-brachiale est de 13 mois.

Dans notre série, le délai moyen du diagnostic est de 13 mois. Pour la forme classique, le délai est de 18 mois (allant de 4 mois à 5 ans) un peu plus long que celui de la littérature, de même que les 3 cas de forme bulbaire dont le diagnostic n'est fait qu'après 14 mois du début des symptômes (allant de 12 mois à 24 mois). Les formes pseudo-polynévritique et diplégie-brachiale ont le même délai diagnostic que celui retrouvé dans la littérature (allant de 4 mois à 3 ans).

Le délai diagnostic plus long dans la forme classique dans notre série pourrait être expliqué par le retard d'accès des malades à un médecin ou un centre spécialisé.

E-Les formes de début :

Selon l'étude réalisée par Chio et al en 2011 [85], la forme classique représente la forme la plus fréquente avec 60% des cas, la forme bulbaire 25% et la forme pseudo-polynévritique de 10 à 15% des cas.

Dans notre série de 30 cas, la forme classique est la forme la plus représentée avec 47% des cas, la forme pseudo-polynévritique vient en seconde position avec 30% des cas alors que la forme bulbaire est la troisième avec 10% des cas.

3 patients avaient un tableau de début très atypique : Un cas sous forme d'un début clinique et électromyographique pseudo-myogène subaigu qui a évolué en un mois vers un tableau de SLA confirmée.

Cet aspect pseudo-myogène peut se voir chez des malades avec une atteinte d'emblée diffuse avec une dénervation active très importante. L'atteinte neurogène peut se manifester au début par un aspect très polyphasique des PUM à l'EMG de détection avant l'appauvrissement du recrutement qui caractérise l'atteinte neurogène.

Le second cas avait comme atypie la présence de déficit de la sensibilité superficielle et vibratoire alors que l'ENMG était en faveur d'une SLA.

Le diagnostic a été redressé suite à l'aggravation de l'atteinte motrice alors que l'atteinte sensitive était restée atténuée.

Le troisième cas s'est présenté avec un début respiratoire aigu et l'ENMG a confirmé l'atteinte neurogène diffuse associée à une atteinte du nerfs phrénique chez un patient qui n'avait pas encore de signes bulbaires.

Dans les 2 premiers cas atypiques, c'est l'évolution qui a permis de retenir le diagnostic de SLA avec la répétition des évaluations cliniques et ENMG.

Selon les symptômes inauguraux, on distingue deux types d'atteinte : une atteinte périphérique et une atteinte centrale. Dans notre série, l'atteinte mixte

(périphérique et centrale) est la plus fréquente avec 29 cas (93%) alors que l'atteinte centrale pyramidale pure n'est représentée que par 2 cas (7%). Parmi les signes pyramidaux, le signe de Hoffman est plus fréquent que le signe de Babinski, respectivement 65% et 28%. Chez les 26 patients qui présentent une amyotrophie, 9 cas ont des réflexes ostéo-tendineux abolis dans les régions amyotrophiées (35%) et 17 cas ont des réflexes ostéo-tendineux vifs dans les régions amyotrophiées (65%).

II-L'EVOLUTION

Les progrès de la prise en charge de la SLA ont permis une amélioration notable de la qualité de vie et de la survie des patients. La mise en évidence de l'effet neuroprotecteur du riluzole ou encore l'amélioration des méthodes et des appareils de ventilation non invasive et la prise en charge multidisciplinaire précoce et régulière dans des centres de référence expliquent cette évolution des données de survie observées dans tous les pays depuis 10 ans.

L'évolution selon les données de la littérature dépend de plusieurs paramètres, ainsi une survie plus longue est associée à un âge jeune au moment du diagnostic, un plus long délai entre la date des premiers symptômes et la date de diagnostic est associé à un meilleur pronostic, alors que le début bulbaire a l'évolution la plus rapide. Cependant un de nos deux cas qui ont une atteinte bulbaire a survécu 55 mois. Mais d'une manière générale les données de la littérature concordent avec celles retrouvées dans notre série, ou l'âge moyen du diagnostic est de 50 ans, et le délai du diagnostic est de 13 mois ce qui explique l'évolution relativement lente de nos patients.

Concernant l'évolution générale, l'état grabataire est survenu après 24 mois en moyenne (allant de 3 mois à 7 ans), l'atteinte respiratoire après 24 mois (allant

de 4 mois à 7 ans) et le décès pour les malades qui n'ont pas été perdu de vue est de 4 ans en moyenne (allant de 11 mois à 8 ans).

La VNI a permis une évolution plus longue chez les patients qui ont en bénéficié alors que les 3 malades trachéotomisés ont eu une évolution plus rapide. Ces résultats ont été constaté par plusieurs études notamment l'étude de Bourke et al réalisée en 2006 [204] et Chio et al réalisée en 2010[205]qui ont démontré le bénéfice de la VNI en améliorant la qualité et la survie des malades alors que d'autres études Atassi et al réalisée en 2011[206] et Zamietra et al réalisée en 2012 [207] se sont révélées négatives.

Les résultats de la trachéotomie sont également contradictoires. Dans l'étude de Sancho et al [208] et celle de Chio et al réalisées en 2010[205], la médiane de survie est de 1 an. Alors que dans l'étude de Vianello et al [148] et celle de Rousseau et al réalisées en 2011[209], la qualité de vie n'était pas meilleure avec altération de l'humeur, un cout élevé et la nécessité d'un séjour hospitalier en réanimation pour la mise en place de la trachéotomie.

La gastrostomie a été réalisée chez 2 patients dont le décès est survenu rapidement en moins de 3 mois. Selon les données de la littérature, les résultats sont contradictoires. Dans 3 études, les résultats ont été positifs : TSOU et al ont présenté en 2011[210] à l'AAN une série de 1171 malades dont la médiane de survie après GPE est de 194 j. Dans l'étude de Spatero et al réalisée en 2011[211], il y'a eu un gain de 6 mois toutes formes confondues (8 mois chez les spinaux). Dans l'étude de Limousin et al réalisé en 2010 [212], la survie est plus longue en cas de GPE. D'autres études n'ont pas montré de bénéfice. Selon l'étude d'Atassi et al réalisée 2011 [206], la GPE risque d'aggraver initialement le déclin fonctionnel et aggraver la mortalité, il préconise la mise en place précoce de la GPE avant que le déclin de la fonction

respiratoire conduite à une CVF de moins de 50%. Dans l'étude de Stravroulaskis et al réalisée 2013[213], la GPR et GPE sont identiques mais la GPR est plus favorable en cas d'atteinte respiratoire. En conclusion, aucune étude ne donne un ou des indicateurs du moment optimal de pose de gastrostomie. Les résultats sur la survie s'en trouvent donc contrastés, la gastrostomie peut précipiter le déclin fonctionnel et augmenter la mortalité alors qu'un bénéfice médian de 6 à 8 mois est avancé dans d'autres études [191].

D'après notre figure qui résume l'histoire naturelle de la SLA chez nos patients, on relève plusieurs caractéristiques concernant chaque phénotype :-Pour la forme classique, on constate une grande hétérogénéité dans l'évolution des patients : L'atteinte bulbaire est apparue en moyenne après 22 mois d'évolution avec des extrêmes de 8 mois et de 31 mois. Le patient dont l'atteinte bulbaire est la plus précoce (8 mois) a nécessité une gastrostomie 39 mois après l'atteinte bulbaire.

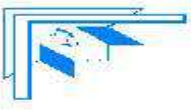
L'évolution vers l'atteinte respiratoire varie considérablement de 6 mois à 6 ans. Six cas ont bénéficié d'une VNI respectivement à 20 mois, 30 mois, 33 mois, 39 mois et 72 mois d'évolution ce qui a permis une prolongation de la survie de 15 mois en moyenne (allant de 5 mois à 40 mois). Deux patients ont nécessité la trachéotomie après inefficacité de la VNI et le décès est survenu respectivement au bout de 1 mois et 6 mois.

-Pour les 2 patients ayant une forme bulbaire, l'un a été perdu de vue après 8 mois d'évolution et le deuxième est décédé après 4 ans d'évolution. Il a bénéficié de la VNI à 18 mois d'évolution, l'état grabataire est survenu au 25 mois et le décès 23 mois après l'état grabataire.

