

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE MEDECINE**



ANNEE 2010

THESE N°...3106 / 1

**Profils évolutifs différentiels  
au sein d'une cohorte incidente de patients atteints  
de sclérose latérale amyotrophique**



**THESE**

Pour l'obtention du

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement le 23 avril 2010

Par

**Géraldine LAUTRETTE**

Née le 16 avril 1981 à Limoges (Haute-Vienne)

Membres du Jury

Monsieur le Professeur J-M. VALLAT.....Président  
Monsieur le Professeur P. COURATIER.....Directeur de thèse  
Monsieur le Professeur J-C. DESPORT.....Juge  
Monsieur le Professeur L. MAGY.....Juge  
Monsieur le Professeur J-Y. SALLE.....Juge  
Monsieur le Docteur B. MARIN.....Co-directeur de thèse

**UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE**

**DOYEN DE LA FACULTE:**

Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

**ASSESSEURS :**

Monsieur le Professeur LASKAR Marc  
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques  
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRACTICIENS HOSPITALIERS :**

(C.S.= Chef de Service)

ACHARD Jean-Michel	Physiologie
ADENIS Jean-Paul (C.S.)	Ophtalmologie
ALAIN Sophie	Bactériologie-Virologie
ALDIGIER Jean-Claude (C.S.)	Néphrologie
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S.)	Médecine Interne
ARNAUD Jean-Paul (C.S.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
AUBARD Yves (C.S.)	Gynécologie-Obstétrique
BEDANE Christophe (C.S.)	Dermatologie-Vénérologie
BERTIN Philippe (C.S.)	Thérapeutique
BESSEDE Jean-Pierre (C.S.)	Oto-Rhino-Laryngologie
BONNAUD François (C.S.)	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie-Vénérologie
BORDESSOULE Dominique (C.S.)	Hématologie ; Transfusion
CHARISSOUX Jean-Louis	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
CLAVERE Pierre (C.S.)	Radiothérapie
CLEMENT Jean-Pierre (C.S.)	Psychiatrie Adultes
COGNE Michel (C.S.)	Immunologie
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CORNU Elisabeth	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
COURATIER Philippe	Neurologie
DANTOINE Thierry	Gériatrie et Biologie du vieillissement
DARDE Marie-Laure (C.S.)	Parasitologie et Mycologie
DAVIET Jean-Christophe	Médecine Physique et Réadaptation
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S.) (sur 31/08/2011)	Pédiatrie
DENIS François (C.S.) (sur 31/08/2011)	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard (C.S.)	Chirurgie Digestive
DESSPORT Jean-Claude	Nutrition
DUDOGNON Pierre (sur 31.08.2009)	Médecine Physique et Réadaptation
DUMAS Jean-Philippe (C.S.)	Urologie
DUMONT Daniel (C.S.)	Médecine et Santé du travail
ESSIG Marie	Néphrologie
FEISS Pierre (C.S.)	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
FEUILLARD Jean (C.S.)	Hématologie

GAINANT Alain (C.S.)  
 GAROUX Roger (C.S.)  
 GASTINNE Hervé (C.S.)  
 JACCARD Arnaud  
 JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile  
 LABROUSSE François (C.S.)  
 LACROIX Philippe  
 LASKAR Marc (C.S.)  
  
 LIENHARDT-ROUSSIE Anne (C.S.)  
 MABIT Christian  
 MAGY Laurent  
 MARQUET Pierre  
 MATHONNET Muriel  
 MAUBON Alain (C.S.)  
 MELLONI Boris  
 MERLE Louis (C.S.)  
 MONTEIL Jacques  
 MOREAU Jean-Jacques (C.S.)  
 MOULIES Dominique (C.S.)  
 MOUNAYER Charbel  
 NATHAN-DENISOT Nathalie  
  
 PARAF François  
 PLOY Marie-Cécile  
 PREUX Pierre-Marie  
 Prévention  
 RIGAUD Michel (C.S.) (Sur 31.08.2010)  
 ROBERT Pierre-Yves  
 SALLE Jean-Yves (C.S.)  
 SAUTEREAU Denis (C.S.)  
 SAUVAGE Jean-Pierre (sur 31/08/2011)  
 STURTZ Franck  
 TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre  
  
 TREVES Richard  
 TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S.)  
 VALLAT Jean-Michel (C.S.)  
 VALLEIX Denis  
 VANDROUX Jean-Claude (sur 31/08/2011)  
 VERGNENEGRE Alain (C.S.)  
  