-Sept cas avaient la forme pseudo-polynévritique. Cinq ont été perdu de vue respectivement après 21 mois, 24 mois (2 cas), 48 mois et 55 mois. Tous sont

arrivés à un état grabataire qui pourrait expliquer leur perte de vue. Deux cas ont été suivis jusqu'au décès. Un cas avait une évolution lente de 5 ans et demi et il n'a bénéficié d'aucune assistance. Le second cas a eu par contre une évolution rapide de 11 mois. Il a nécessité une assistance respiratoire (VNI) et digestive (gastrostomie) au huitième mois.

Un cas avait une forme diplégie brachiale. L'évolution a été de 7 ans. L'état grabataire est survenu après 3 ans et demi. La VNI est instaurée après 4 ans d'évolution et le décès est survenu 3 ans après.



CONCLUSION



La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est la plus fréquente des maladies du motoneurone chez l'adulte. Les facteurs de bon pronostic sont : un âge de début précoce, un long délai diagnostique, une atteinte initiale à l'étage spinal, la prise en charge précoce de la dénutrition et de l'insuffisance respiratoire restrictive.

Le diagnostic est avant tout clinique et repose sur la mise en évidence de signes d'atteinte du motoneurone central et périphérique dans différents territoires spinaux et/ou bulbaire. L'ENMG confirme l'atteinte du motoneurone périphérique, montre l'extension à des zones cliniquement préservées et permet d'écarter certains diagnostics différentiels.

Le spectre clinique est large : formes classiques à début brachial, au membre inférieur ou à l'étage bulbaire, formes plus rares à début respiratoire, formes pyramidales, formes avec atteinte cognitive et comportementale (dans 15 % des cas, elle est associée à une dégénérescence fronto-temporale). Dans 5 à 10 % des cas, la SLA est familiale.

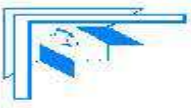
Les principaux diagnostics différentiels sont orientés par la clinique : neuropathies motrices pures avec ou sans blocs de conduction, syndrome post-poliomyélitique, syndrome crampes-fasciculations, myasthénie, syndromes paranéoplasiques, syndrome de Gougerot-Sjögren, infections par les rétrovirus, certains troubles endocriniens, certaines maladies métaboliques, maladies génétiques (Kennedy et amyotrophie spinale) et myosite à inclusions.

La sclérose latérale amyotrophique a une présentation clinique et une évolution très hétérogène. Les causes restent méconnues mais certaines formes sont génétiques et ces gènes sont mieux connus, permettant d'importants progrès dans la physiopathologie de la maladie. Parmi les mécanismes physiopathologiques interviennent l'agrégation protéique, l'inflammation, le stress oxydant, ainsi que l'excès de glutamate.

La prise en charge doit être précoce avec une évaluation multidisciplinaire régulière, si possible en centre expert. Le riluzole, molécule antiglutamate, reste le seul traitement disponible de la maladie. Il doit être débuté dès que le diagnostic est suspecté.

Si d'importantes avancées ont été réalisées ces dernières années, il reste encore un long chemin avant de considérer avoir vaincu la SLA. Toutefois, des espoirs considérables reposent sur l'accroissement constant et exponentiel des connaissances dans la physiopathologie et la génétique de la maladie. Toutes ces connaissances acquises permettent d'espérer d'enrichir rapidement l'arsenal thérapeutique et de progresser mieux et plus vite dans de nouvelles voies thérapeutiques.

Le but de notre étude rétrospective est d'évaluer la SLA au Maroc. Ainsi nous avons pu mettre en évidence la correspondance du profil global de notre série avec celui d'autres séries dans la littérature. Il apparaît que dans notre série que l'âge du diagnostic est de 50 ans, le sex-ratio de 1,5 avec une nette prédominance masculine (60%), le tabagisme représente le facteur principal de risque, Les formes brachiales, bulbaires et pseudo-polynévritiques étant les plus représentatives. L'évolution moyenne jusqu'au décès est de 4 ans.



RESUME



RESUME

TITRE : Sclérose latérale amyotrophique : diagnostic et prise en charge

Auteur : Touil Wiame

Mots clés : sclérose latérale amyotrophique, épidémiologie, diagnostic, prise en charge, étude rétrospective.

Introduction : La SLA est une maladie rare neurodégénérative des motoneurones centraux et périphériques d'évolution fatale malgré les progrès réalisés. Il existe une grande hétérogénéité concernant la présentation clinique, et l'évolution.

Objectif : Déterminer les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et de prise en charge symptomatique.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective de 30 patients présentant une SLA, colligés au service de neurophysiologie clinique de l'hôpital de spécialité de Rabat sur une période de 14 ans (2003 à 2016) et de comparer nos résultats à la littérature. **Résultats :** 30 cas correspondant aux critères d'El Escorial révisé ont été retenus dont 60% sont des hommes avec un sex-ratio de 1,5, la forme brachiale classique avec 47% suivie de la forme pseudo-polynévritique 30%, la forme bulbaire 10%, un cas de diplégie brachiale (3%) et 3 cas atypiques (10%).

L'étude de l'évolution est faite sur 23 cas. Le délai moyen de perte d'autonomie à la marche est de 24 mois, et celui des troubles de la déglutition est de 14 mois. L'atteinte respiratoire est apparue après 24 mois. Douze patients étaient mis sous VNI et 3 ont bénéficié d'une trachéotomie.

La moyenne du décès pour les 11 patients qui ont été suivis jusqu'à leur fin est de 4 ans.

Discussion : A travers notre étude, la forme brachiale, le sex-ratio et la moyenne du décès concordent avec les données de la littérature. Cependant on constate quelques particularités : la forme pseudo-polynévritique est plus représentée que la forme bulbaire, la présence de 3 formes atypiques : forme pseudo-myogène subaiguë, forme avec atteinte de la sensibilité et une forme respiratoire aiguë par atteinte du nerf phrénique.

ABSTRACT

Title: Amyotrophic lateral sclerosis: diagnosis and patient's management

Author: Touil Wiame

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, epidemiology, diagnosis, management, retrospective study

Introduction: ALS is a rare neurodegenerative disease of the central and peripheral motor neurons of fatal evolution despite the progress made. There is great heterogeneity in clinical presentation and evolution.

Objective: To determine the epidemiological, clinical, paraclinical and symptomatic aspects.

Materials and methods: A retrospective study of 30 patients with ALS in the department of neurophysiology of the Rabat Specialty Hospital over a period of 14 years (2003 to 2016) and to compare our results with Literature.

Results: 30 cases corresponding to the revised El Escorial criteria were retained, of which 60% were men with a sex ratio of 1.5, the classic brachial form with 47% followed by the pseudo-polyneuropathic form 30%, the bulbar form 10%, a case of brachial diplegia (3%) and 3 atypical cases (10%).

The study of the evolution was made on 23 cases. The average delay of loss of a walking autonomy was 24 months, that of the onset of swallowing disorders was 14 months. The onset of the respiratory deficit was 24 months. Twelve patients were put under non-invasive ventilation and 3 were tracheotomized. Eleven patients were followed until their death which occurred after 4 years.

Discussion: Through our study, the brachial form, sex ratio and mean of death are consistent with data from the literature. However, there are some particularities: the pseudo-polyneuropathic form is more represented than the bulbar form, the presence of three atypical forms: one subacute pseudo-myopathic form, one with sensory loss and one with revealing acute respiratory failure due to phrenic nerve impairment.

المخلص

العنوان: التصلبُ الجانبيُّ الضُموريّ: التشخيص والتدبير

المؤلفة: وئام الطويل

الكلمات الأساسية: التصلبُ الجانبيُّ الضُموريّ- الوبايات - التشخيص - التدبير - دراسة استعادية

المقدمة: يعتبر التصلب الجانبي الضموري مرضاً تنكسياً عصبياً نادراً، يصيب العصبونات الحركية المركزية والمحيطية، يتميز بتطور مميت رغم التقدم الحاصل، وباختلافات كبيرة في ما يخص التمثل السريري والتطوري.

الأهداف: تتمثل الأهداف في تحديد المظاهر الوبائية والسريرية واللاسريية، والتدبير الأعراضية.

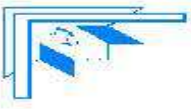
المنهجية والوسائل: يتعلق الأمر بدراسة استعادية حول 30 مريضاً مصاباً بالتصلب الجانبي الضموري، بمصلحة

الفيزيولوجيا العصبية السريرية لمستشفى الاختصاصات بالرباط، خلال مدة 14 سنة (2003-2016)، ومقارنة نتائجنا بالمقالات العلمية.

النتائج: اعتمدت معايير إسكوريال المراجعة لتحديد 30 حالة، منهم 60 % من الرجال مع نسبة الرجال على النساء 1.5، تصدر الشكل العضدي بنسبة 47%، متبوعاً بالشكل الدائري الطرف السفلي بنسبة 30%، ثم الشكل الصليبي بنسبة 10%، وحالة واحدة من الشلل المزدوج العضدي بنسبة 3%، و3 حالات لا نمطية بنسبة 10%.

درسنا التطور حول 23 حالة، بلغ الأجل المتوسط لفقدان المشي 24 شهراً، ولظهور الإصابة التنفسية في 24 شهراً، ولظهور اضطرابات البلع 14 شهراً. خضع 12 مريضاً للتهوية الغير الجائرة، بينما استفاد 3 مرضى من فغر الرغامى. توفي 11 مريض بعد 4 سنوات من المتابعة.

المناقشة: تتوافق نتائجنا خاصة في الشكل العضدي ونسبة الرجال على النساء والمدى المتوسط للوفاة مع نتائج المقالات العلمية، لكن نلاحظ بعض الخصوصيات تتمثل في أن الشكل الملتهب الاعصاب الزائف أكثر ثملاً من الشكل الصليبي، ووجود 3 أشكال لانمطية وهي: الشكل الميوجيني الزائف شبه الحاد، والشكل المصاحبة لإصابة الإحساس، والشكل التنفسي الحاد عن طريق إصابة العصب الحجابي.



ANNEXES



Service de neurophysiologie clinique

Hôpital des spécialités- Rabat

Fiche diagnostique

Etude prospective des aspects épidémiologiques, cliniques et paracliniques des SLA au Maroc

Nom : Prénom : Sexe : F M

Age : Profession : N°Tél :

Origine géographique : Profession :

Habitat à proximité d'une usine : non oui de :

Exposition aux toxiques : non oui , lesquels : Métaux lourds
Solvants
Pesticides/Herbicides

Consommation tabac : non oui

Consommation d'alcool : non oui

ATCD pathologiques :

ATCD de traumatisme/électrisation : non oui , préciser :

Pratique de sports : non oui , discipline et niveau :

ATCD familiaux SLA : non oui

Autre maladie neurodégénérative : non oui

Consanguinité des parents : non oui , degré :

Age de début :

Signes de début

Mode de début : aigu chronique

Crampes : non oui , topographie :

Fasciculations : non oui , topographie :

Faiblesse musculaire : MI : non oui , topographie :
 MS : non oui , topographie :
 Amyotrophie : MI : non oui , topographie :
 MS : non oui , topographie :

Dysarthrie : non oui
 Troubles déglutition : non oui
 Gene à la marche : non oui , préciser :
 Troubles respiratoires : non oui , si oui préciser :
 ➤ Dyspnée Orthopnée
 ➤ Réveils nocturnes Cauchemars
 ➤ Asthénie
 ➤ Céphalées matinales
 ➤ Troubles de concentration
 ➤ Perte d'appétit
 ➤ Sueurs

Rire /pleurer spasmodique, bâillement : non oui
 Douleurs : non oui , type : topographie :
 Troubles sphinctériens : non oui , type : impériosité dysurie
 Incontinence

Examen clinique

Amyotrophie : (cocher)

	Interosseux	Hypothenar	Thénar	Avant-bras	Biceps	Triceps	Deltoïde	Sus-épineux	Sous-épineux
MSD									
MSG									

	Jambe loge antérieure	Jambe loge postérieure	Cuisse loge antérieure	Cuisse loge postérieure	Fesse
MID					
MIG					

Langue : hémilangue droite hémilangue gauche

Tonus : (cocher)

	MSD	MSG	MID	MIG	Axial
Normal					
Hypertonie					
Hypotonie					

Déficit musculaire : (marquer le score moyen)

	Doigts	Mains	Avant-bras	Bras	Epaule
MSD					
MSG					

	Orteils	Pieds	Jambes	Cuisses	Fesses
MID					
MIG					

Face : non oui

Muscles du tronc : non oui score=

Chute de la tête : non oui

Langue : non oui : hémilangue droite hémilangue gauche

Reflexes tendineux : (cocher)

	Achilléen	Rotulien	Bicipital	Tricipital	Stylo-radial	Cubito-pronateur
Présents						
Exagérés						
Abolis						

RCP : (cocher)

	En flexion	Indifférent	Babinski
Droit			
Gauche			

RCA : (cocher)

	Présents	Abolis
Droits		
Gauches		

Hoffmann : non oui : droit gauche

Reflexe palmo-mentonnier : non oui

Examen des nerfs mixtes :

- Dysphonie : non oui
- Dysarthrie : non oui
- Dysphagie : non oui
- Fausses routes : non oui

Langue : Normale Atrophie Fasciculations

Sensibilité superficielle : Normale Déficit , topographie :

Sensibilité profonde : Normale Déficit , topographie :

Fermeture volontaire des paupières : OD : complète incomplète
OG : complète incomplète

Motilité oculaire : OD : normale ophthalmoplégie
OG : normale ophthalmoplégie

Functional rating scale (voir annexe n°1) :

Arbre généalogique (si consanguinité, forme juvénile, ou SLA familiale) :

ENMG (pour le protocole se référer à l'annexe n°2)

- Conduction motrice

Nerfs	LDM (ms)	Amplitude distale (mV)	Amplitude proximale (mV)	VCM (m/s)	Latence F (ms)	Bloc de conduction

- Conduction sensitive

Nerfs	LDM (ms)	Amplitude (µV)	VCS (m/s)

- EMG de détection

Muscle	Fibrillation	PLD	Fasciculations	Recrutement à l'effort	PUM (aspect, amplitude)
Langue					
Houppes					
Masseeter					
1 ^{er} IOD Dt					
1 ^{er} IOD G					
Radiaux dts					
Radiaux G					
Détoïde dt					
Détoïde G					
JAD					
JAG					
VED					
VEG					
Autre					

- Stimulation répétitive 3 HZ (Si requise)

Nerf	Décrément
Médian	
Spinal	
Facial	

Données paracliniques (pour le protocole du bilan minimum et selon orientation, se référer à l'annexe n°3)

- NFS non fait normale anomalie
 préciser :
- VS non fait normale anomalie
 préciser :
- CRP non fait normale anomalie
 préciser :
- EPP non fait normale anomalie
 préciser :
- Urée non fait normale anomalie
 préciser :

- Créatinine non fait normale anomalie
 préciser :
- Glycémie non fait normale anomalie
 préciser :
- Transaminases non fait normale anomalie
 préciser :
- TSH-US non fait normale anomalie
 préciser :
- T4 libre non fait normale anomalie
 préciser :
- Calcémie non fait normale anomalie
 préciser :
- Sérologies
 TPHA-VDRL non fait normale anomalie
 préciser :
- HVB, HVC non fait normale anomalie
 préciser :
- Anticorps :
 Anti-DNA non fait normale anomalie
 préciser :
- Antinucléaires non fait normale anomalie
 préciser :
- Anti-Hu non fait normale anomalie
 préciser :

- Anti-Yo non fait normale anomalie
 préciser :.....
- Anti-thyroïdiens non fait normale anomalie
 préciser :.....
- Facteurs tumoraux non fait normale anomalie
 préciser :.....
 - LCR
 Protéines :
 Cellules :
 EPP non fait normale anomalie
 préciser :.....
 - IRM cérébrale non fait normale anomalie
 préciser :.....
-
- IRM Médullaire non fait normale anomalie
 préciser :.....
 - Prélèvement génétique : Non fait Fait Date :
 Numéro :
 Résultat :

Annexe n°2 Protocole d'exploration électrophysiologique

1. Détection

Cet examen fera la preuve d'une atteinte du neurone moteur périphérique 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 potentiels d'unité motrice en fonction de l'atteinte centrale surajoutée) ;
 - Potentiels d'unité motrice de grande amplitude, de durée augmentée et instables.
- Nombre de muscles à examiner pour définir un territoire atteint :
 - Bulbaire : 1 muscle pathologique est nécessaire : masséter, génio-glosse, houppe du menton
 - Thoracique : 1 muscle pathologique est nécessaire : paravertébral au-dessous de T6 ou abdominal (dorsaux supérieurs, transverse ou oblique) ;
 - Cervical et lombo-sacré : 2 muscles atteints d'innervations radiculaire et tronculaire différentes sont nécessaires pour affirmer qu'une région est atteinte ;
 - De manière optionnelle : étude du diaphragme.