 VIDAL Elisabeth (C.S.)  
 VIGNON Philippe  
 VIROT Patrice (C.S.)  
 WEINBRECK Pierre (C.S.)  
 YARDIN Catherine (C.S.)

Chirurgie Digestive  
 Pédiopsychiatrie  
 Réanimation Médicale  
 Hématologie ; Transfusion  
 Immunologie  
 Anatomie et Cytologie Pathologique  
 Médecine Vasculaire  
 Chirurgie Thoracique et Cardio-  
 Vasculaire  
 Pédiatrie  
 Anatomie  
 Neurologie  
 Pharmacologie Fondamentale  
 Chirurgie Digestive  
 Radiologie et Imagerie Médicale  
 Pneumologie  
 Pharmacologie Clinique  
 Biophysique et Médecine Nucléaire  
 Neurochirurgie  
 Chirurgie Infantile  
 Radiologie et Imagerie Médicale  
 Anesthésiologie et Réanimation  
 Chirurgicale  
 Anatomie et Cytologie Pathologique  
 Bactériologie-Virologie  
 Epidémiologie, Economie de la Santé et  
  
 Biochimie et Biologie Moléculaire  
 Ophtalmologie  
 Médecine Physique et Réadaptation  
 Gastro-Entérologie, Hépatologie  
 Oto-Rhino-Laryngologie  
 Biochimie et Biologie Moléculaire  
 Endocrinologie, Diabète et Maladies  
 endocriniennes  
 Rhumatologie  
 Cancérologie  
 Neurologie  
 Anatomie - Chirurgie Générale  
 Biophysique et Médecine Nucléaire  
 Epidémiologie-Economie de la Santé-  
 Prévention  
 Médecine Interne  
 Réanimation Médicale  
 Cardiologie  
 Maladies Infectieuses  
 Cytologie et Histologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	Parasitologie-Mycologie
ANTONINI Marie-Thérèse (C.S.)	Physiologie
BOURTHOUMIEU Sylvie	Cytologie et Histologie
BOUTEILLE Bernard	Parasitologie-Mycologie
CHABLE Hélène	Biochimie et Biologie Cellulaire
DRUET-CABANAC Michel	Médecine et Santé du Travail
DURAND-FONTANIER Sylvaine	Anatomie - Chirurgie Digestive
ESCLAIRE Françoise	Biologie Cellulaire
FUNALOT Benoît	Biochimie et Biologie Moléculaire
LE GUYADER Alexandre	Chirurgie Thoracique et Cardio- Vasculaire
MOUNIER Marcelle	Bactériologie-Virologie-Hygiène Hospitalière
PICARD Nicolas	Pharmacologie Fondamentale
QUELVEN-BERTIN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
TERRO Faraj	Biologie Cellulaire
VERGNE-SALLE Pascale	Thérapeutique
VINCENT François	Physiologie

## PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François	Physiologie
----------------	-------------

## P.R.A.G

GAUTIER Sylvie	Anglais
----------------	---------

## PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	Médecine générale
BUISSON Jean-Gabriel	Médecine générale

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie	Médecine générale
PREVOST Martine	Médecine générale

# REMERCIEMENTS

---

A mon président de jury,

**Monsieur le Professeur Jean-Michel VALLAT**

Professeur des Universités de Neurologie  
Médecin des hôpitaux  
Chef de service

*Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse et de juger la qualité de ce travail. Etre votre élève est un grand honneur. Vous avez su m'enseigner l'importance d'associer une médecine clinique à des connaissances solides. Veuillez trouver ici, l'assurance de ma sincère reconnaissance et de mon plus profond respect.*

A mon Directeur de thèse,

**Monsieur le professeur Philippe COURATIER**

Professeur des Universités de Neurologie  
Praticien Hospitalier

*Je vous remercie de m'avoir confié ce travail. Vous m'avez guidé avec la disponibilité, la rigueur et la bienveillance qui vous caractérisent. Mon intérêt pour la neurologie est né au sein du service, à votre contact. Je vous remercie pour la confiance que vous m'accordez. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.*

A mon Co-directeur de thèse,

**Monsieur le Docteur Benoit MARIN**

Assistant Hospitalo-Universitaire  
Unité Fonctionnelle de Recherche Clinique et de Biostatistiques

*Je te remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Ce travail n'aurait pu aboutir sans ton investissement. Je te remercie pour ta disponibilité, ta rigueur, tes conseils et tes encouragements. Je suis ravie de poursuivre ce travail ensemble, avant de débiter, je l'espère, de nouvelles collaborations.*

Aux membres du jury,

**Monsieur le professeur Jean-Claude DESPORT**

Professeur des Universités de Nutrition  
Praticien Hospitalier

*Vous me faites l'honneur de juger la qualité de ce travail. Vous m'avez transmis avec sagesse votre savoir en Nutrition, au cours de mon externat, puis auprès des malades, notamment atteints de SLA. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.*

**Monsieur le Professeur Laurent MAGY**

Professeur des Universités de Neurologie  
Praticien Hospitalier

*Vous m'avez fait le grand plaisir d'accepter de juger ce travail, je vous en remercie. Vos connaissances, votre disponibilité et vos qualités humaines sont pour moi un modèle. C'est un réel plaisir de travailler à votre contact, et votre enthousiasme est communicatif. Je vous remercie pour vos conseils et votre soutien.*

**Monsieur le Professeur Jean-Yves SALLE**

Professeur des Universités de Médecine Physique et Réadaptation  
Médecin des hôpitaux  
Chef de service

*Vous me faites l'honneur de juger mon travail de thèse. Le semestre passé dans votre service a été une source d'enrichissement tant professionnel que personnel. Je continue d'admirer votre disponibilité et votre dévouement sans faille aux malades et à leurs proches.*

A toutes les équipes médicales qui m'ont accueilli et appris l'exercice de la médecine :

**Au service de Neurologie du CHU Limoges :**

Au Docteur Karima Ghorab, *merci pour ton soutien en toute circonstance, ta disponibilité et ton amitié tout simplement.*

Au Docteur Bertrand Godet, *merci pour ton enthousiasme, tu es toujours disponible pour partager ton savoir. Tes conseils dans le domaine médical, mais aussi bien au-delà, sont toujours très utiles.*

Au Docteur Mohammed Khalil, *merci de m'avoir fait partager, durant un semestre, ton expérience dans le domaine du sommeil, toujours avec disponibilité.*

Au Docteur Maryse Thuillas, *merci pour votre enseignement en matière d'épileptologie.*

Au Docteur Gaël Gallouedec, *merci pour ta disponibilité et ton aide précieuse en matière de statistiques.*

Au Docteur Francisco Macian, *merci pour ton enseignement, ton aide et ta spontanéité durant ces années d'internat.*

Au Docteur Thierry Adoukonou, *merci de m'avoir guidé dans mes premiers pas en neurologie.*

Aux Docteurs Benoit Funalot, Raphaël Kabore, Mathieu Lacoste, André Milor, Blerta Nicolaud, Danielle Ranoux, Frédéric Torny.