2. Conduction motrice

- 4 nerfs moteurs répartis aux membres supérieurs et inférieurs seront 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, ondes F.
- Afin d'exclure les signes de démyélinisation : augmentation des latences distales, diminution des vitesses de conduction, recherche des blocs de conduction, augmentation des latences des 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.

3. Conduction sensitive

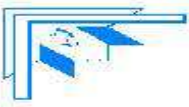
- 1 nerf aux membres supérieurs et 1 nerf aux membres inférieurs seront explorés au minimum et plus si nécessaire en fonction du contexte.
- Minimum et systématique : mesure des amplitudes et des vitesses de conduction.

4. Explorations optionnelles

- Potentiels évoqués moteurs par stimulation magnétique transcrânienne afin d'évaluer l'atteinte du neurone moteur central.
- Stimulations répétitives : cette étude sera réalisée pour le diagnostic différentiel d'une myasthénie pouvant mimer une SLA.

Annexe n°3 Hiérarchisation des examens complémentaires recommandés

- En cas de début avant 40 ans : un dosage de l'hexosaminidase A
- En cas d'atteinte isolée de la corne antérieure d'évolution lente : une étude des gènes SMN et Kennedy
- En cas d'atteinte isolée du faisceau pyramidal d'évolution lente : un dosage des AGTLC, une sérologie HTLV1
- En cas d'anomalie du LCS, de l'électrophorèse des protéines, de présence d'adénopathies cliniques, d'atteinte isolée du motoneurone périphérique d'évolution rapide ou de début avant 40 ans : un scanner thoraco-abdominal, une biopsie ostéomédullaire
- En cas d'atteinte isolée du faisceau pyramidal d'évolution rapide : une mammographie
- En cas de signes neurologiques associés : une recherche d'AC anti-HU, une étude des PSA et un scanner thoraco-abdominal



BIBLIOGRAPHIES



- [1] - Rowland LP, Shneider NA Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. May 2001;344(22):1688-700.
- [2] - Pradat P-F, Bruneteau G. Quels sont les signes cliniques, classiques et inhabituels, devant faire évoquer une sclérose latérale amyotrophique ? *Rev Neurol*. Jun 2006;162, Supplément 2:17-24.
- [3] - Bruneteau G, Demeret S, Meininger V. Physiopathologie de la Sclérose Latérale Amyotrophique : approches thérapeutiques. *Rev Neurol*. Feb 2004;160(2):235-241.
- [4] - Naganska E, Matyja E. Amyotrophic lateral sclerosis - looking for pathogenesis and effective therapy. *Folia Neuropathol Assoc Pol Neuropathol Med Res Cent Pol Acad Sci*. 2011;49(1):1-13.
- [5] - Matyja E, Taraszewska A, Nagańska E, Rafałowska J, Gębarowska J. Astroglial alterations in amyotrophic lateral sclerosis (ALS) model of slow glutamate excitotoxicity in vitro. *Folia Neuropathol*. 2006;44(3):183-90.
- [6] - Robberecht W, Philips T. The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2013;14:248–64.
- [7] - 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.
- [8] - Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, Turner MR, Eisen A, Hardiman O, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Lond Engl*. Mar 2011;377(9769):942-55.
- [9] - 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. *Neurol* 2007;61:427–34.
- [10] - DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron* 2011;72(2):245-56.

- [11] - ROTHSTEIN J.D Neuroprotective strategies in a model of chronic glutamate-mediated motor-neurons toxicity. *J.Neurochem* 1995,65: 643-651
- [12] - LUDOLPH A.C Therapeutic advances in ALS :focus in Riluzole *Neurology*,dec 1996,VOL47, n 6, suppl 4.
- [13] - 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.
- [14] - 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.
- [15] - 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.
- [16] - 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.
- [17] - sMaria E. Alexianu, MD, PhD; Milena Kozovska, MD, PhD; and Stanley H.Appel, MD Immune reactivity in a mouse model of familial ALS correlates with disease progression *Neurology* 2001;57;1282-1289.
- [18] - Fischer LR, Culver DG, Tennant P, Davis AA, Wang M, Castellano-Sanchez A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis is a distal axonopathy evidence in mice and man. *Exp Neurol* 2004;185:232–40.
- [19] - 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.
- [20] - Christelle Guégan and Serge Przedborski Programmed cell death in amyotrophic lateral sclerosis *The Journal of Clinical Investigation* January 2003 Volume 111 Num 2 p153-161 (2003). doi:10.1172/JCI17610.

- [21] - Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature* 2013; 501(7465):45-51
- [22] - Lee S, Kim HJ. Prion-like mechanism in amyotrophic lateral sclerosis: are protein aggregates the key? *Exp Neurobiol* 2015 ; 24(1) :1-7
- [23] - Ravits J, Laurie P, Fan Y et al. Implications of ALS focality: rostral-caudal distribution of lower motor neuron loss postmortem. *Neurology* 2007;68(19):1576-82.
- [24] - Sekiguchi T, Kanouchi T, Shibuya K et al. Spreading of amyotrophic lateral sclerosis lesions-multifocal hits and local propagation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(1):85-91. 25-Mark P. Mattson Pathogenesis of Neurodegenerative Disorders, National Institute on Aging, Baltimore, MD - 2001 Humana Press Inc.
- [25] - Millecamps S, Salachas F, Cazeneuve C et al. SOD1, ANG, VAPB, and FUS mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis; genotype-phenotype correlations. *J Med Genet* 2010;47(8);554-60
- [26] - Hernandez Lain A, Millecamps S, Dubourg O et al. Abnormal TDP43 and FUS proteins in muscles of sporadic IBM: similarities in a TARDP-linked ALS patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010(Epub ahead of print)
- [27] - Boillée S, Vande Velde C, Cleveland DW. ALS: a disease of motor neurons and their nonneuronal neighbors. *Neuron* 2006;52(1):39-59.
- [28] - *DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. Neuron* 2011;72(2):245-56.
- [29] - *Renton AE, Majounie E, Waite A et al. A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. Neuron* 2011;72(2):257-68.
- [30] - *Millecamps S, Boillée S, Le Ber I et al. Phenotype difference between ALS patients with expanded repeats in C9ORF72 and patients with mutations in other ALS-related genes. J Med Genet* 2012; 49(4):258-63.

- [31] - Greenway MJ, Andersen PM, Russ C et al. ANG mutations segregate with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Genet* 2006;38(4):411-3.
- [32] - Pesiridis GS, Lee VM, Trojanowski JQ. Mutations in TDP-43 link glycine-rich domain functions to amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Mol Genet* 2009 ; 18 (R2):R156-62.
- [33] - Vance C, Rogelj B, Hortobagyi T et al. Mutations in FUS, an RNA processing protein, cause familial amyotrophic lateral sclerosis type 6. *Science* 2009; 323(5918): 1208-11
- [34] - Kwiatkowski TJ, Bosco DA, Leclerc AL et al. Mutations in the FUS/TLS gene on chromosome 16 cause familial amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2009;323(5918):1205-8
- [35] - Puls I, Jonnakuty C, LaMonte BH et al. Mutant dynactin in motor neuron disease. *Nat Genet* 2003;33(4):455-6.
- [36] - Mitchell J, Paul P, Chen HJ et al. Familial amyotrophic lateral sclerosis is associated with a mutation in D-amino acid oxidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(16): 7556-61.
- [37] - Millecamps S, Da Barroca S, Cazeneuve C et al. Questioning on the role of D-amino acid oxidase in familial amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(26):E107
- [38] - Maruyama H, Morino H, Ito H et al. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 2010;465(7295):223-6
- [39] - Belzil VV, Daoud H, Desjarlais A et al. Analysis of OPTN as a causative gene for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2011;32(3):555.e13-4.
- [40] - Millecamps S, Boillée S, Chabrol E et al. Screening of OPTN in French familial amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Aging* 2011;32(3):557.e11-3.
- [41] - Johnson JO, Mandrioli J, Benatar M et al. Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron* 2010;68(5):857-64.