A mes co-internes : Faustin, Laetitia, Loic, Saint-Clair, Vitchea,

A l'ensemble du personnel soignant et des secrétaires du service de neurologie de Limoges et des EFN, *C'est tellement agréable de travailler en équipe, dans la bonne humeur. Merci notamment à Céline Léonard et Marie Nicol pour leur aide précieuse dans l'élaboration de ce travail. Enfin, Selma, merci pour tes conseils, ton soutien et ton enthousiasme communicatif pour la prise en charge des patients SLA. Ton aide sera aussi précieuse à l'avenir.*

**Au service de Neurologie du CH de Brive :**

Aux Docteurs Michel Lubeau, Frédéric Chazot et Sami Boukhris, *Merci de m'avoir accueilli dans votre service et de m'avoir transmis un enseignement de la neurologie proche des malades.*

A l'ensemble du personnel soignant du service de neurologie du CH de Brive et à Domi : *Merci de votre accueil, c'était un réel plaisir de travailler dans votre équipe.*

**Au service de MPR du CHU de Limoges :**

Au Professeur Jean-Christophe DAVIET, *je te remercie pour l'ensemble des connaissances et des pratiques que tu m'as enseigné à l'occasion de mon semestre en rééducation neuro-vasculaire. J'ai apprécié de travailler dans la bonne humeur, sans pression, et de prendre le temps d'être à l'écoute des patients.*

Aux Docteurs Marguerite Munoz, Charlotte Verdié, Chi Lan N'Guyen et à l'ensemble du personnel soignant, paramédical et les secrétaires du service de MPR.

**Au service de MIB du CHU de Limoges :**

Au Professeur Françoise Archambeaud-Mouveroux, au Professeur Marie-Pierre Teissier, au Docteurs Anne Drutel, Sophie Galinat, Stéphanie Lopez, Janine Mausset, Linda Pivois, à Sika Eklun-Natey et à l'ensemble du personnel soignant de MIB.

**Au service de psychiatrie, unité Lafarge B du CHS Esquirol :**

Au Professeur Jean-Pierre Clément, au Docteur Eric Charles,

Au Docteur Aurore Machemy, *Merci de m'avoir initiée à la psychiatrie, dans la bonne humeur. C'était un réel plaisir de travailler avec toi. Je te souhaite beaucoup de bonheur.*

A l'ensemble du personnel de Lafarge B et aux internes de psychiatrie : *Merci de m'avoir accueilli chaleureusement et de m'avoir guidé dans la pratique de la psychiatrie.*



A ma famille,

**A Fabien,**

*Merci pour ton amour, ta joie de vivre, ton optimisme. Merci pour ton soutien et ta patience durant toutes ces années de médecine et notamment ces derniers temps. Tu es aussi un merveilleux papa et tu vas pouvoir prochainement me le montrer à nouveau. Merci pour tous ces moments de bonheur partagés, passés et à venir.*

**A ma fille, Inès,**

*Tu es mon rayon de soleil. Merci pour ta joie de vivre, ta spontanéité, ta soif de connaissances.*

**A mes parents, Annie et Jacques,**

*Merci pour votre amour, votre confiance et votre soutien en toutes circonstances. Merci de m'avoir aidé durant toutes ces années et particulièrement ces derniers mois en remplissant si bien votre rôle de grands-parents. Je vous dois ce que je suis.*

**A mon frère, Jérôme,**

*Merci de m'avoir encouragé dans cette voie. Tu as toujours été un modèle pour moi.*

**A Mélanie, Calypso, Elyot et Flavy, malgré la distance, j'espère vous voir plus souvent à présent...**

**A mes grands-parents, merci pour votre affection et votre soutien.**

**A mes beaux-parents, Ghislaine et Jean-Pierre, merci de votre soutien et de tout ce que vous faites pour Inès.**

**A Benoit, tu as su te battre pour la vie, merci d'avoir gardé ta joie de vivre. Tu es un merveilleux tonton pour Inès. Je serai toujours là pour toi.**

A mes Amis,

**A Céline et Cathy, mes co-internes :**

*Bien plus que des co-internes, j'ai à présent deux véritables amies. Ces années d'internat auraient été bien différentes sans vous ! Je vous souhaite beaucoup de bonheur dans votre vie future.*

**A mes amies d'enfance, Hélène et Karine :**

*Ravie que les années ne nous aient pas éloignées, je vous souhaite tout le bonheur que vous méritez.*

**A mes amis de lycée :** Julie, Aline, Antoine, Mathieu, Axel, Frédéric, Guillaume, Delphine.

**A mes amis de la faculté de Limoges :**

*Blandine, Elodie, Laure : Du concours de première année, aux soirées, en passant par la Mauritanie, les cours de danses et la préparation à l'internat, nous avons partagées beaucoup d'émotion durant ces années médecine. Actuellement, malgré la distance et vos rythmes de vie effrénés, vous continuez à être présentes notamment à chaque étape importante de la vie et je vous en remercie. Je vous souhaite beaucoup de bonheur et un épanouissement à la fois professionnel et personnel.*

Anne-Valérie, Audrey, Sylvain, Valérie, Manu, Flore, Dorian, Nicolas, Marie-B, Maud, Jonathan, Louis, Aline, JB, Guillaume, Yannis, Justine.

A Pierre Liagre *Merci pour votre aide.*

**A tous ceux qui seront présents**

# TABLE DES MATIERES

---

Table des matières.....	11
Table des illustrations.....	17
Table des abréviations.....	18
Introduction.....	19
Première partie : SLA, état des connaissances en 2010.....	20
<b>1. EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>21</b>
1.1. INCIDENCE.....	21
1.2. SEX-RATIO.....	22
1.3. LES FACTEURS DE RISQUE EXOGENES.....	22
1.3.1. Les facteurs de risque environnementaux.....	22
1.3.1.1. Exposition aux métaux lourds.....	22
1.3.1.2. Exposition aux pesticides et herbicides.....	22
1.3.1.3. Exposition aux solvants.....	23
1.3.2. Les facteurs traumatiques.....	23
1.3.3. Exposition électrique professionnelle, électrocution.....	23
1.3.4. Mode de vie et risque de SLA.....	23
1.3.4.1. Activité physique.....	23
1.3.4.2. Activité agricole.....	24
1.3.4.3. Footballeurs professionnels.....	24
1.3.4.4. Activités militaires.....	24
1.3.4.5. Tabagisme.....	25
1.3.4.6. Habitudes alimentaires.....	25
1.4. FACTEURS PRONOSTIQUES.....	26
1.4.1. Age de début de la maladie.....	26
1.4.2. Formes bulbaires.....	26
1.4.3. Délai entre les premiers symptômes et le diagnostic.....	27
1.4.4. Sexe.....	27
1.4.5. Stade de la maladie au moment du diagnostic (critères d'El Escorial).....	27
1.4.6. Score fonctionnel ALSFRS-R.....	28
1.4.7. Impact de l'état nutritionnel.....	28
1.4.8. Dyslipidémie.....	28
1.4.9. Etat fonctionnel respiratoire initial.....	28
1.5. SURVIE.....	29
1.5.1. Médiane de survie.....	29
1.5.2. Rôle des traitements médicaux.....	29
1.5.3. Impact de la gastrostomie.....	29
1.5.4. Impact de la ventilation non invasive.....	30
1.5.5. Impact des centres experts.....	30
1.6. CAUSES DE DECES.....	30
<b>2. ETIOPATHOGENIE.....</b>	<b>31</b>
2.1. FORME COMMUNE.....	31
2.1.1. Formes sporadiques.....	31
2.1.2. Formes familiales.....	31
2.2. ANATOMO-PATHOLOGIE.....	31