- [42] - Deng HX, Chen W, Hong ST et al. Mutations in UBQLN2 cause dominant X-linked juvenile and adult on set ALS and ALS/dementia. *Nature* 2011;doi :10.1038/nature10353.
- [43] - site_neuromuscular home page
- [44] - M.-H. Soriani *, C. Desnuelle Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis publié en 2009
- [45] - Marin B, Hamidou B, Couratier P, Nicol M, Delzor A, Raymondeau et al. Population-based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis(ALS) in an ageing Europe—the French register of ALS in Limousin(FRALim register). *Eur J Neurol* 2014;21:1292–9.
- [46] - Mayeux R. Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci* 2003;26:81–104.
- [47] - Millecamps S, Salachas F, Cazeneuve C et al. SOD1, ANG, VAPB, and FUS mutations in familial amyotrophic lateral sclerosis ; genotype-phenotype correlations. *J Med Genet* 2010;47(8);554
- [48] - Cox PA, Banack S, Murch S, Sacks O. Commentary on: Return of the cycad hypothesis—does the amyotrophic lateral sclerosis/Parkinsonism dementia complex (ALS/PDC) of Guam have new implications for global health? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006;32:679–82.
- [49] - Ince PG, Codd GA. Return of the cycad hypothesis - does the amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism dementia complex (ALS/PDC) of Guam have new implications for global health? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005;31:345–53.
- [50] - Pablo J, Banack SA, Cox PA, Johnson TE, Papapetropoulos S, Bradley WG, et al. Cyanobacterial neurotoxin BMAA in ALS and Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* ;(in press).
- [51] - Deapen DM, Henderson BE. A case-control study of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 1986;123:790–9.
- [52] - Armon C, Graves MC, Moses D, Forte DK, Sepulveda L, Darby SM, et al. Linear estimates of disease progression predict survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2000;23:874–82

- [53] - kamel F, Umbach DM, Munsat TL, Shefner JM, Hu H, Sandler DP. Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology* 2002;13:311–9.
- [54] - Qureshi MM, Hayden D, Urbinelli L, Ferrante K, Newhall K, Myers D, et al. Analysis of factors that modify susceptibility and rate of progression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph Lateral Sclerosis* 2006; 7:173–82.
- [55] - Wills AM, Cronin S, Slowik A, Kasperaviciute D, Van Es MA, Morahan JM et al. A large- scale international meta-analysis of paraoxonase gene polymorphisms in sporadic ALS. *Neurology* 2009;73:16-24
- [56] - Valdmanis PN, Kabashi E, Dyck A, Hince P, Lee J, Dion P et al. Association of para-oxonase gene cluster polymorphisms with ALS in France, Quebec and Sweden. *Neuro-logy* 2008;71:514-20.
- [57] - Johansen C, Olsen JH. Mortality from amyotrophic lateral sclerosis, other chronic disorders, and electric shocks among utility workers. *Am J Epidemiol* 1998;148:362–8.
- [58] - Noonan CW, Reif JS, Yost M, Touchstone J. Occupational exposure to magnetic fields in case-referent studies of neurodegenerative diseases. *Scand J Work Environ Health* 2002;28:42–8.
- [59] - Feychting M, Jonsson F, Pedersen NL, Ahlbom A. Occupational magnetic field exposure and neurodegenerative disease. *Epidemiology* 2003;14:413–9.
- [60] - Kondo K, Tsubaki T. Case-control studies of motor neuron disease: association with mechanical injuries. *Arch Neurol* 1981;38:220–6.
- [61] - Strickland D, Smith SA, Dolliff G, Goldman L, Roelofs RI. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational history. A pilot case-control study. *Arch Neurol* 1996;53:730–3.
- [62] - Rosati G, Pinna L, Granieri E, Aiello I, Tola R, Agnetti V, et al. Studies on epidemiological, clinical, and etiological aspects of ALS disease in Sardinia, Southern Italy. *Acta Neurol*

Scand 1977;55:231–44.

[63] - Palo J, Jokelainen M. Geographic and social distribution of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1977;34:724.

[64] - Bracco L, Antuono P, Amaducci L. Study of epidemiological and etiological factors of amyotrophic lateral sclerosis in the province of Florence, Italy. *Acta Neurol Scand* 1979;60:112–24.

[65] - Roelofs-Iverson RA, Mulder DW, Elveback LR, Kurland LT, Molgaard CA. ALS and heavy metals: a pilot case-control study. *Neurology* 1984;34:393–5.

[66] - Armon C, Graves MC, Moses D, Forte DK, Sepulveda L, Darby SM, et al. Linear estimates of disease progression predict survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2000;23:874–82.

[67] - Longstreth WT, McGuire V, Koepsell TD, Wang Y, van Belle G.

Risk of amyotrophic lateral sclerosis and history of physical activity: a population-based case-control study. *Arch Neurol* 1998;55:201–6.

[68] - Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Titulaer MJ, Wokke JH, Van den Berg LH. Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology* 2005;64:241–5.

[69] - Piazza O, Siren AL, Ehrenreich H. Soccer, neurotrauma and amyotrophic lateral sclerosis: is there a connection? *Curr Med Res Opin* 2004;20:505–8.

[70] - Chio A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* 2005;128:472–6

[71] - Haley RW. Excess incidence of ALS in young Gulf War Neurology 2003;61:750–6.

[72] - Coffman CJ, Horner RD, Grambow SC, Lindquist J. Estimating the occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War (1990–1991) veterans using capture–recapture methods. *Neuroepidemiology* 2005;24:141–50.

- [73] - Horner RD, Kamins KG, Feussner JR, Grambow SC, Hoff- Lindquist J, Harati Y, et al. Occurrence of amyotrophic lateral sclerosis among Gulf War veterans. *Neurology* 2003; 61:742–9.
- [74] - Horner RD, Grambow SC, Coffman CJ, Lindquist JH, Oddone EZ, Allen KD, et al. Amyotrophic lateral sclerosis among 1991 Gulf War veterans: evidence for a time-limited outbreak. *Neuroepidemiology* 2008;31:28–32.
- [75] - Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Wokke JH, Huisman MH, et al. Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS. *Neurology* 2007;69:1508–14.
- [76] - Nelson LM, Matkin C, Longstreth Jr WT, McGuire V. Population based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State, IL. *Diet Am J Epidemiol* 2000;151:164–73.
- [77] - Morozova N, Weisskopf MG, McCullough ML, Munger KL, Call EE, Thun MJ, et al. Diet and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology* 2008;19:324–37.
- [78] - Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Wunderink W, Koster A, de Vries JH, et al. Intake of polyunsaturated fatty acids and vitamin E reduces the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:367–71.
- [79] - P. Lips, N.M. van Schoor. the effect of vitamin D on bone and osteoporosis, *Best Pract. Res.Clin.Endocrinol. Metab.* 25 (4) (2011) 585–591.
- [80] - A. Gianforcaro, M.J. Hamadeh Vitamin D as a potential therapy in amyotrophic lateral sclerosis, *CNS Neurosci. Ther.* 20 (2) (2014) 101–111.
- [81] - C. Karam, M.J. Barrett, T. Imperato, D.J. MacGowan, S. Scelsa, Vitamin D deficiency and its supplementation in patients with amyotrophic lateral sclerosis, *J. Clin.Neurosci.* 20 (11) (2013) 1550–1553.
- [82] - Gil J, Funalot B, Torny F, Lacoste M, Couratier P.[Exogenous risk factors in sporadic ALS: a review of the literature]. *Rev Neurol* 2007;163:1021-30.

- [83] - Jay R. Bhatt, Robert M. Pascuzzi. *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice: Case Studies*, 2006, vol. 24, no2, Note s: VI, 233-265, Neurologic clinics ISSN 0733-8619.
- [84] - Chio A, Calvo A, Moglia C, Mazzini L, Mora G. Phenotypic heterogeneity of amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *JNeurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:740–6.
- [85] - Bouche P. La sclérose latérale amyotrophique (maladie du motoneurone). *Encyclopédie Médico-chirurgicale* (Paris, France), Neurologie, 17078 A10,5 1986, 20p.
- [86] - CAMU W Les traitements médicamenteux dans la SLA. *Progrès en Médecine Physique et de Réadaptation*, 2^{ème} série, Paris: Masson 1998, p113-8
- [87] - 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;88:589–95.
- [88] - Panzeri C, De Palma C, Martinuzzi A et al. The first ALS2 missense mutation associated with JPLS reveals new aspects of alsin biological function. *Brain* 2006;129:1710-9.
- [89] - Mintchev N, Zamba-Papanicolaou E, Kleopa KA et al. A novel ALS2 splice-site mutation in a Cypriot juvenile-onset primary lateral sclerosis family. *Neurology* 2009;72:28-32.
- [90] - Goldstein LH, Abrahams S. Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for assessment. *Lancet Neurol* 2013;12(4):368-80.
- [91] - Strong MJ, Grace GM, Freedman M et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10(3):131-46.
- [92] - Montuschi A, Iazzolino B, Calvo A et al. Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86(2):168-73.

- [93] - Abrahams S, Newton J, Niven E et al. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degener* 2014;15(1-2):9-14.
- [94] - Desport JC, Preux PM, Magy L, Boirie Y, Vallat JM, Beaufrere B, et al. Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic Lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:328–34.
- [95] - Moisset X, Cornut-Chauvinc C, Clavelou P, Pereira B, Dallel R, Guy N. Is there pain with neuropathic characteristics in patients with amyotrophic Lateral sclerosis? A cross-sectional study. *Palliat Med* 2015 [Epub ahead of print].
- [96] - 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.
- [97] - Krarup C Lower motor neuron involvement examined by quantitative electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2011;122:414-22.
- [98] - Oba H, Araki T, Ohtomo K et al. Amyotrophic lateral sclerosis: T2 shortening in motor cortex at IMR imaging. *Radiology* 1993;189(3):843-6.
- [99] - Ellis CM, Simmons A, Jones DK et al. Diffusion tensor MRI assesses corticospinal tract damage in ALS. *Neurology* 1999;53(5):1051-8.
- [100] - Poujois A, Schneider FC, Faillenot I et al. Brain plasticity in the motor network is correlated with disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2012 doi:10.1002/hbm.22070 (Epub ahead of print).
- [101] - Suhy J, Miller RG, Rule R et al. Early detection and longitudinal changes in amyotrophic lateral sclerosis by 1H MRSI. *Neurology* 2002;58(5):773-9.
- [102] - Habert MO, Lacomblez L, Maksud P et al. Brain perfusion imaging in amyotrophic lateral sclerosis: extent of cortical changes according to the severity and topography of motor impairment. *Amyotroph Lateral Scler* 2007;8(1):9-15.

- [103] - Pradat PF, Bruneteau G, Gonzalez de Aguilar JL et al. Muscle Nogo-A expression is a prognostic marker in lower motor neuron syndromes. *Ann Neurol* 2007;62(1):15-20.
- [104] - Nardo G, Pozzi S, Pignataro M et al. Amyotrophic lateral sclerosis multiprotein biomarkers in peripheral blood mono cells. *PLoS One* 2011;6(10):e25545.
- [105] - Blasco H, Corcia P, Moreau C et al. 1H-NMR-based metabolomic profiling of CSF in early amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2010;5(10):e13223.
- [106] - Haute Autorité en santé.Stratégie de prise en charge des personnes atteintes de sclérose latérale amyotrophique. Saint- Denis: HAS; 2006.
- [107] - De Carvalho M, Dengler R, Eisen A et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008;119(3):497-503.
- [108] - Krarup C. Lower motor neuron involvement examined by quantitative electromyography in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2011;122(2):414-22.
- [109] - Noto YI, Misawa S, Kanai K et al. Awaji ALS criteria increase the diagnostic sensitivity in patients with bulbar onset. *Clin Neurophysiol* 2011 (Epub ahead of print).
- [110] - Schrooten M, Smetcoren C, Robberecht W, Van Damme P. Benefit of the Awaji diagnostic algorithm for amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Ann Neurol* 2011;70(1):79-83.
- [111] - Serratrice G.*Abrégé des maladies musculaires*. Paris : Éditions Jean-Baptiste Baillière; 2003. p. 18–67
- [112] - Recondo J.*Sémiologie du système nerveux. Du symptôme au diagnostic*.Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 1995. p. 99–104.
- [113] - Mercuri E, Muntoni F. Muscular dystrophies. *Lancet* 2013;381: 845–60.
- [114] - Bradley WG, Tohison SH, Tandan R, Besser D. Post-radiation motor neuron syndromes. In Rowland LP (ed) : *ALS and Other Motor Neuron*

Diseases. *Advances in neurology*, vol 56, New York, Raven Press, 1991: 341- 356.

- [115] - texte rédigé par le centre maladies neuromusculaires rare Rhône-Alpes version du 27 /08 /2010
- [116] - Gil J, Funalot B, Verschueren A, Danel-Brunaud V, Camu W, Vandenberghe N, et al. Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Eur J Neurol* 2008;15:1245–51.
- [117] - Beghi E, Logroscino G, Chio A, Hardiman O, Mitchell D, Swingler R et al. The epidemiology of ALS and the role of population-based registries. *Biochim Biophys Acta* 2006;1762:1150-7
- [118] - Chio A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E et al. Prognostic factors in ALS: a critical review. *Amyotroph Lateral Sclerosis* 2008;1-14.
- [119] - Chio A, Logroscino G, Hardiman O, Swingler R, Mitchell D, Beghi E et al. Prognostic factors in ALS: a critical review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009;10:310-23.
- [120] - Chio A, Mora G, Leone M, Mazzini L, Cocito D, Giordana MT et al. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology* 2002;59:99-103.
- [121] - Millul A, Beghi E, Logroscino G, Micheli A, Vitelli E, Zardi A. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a populationbased registry. *Neuroepidemiology* 2005;25:114-9.
- [122] - Tysnes OB, Vollset SE, Larsen JP, Aarli JA. Prognostic factors and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 1994;13:226-35.
- [123] - Kollewe K, Mauss U, Krampfl K, Petri S, Dengler R, Mohammadi B. ALSFRS-R score and its ratio: a useful predictor for ALS-progression. *J Neurol Sci* 2008;275:69-73.

- [124] - Forbes RB, Colville S, Cran GW, Swingler RJ. Unexpected decline in survival from amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1753-5.
- [125] - Lee JR, Annegers JF, Appel SH Prognosis of amyotrophic lateral sclerosis and the effect of referral selection. *J Neurol Sci* 1995;132:207-15.
- [126] - 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. *Neuro-epidemiology* 1996;15:153-60.
- [127] - De Carvalho M, Matias T, Coelho F, Evangelista T, Pinto A, Luis ML. Motor neuron disease presenting with respiratory failure. *J Neurol Sci* 1996;139:117-22.
- [128] - Kimura F, Fujimura C, Ishida S, Nakajima H, Furutama D, Uehara H et al. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. *Neurology* 2006;66: s265-7.
- [129] - Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1: CD001447.
- [130] - Katzberg HD, Benatar M. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/ motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1:CD004030.
- [131] - Aboussouan LS, Khan SU, Banerjee M, Arroliga AC, Mitsumoto H. Objective measures of the efficacy of noninvasive positive pressure ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2001;24:403-9.
- [132] - Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AID. *Chest* 2002;122:92-8.
- [133] - ringer SP ,Murphy JR, ALderson Mk et al.The naturel history of amyotrophic lateral sclerosis .
- [134] - ESTEVEZ et al. Riluzole protective effer on excitatory amino acid-mediated neurotoxicity on motoneuron-enriched cultures. *EUR.J.Pharmacol* 1995, 280 :47-53.