2.3. PHYSIOPATHOLOGIE.....	33
2.3.1. La toxicité médiée par SOD1.....	33
2.3.2. L'activation microgliale.....	34
2.3.3. L'excito-toxicité.....	34
2.3.4. Les anomalies du cytosquelette.....	35
2.3.5. Le dysfonctionnement mitochondriale.....	36
2.3.6. Les infections virales.....	36
2.3.7. L'apoptose.....	36
2.3.8. Les anomalies des facteurs de croissance.....	37
<b>3. ASPECTS CLINIQUES.....</b>	<b>38</b>
3.1. SIGNES INITIAUX DE LA MALADIE.....	38
3.2. SIGNES A L'EXAMEN CLINIQUE.....	38
3.2.1. Syndrome neurogène périphérique (NMP).....	38
3.2.1.1. Etage spinal.....	38
3.2.1.2. Etage bulbaire.....	39
3.2.2. Syndrome pyramidal (NMC).....	39
3.3. SIGNES NEGATIFS.....	40
3.4. FORMES CLINIQUES.....	40
3.4.1. Formes cliniques classiques.....	40
3.4.1.1. Forme à début spinal brachial.....	40
3.4.1.2. Forme à début spinal au membre inférieur.....	41
3.4.1.3. Forme à début bulbaire.....	41
3.4.2. Diagnostic clinique plus difficile de SLA.....	42
3.4.2.1. Forme pseudo-polynévritique.....	42
3.4.2.2. Forme bulbaire partielle.....	42
3.4.2.3. Forme spinale.....	43
3.4.2.4. Forme pyramidale.....	43
3.4.2.5. Association à des troubles cognitifs.....	43
3.4.2.6. Forme du sujet âgé.....	43
3.4.2.7. Forme à début brutal.....	43
3.4.2.8. Formes dites « SLA plus ».....	43
3.5. EVOLUTION.....	44
<b>4. EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....</b>	<b>45</b>
4.1. L'ELECTRO-NEURO-MYOGRAMME (ENMG).....	45
4.1.1. Electromyogramme de détection.....	45
4.1.1.1. Au repos.....	45
4.1.1.2. Lors de la contraction volontaire.....	46
4.1.2. Etude de la conduction motrice.....	46
4.1.3. Etude des ondes F.....	47
4.1.4. Stimulation répétitive.....	47
4.1.5. Etude de la conduction sensitive périphérique.....	47
4.1.6. Nouvelles techniques.....	47
4.2. LES AUTRES EXAMENS PARACLINIQUES.....	48
4.2.1. Les potentiels évoqués moteurs.....	48
4.2.2. L'imagerie par résonance magnétique.....	48
4.2.3. Etude du liquide céphalo-rachidien.....	49
<b>5. CRITERES DIAGNOSTIQUES.....</b>	<b>50</b>
<b>6. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS ET FORMES FRONTIERES.....</b>	<b>51</b>
6.1. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS.....	51