- [135] - MARTINET M , MONTAY G , RHODES G. Pharmacokinetic and metabolism of riluzole .Drugs of today, vol 33, n 8, 1997, pp 587-594.
- [136] - COURATIER P et al Cell culture evidence for neuronal degeneration in ALS being linked to glutamate AMP A/ Kainate receptors Lancet,1993,341/265-268.
- [137] - COURATIER et al Neuroprotective effects of riluzole in ALS CSF toxicity . Neuropharmacol neurotoxicol,1994,5:1012-1014.
- [138] - G. Bensimon, L. Lacomblez, V. Meininger,The ALS/Riluzole Study Group, A Controlled Trial of Riluzole in Amyotrophic Lateral SclerosisThe New England Journal of Medicine, Volume 330:585-591 March 3, 1994Number 9; Massachusetts Medical Society.
- [139] - LACOMBLEZ L , BENSIMON G , LEIGH P N Etude de determination des doses de Riluzole dans le traitement de la SLA . The Lancet, 1996,n 9013,347 :1425-1431.
- [140] - BRYSON H.M,FLUTON B, BENFIELD P Riluzole Drugs ,1996 oct:52 (4): 549-563 N .Engl .J .Med,1994,n9, 330 :585-591.
- [141] - RINGER SP , MURPHY JR , ALDERSON MK et al The natural history of amyotrophic lateral sclerosis Neurology , 1993, 43: 1316-1322.
- [142] - Morgan RK, McNally S, Alexander M, Conroy R, Hardiman O, Costello RW. Use of Sniff nasal-inspiratory force to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. Am J Respir Crit Care Med 2005;171(3):269–74.
- [143] - Gil J, Funalot B, Verschueren A, Danel-Brunaud V, Camu W, Vandenberghe N, et al. Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. Eur JNeurol 2008;15(11):1245–51.
- [144] - Gruis KL, Lechtzin N.Respiratory therapies for amyotrophic lateral sclerosis: a primer. Muscle Nerve 2012;46(3):313–31.
- [145] - 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

- [146] - Lechtzin N, Scott Y, Busse AM, Clawson LL, Kimball R, Wiener CM. Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2007;8(3):185–8. an Italian nationwide survey. *Respir Care* 2013;58(9):1433–41.
- [147] - Volanti P, Cibella F, Sarv  M, De Cicco D, Spanevello A, Mora G, et al. Predictors of non-invasive ventilation tolerance in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 2011;303(1–2):114–8.
- [148] - Vianello A, Arcaro G, Palmieri A, Ermani M, Braccioni F, Gallan F, et al. Survival and quality of life after tracheostomy for acute respiratory failure in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Crit Care*. 2011;26(3):329.e7-14.
- [149] - Dangain J, Vrbova G. Long term effect of low frequency chronic electrical stimulation on the fast limb muscles of dystrophic mice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52(12):1382-9.
- [150] - Zupan A, Gregoric M, Valencic V et al. Effects of electrical stimulation on muscles of children with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuropediatrics* 1993;24(4):189-92
- [151] - Benaïm C, Desnuelle C, Fournier-M houas M. Echelles fonctionnelles et évaluation des fonctions motrices dans la sclérose latérale amyotrophique. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162(S2):131–4.
- [152] - Bianco-Blache A, Robert D. La sclérose latérale amyotrophique : quelle prise en charge orthophonique. Marseille: Solal; 2002.
- [153] - Bouteloup C. Quels sont les moyens de suppléance de la fonction alimentaire et leurs indications ? *Rev Neurol (Paris)* 2006;162 (S2):309–19.
- [154] - Desport J-C, Courtier P.  valuation de l'état nutritionnel lors de la sclérose latérale amyotrophique. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162 (S2):173–6.
- [155] - Ertekin C, Aydogdu I, Y ceyar N, Kiylioglu N, Tarlaci S, Uludag B. Pathophysiological mechanisms of oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2000; 123(Pt 1):125–40.

- [156] - Genton L, Viatte V, Janssens JP, Héritier AC, Pichard C. Nutritional state, energy intakes and energy expenditure of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) patients. *Clin Nutr* 2011;30(5):553–9.
- [157] - Lévêque N. Quelles sont les modalités de la prise en charge orthophonique des patients atteints de la sclérose latérale amyotrophique ? *Rev Neurol (Paris)* 2006;162(S2):269–72.
- [158] - Paris G, Martinaud O, Petit A, Cuvelier A, Hannequin D, Roppeneck P, et al. Oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis alters quality of life. *J Oral Rehabil* 2013;40(3):199–204
- [159] - 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. *Arch Neurol* 1171; 57(8):1171–6.
- [160]- Harris JA, Benedict FG. A biometric study of human basal metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1918;4: 370-3.
- [161] - Bouteloup C, Desport JC, Clavelou P, Guy N, Derumeaux-Burel H, Ferrier A et al. Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J Neurol* 2009;256(8):1236-42.
- [162] - Kasarskis EJ, Berryman S, Vanderleest JG, Schneider AR, McClain CJ. Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. *Am J Clin Nutr* 1996;63:130-7.
- [163] - Shimizu T, Hayashi H, Tanabe H. Energy metabolism of ALS patients under mechanical ventilation and tube feeding. *Clin Neurol* 1991;31:255-9.
- [164] - Desport JC, Preux PM, Magy L, Boirie Y, Vallat JM, Beaufrère B et al. Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr* 2001;74:328-34.
- [165] - Siirala W, Olkkola KT, Nojonen T, Vuori A, Aantaa R. Predictive equations over-estimate the resting energy expenditure in amyotrophic lateral sclerosis patients who are dependent on invasive ventilation support. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7:70.

- [166] - Menzies FM, Ince PG, Shaw PJ. Mitochondrial involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurochem Int* 2002;40:543-51.
- [167] - Wiedemann FR, Winkler K, Kuznetsov AV, Bartels C, Vielhaber S, Feistner H et al. Impairment of mitochondrial function in skeletal muscle of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 1998;156:65-72.
- [168] - Desport JC, Torny F, Lacoste M, Preux PM, Couratier P. Hypermetabolism in ALS: correlations with clinical and paraclinical parameters. *Neurodegener Dis* 2005;2:202-7.
- [169] - Dupuis L, Corcia P, Fergani A, Gonzalez De Aguilar JL, Bonnefont-Rousselot D, Bittar R et al. Dyslipidemia is a protective factor in ALS. *Neurology* 2008;70(13):1004-9.
- [170] - Dorst J, Kühnlein P, Hendrich C, Kassubek J, Sperfeld AD, Ludolph AC. Patients with elevated triglyceride and cholesterol levels have a prolonged survival in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2011;258(4):613-7.
- [171] - Chiò A, Calvo A, Ilardi A, Cavallo E, Moglia C, Mutani R et al. Lower serum lipid levels are related to respiratory impairment in patients with ALS. *Neurology* 2009;73:1681-5.
- [172] - Paganoni S, Deng J, Jaffa M, Cudkowick M, Wills AM. Body mass index, not dyslipidemia, is an independent factor of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2011;44(1):20-4.
- [173] - Zinman L, Sadeghi R, Gawel M, Patton D, Kiss A. Are statin medications safe in patients with ALS? *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9:223-38.
- [174] - Pradat PF, Bruneteau G, Gordon PH, Dupuis L, Bonnefont-Rousselot D, Simon D et al. Impaired glucose tolerance in patients with ALS. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11:166-71.
- [175] UNICEF Malnutrition 2006
<http://www.unicef.org/french/progressforchildre>
- [176] - HAS Conférence de consensus sur la prise en charge des personnes atteintes de sclérose latérale amyotrophique, 23 et 24 novembre 2005; Texte des recommandations, version courte. <http://www.has->

sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Sclerose_laterale_amyotrophique_court.pdf.

- [177] - Slowie LA, Paige MS, Antel JP. Nutritional considerations in the management of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Am Diet Assoc* 1983;83:44-7
- [178] - 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):628-34.
- [179] - ANSES Rapport d'expertise collective. Évaluation des risques liés aux pratiques alimentaires d'amaigrissement .2010;<http://www.anses.fr/Documents/NUT2009sa0099.pdf>.
- [180] - Dupuis L, Echaniz-Laguna A. Skeletal muscle in motor neuron diseases: therapeutic target and delivery route for potential treatments. *Curr Drug Targets* 2010;11(10):1250-61.182- Piquet MA. Texte du groupe bibliographique- Conférence de consensus – Approche nutritionnelle des patients atteints de SLA. *Rev Neurol* 2006;162(hors série 2) (4S177–87).
- [181] - Nau KL, Bromberg MB, Forshew DA, Katch VL. Individuals with amyotrophic lateral sclerosis are in caloric balance despite losses in mass. *J Neurol Sci* 1995;129(Suppl.):47-9.
- [182] - Desport JC, Marin B, Funalot B, Preux PM, Couratier P. Phase angle is a prognostic factor for survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2008;9(5):273-8.
- [183] - Desport JC, Couratier P. Texte des experts -Conférence de consensus Évaluation de l'état nutritionnel lors de la sclérose latérale amyotrophique. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162(Hors série 2) (4S173–6).
- [184] - HAS Conférence de consensus sur la prise en charge des personnes atteintes de Sclérose Latérale Amyotrophique, 23 et 24 novembre 2005. Texte des recommandations – version longue. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Sclerose_laterale_amyotrophique_long.pdf.

- [185] - Bouteloup C. Quels sont les moyens de suppléance de la fonction alimentaire et leurs indications ? *Rev Neurol* 2006 ;162(Spec no2) (4S309-19).
- [186] - Chiò A, Finocchiaro E, Meineri P, Bottacchi E, Schiffer D. ALS Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Study Group. Safety and factors related to survival after percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS. *Neurology* 1999;53:1123-5.
- [187] - Kasarskis EJ, Scarlata D, Hill R, Fuller C, Stambler N, Cedarbaum JM. A retrospective study of percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS patients during the BDNF and CNTF trials. *J Neurol Sci* 1999;169(1-2):118-25.
- [188] - Ludolph AC. ENMC International Workshop: nutrition in ALS, 18-20 of March 2005. *Neuromuscul Disord* 2006;16(8):530-8.
- [189] - Katzberg HD, Benatar M. Enteral tube feeding for amyotrophic lateral sclerosis/ motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;doi:10.1002/14651858.CD004030 PUB3.
- [190] - AFSSA Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'actualisation des apports nutritionnels conseillés pour les acides gras du 1er mars 2010; saisine no 2006-SA 0359 ;2010 :<http://www.afssa.fr/Documents/NUT2006sa0359.pdf>.
- [191] - Miller, R. G. *et al.* Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 73, 1218-1226 (2009).
- [192] - Miller, R. G. *et al.* Practice Parameter update: The care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 73, 1227-1233 (2009).
- [193] - Andersen, P. M. *et al.* EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *Eur. J. Neurol.* 12, 921-938 (2005).

- [194] - PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS) SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE (ALD9) publié en novembre 2015.
- [195] - Hiroshi Mitsumoto, Benjamin R Brooks, Vincenzo Silani *Lancet Neurol* 2014;
- [196] - Turner MR, Hardiman O, Benatar M, et al. Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* 2013; 12: 310–22.
- [197] - DiMasi JA, Feldman L, Seckler A, Wilson A. Trends in risks associated with new drug development: success rates for investigational drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 87: 272–77.
- [198] - UKMND-LiCALS Study Group. Lithium in patients with amyotrophic lateral sclerosis (LiCALS): a phase 3 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology* 2013,
- [199] - Nathalie Sellier. Safety and clinical effects of Mesenchymal Stem Cells Secreting Neurotrophic Factor Transplantation in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis Results of Phase ½ and 2a clinical Trials.
- [200] - Jared R. Williams and al. CuATSM effectively treats motor neuron disease in SODG93A mice co-expressing the copper-chaperone-for-SOD *Neurobiology of Disease* January 27, 2016.
- [201] - Hipolito Nzwalo a , Daisy de Abreu b , Michael Swash c,d,f , Susana Pinto d , Mamede de Carvalho. Delayed diagnosis in ALS: The problem continues *Journal of the Neurological Sciences* 343 (2014) 173-175.
- [202] - 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 : 140-7.
- [203] - Chio A, Calvo A, Ghiglione P, Mazzini L, Mutani R, Mora G. Tracheostomy in amyotrophic lateral sclerosis: a 10-year population-based study in Italy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2010;81(10):1141-3.

- [204] - Atassi N, Cudkowicz ME, Schoenfeld DA. Advanced statistical methods to study the effects of gastric tube and non-invasive ventilation on functional decline and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. juill 2011;12(4):272-7.
- [205] - Kristen Zamietra, Erik B. Lehman, Stephanie H. Felgoise, Susan M. Walsh, Helen E. Stephens, Zachary Simmons Non-invasive ventilation and gastrostomy may not impact overall quality of life in patients with ALS *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Jan 2012, Vol. 13, No. 1: 55-58
- [206] - Sancho J, Servera E, Chiner E, Bañuls P, Gómez-Merino E, Sancho-Chust JN, et al. Noninvasive respiratory muscle aids during PEG placement in ALS patients with severe ventilatory impairment. *J Neurol Sci*. 15 oct 2010;297(1-2):55-9.
- [207] - Marie-Christine Rousseau, Stéphane Pietra, José Blaya, Anne Catala Quality of life of ALS and LIS patients with and without invasive mechanical ventilation *Journal of Neurology* .Oct 2011, Vol.258, No.1801-1804.
- [208] - Tsou AY, Karlawish J, McCluskey L, Xie SX, Long JA Predictors of emergent feeding tubes and tracheostomies in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2012;13(3):318-25. Epub 2012/04/27.
- [209] - Spataro R, Ficano L, Piccoli F, La Bella V. Percutaneous endoscopic gastrostomy in amyotrophic lateral sclerosis: effect on survival. *J Neurol Sci*. 2011 May 15;304(1-2):44- 8. doi: 10.1016
- [210] - Limousin N, Blasco H, Corcia P, Gordon PH, De Toffol B, Andres C, et al. Malnutrition at the time of diagnosis is associated with a shorter disease duration in ALS. *J Neurol Sci*. 15 oct 2010;297(1-2):36-9.
- [211] - Stavroulakis T, Walsh T, Shaw PJ, McDermott CJ, Progas Study. Gastrostomy use in motor neurone disease (MND): a review, meta-analysis and survey of current practice. *Amyotroph Lateral Scler Front Degener*. mars 2013;14(2):96-104.

[212] :Modalités et contenu de l'annonce du diagnostic de sclérose latérale amyotrophique sporadique Revue Neurologique Vol 162, N° hs2 - juin 2006

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 dûs.*

** 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, 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'imposera entre mon devoir et mon patient.*

** Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*

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

** Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

Déclaration de Genève, 1948

قسم ابوقرط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية؛
 - وأن أحترم أساتذتي وأتصرف لهم بالجميل الذي يستحقونه؛
 - وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول؛
 - وأن لا أفشي الأسرار المعصودة إلي؛
 - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب؛
 - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي؛
 - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي؛
 - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها؛
 - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقبته من تهديد؛
 - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسم بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 166

سنة: 2017

التَّصْلُبُ الجَانِبِيُّ الضُّمُورِيُّ :

التشخيص والتدبير

أطروحة:

..... قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف

الآنسة : وئام الصويل

المزداة في 07 نونبر 1991 بتطوان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: التَّصْلُبُ الجَانِبِيُّ الضُّمُورِيُّ- الوبائيات - التشخيص - التدبير - دراسة استعادية

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: رضى الوزاني

أستاذ في طب الجهاز العصبي

مشرفة

السيدة: نزهة بيروك

أستاذة في طب الجهاز العصبي

السيدة: وفاء الركراكي

أستاذة في طب الجهاز العصبي

أعضاء

السيدة: مريم عبد جليل

أستاذة في طب الجهاز العصبي