6.1.1.	La myélopathie cervicathrosique.....	51
6.1.2.	L'atrophie bulbo-spinale de Kennedy.....	51
6.1.3.	La neuropathie multifocale à bloc de conduction.....	52
6.1.4.	Le syndrome des fasciculations bénignes.....	52
6.1.5.	La myasthénie.....	52
6.2.	FORMES FRONTIERES.....	54
6.2.1.	Sclérose latérale primitive.....	54
6.2.2.	Paralysie bulbaire progressive.....	55
6.2.3.	Atrophie musculaire progressive.....	55
6.2.4.	Amyotrophies focales.....	55
6.2.4.1.	Amyotrophie spinale monomélique progressive.....	55
6.2.4.2.	Amyotrophie brachiale diplégique.....	55
6.2.4.3.	Flail arm syndrome.....	56
<b>7.</b>	<b>METHODES D'EVALUATION DE LA PROGRESSION.....</b>	<b>57</b>
7.1.	EVALUATION DES INCAPACITES.....	57
7.2.	EVALUATION DE LA MARCHE.....	58
7.3.	EVALUATION DE LA DOULEUR.....	58
7.4.	EVALUATION DE LA FONCTION MUSCULO-SQUELETTIQUE.....	58
7.5.	EVALUATION DE LA SYMPTOMATOLOGIE BULBAIRE.....	59
7.6.	EVALUATION NUTRITIONNELLE.....	60
7.6.1.	L'entretien diététique.....	60
7.6.2.	Les index d'évaluation nutritionnelle : poids, variation de poids et IMC....	60
7.6.3.	Pli cutané tricipital et circonférence musculaire brachiale.....	61
7.6.4.	Impédancemétrie corporelle totale.....	61
7.6.5.	Absorptiométrie bi photonique.....	61
7.6.6.	Calorimétrie indirecte.....	62
7.6.7.	Bilan biologique.....	62
7.6.8.	Autres examens.....	62
7.6.9.	Au total.....	62
7.7.	EVALUATION DE LA FONCTION VENTILATOIRE.....	63
7.7.1.	Evaluation clinique.....	63
7.7.1.1.	Les symptômes.....	64
7.7.1.2.	L'examen clinique.....	64
7.7.2.	Bilan fonctionnel respiratoire.....	65
7.7.2.1.	Spirométrie.....	66
7.7.2.2.	Gazométrie artérielle.....	67
7.7.2.3.	Evaluation spécifiques des muscles respiratoires.....	67
7.7.2.4.	Enregistrement des paramètres respiratoires nocturnes.....	69
7.7.3.	Au total.....	69
7.8.	EVALUATION DES FONCTIONS COGNITIVES.....	70
7.9.	EVALUATION PSYCHOLOGIQUE ET PSYCHOPATHOLOGIQUE.....	70
7.10.	EVALUATION DU HANDICAP ET QUALITE DE VIE.....	71
<b>8.</b>	<b>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....</b>	<b>72</b>
8.1.	UNE PRISE EN CHARGE GLOBALE.....	72
8.1.1.	Rééducation kinésithérapique.....	72
8.1.2.	Prise en charge orthophonique pour l'aide à la communication.....	73
8.1.3.	Prise en charge en ergothérapie et domotique.....	73
8.1.4.	Prise en charge psychologique.....	73
8.1.5.	Prise en charge nutritionnelle.....	74

8.1.5.1.	Rééducation orthophonique des troubles de la déglutition.....	74
8.1.5.2.	Conseils par un diététicien.....	74
8.1.5.3.	Aide humaine au cours des repas.....	74
8.1.5.4.	Les compléments alimentaires.....	75
8.1.5.5.	La nutrition entérale.....	75
8.1.6.	Prise en charge respiratoire.....	76
8.1.6.1.	Drainage bronchique.....	76
8.1.6.2.	Ventilation mécanique.....	76
8.1.7.	Les soins palliatifs.....	77
8.2.	LES THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES.....	78
8.2.1.	Les traitements à visée étiologique.....	78
8.2.1.1.	Riluzole.....	78
8.2.1.2.	Alpha-tocophérol.....	78
8.2.1.3.	Les perspectives thérapeutiques.....	79
8.2.2.	Les traitements symptomatiques.....	80
8.2.2.1.	Douleurs.....	80
8.2.2.2.	Spasticité.....	81
8.2.2.3.	Labilité émotionnelle.....	81
8.2.2.4.	Troubles salivaires.....	81
8.2.2.5.	Dépression et anxiété.....	83
8.2.2.6.	Troubles du sommeil.....	83
8.2.2.7.	Constipation.....	83
<b>Deuxième partie : Etude d'une cohorte de 151 patients atteints de SLA.....</b>		<b>84</b>
<b>1.</b>	<b>OBJECTIFS DE L'ETUDE.....</b>	<b>85</b>
1.1.	OBJECTIF PRINCIPAL.....	85
1.2.	OBJECTIF SECONDAIRE.....	85
<b>2.</b>	<b>PATIENTS ET METHODES.....</b>	<b>86</b>
2.1.	SCHEMA DE L'ETUDE.....	86
2.2.	POPULATION DE L'ETUDE.....	86
2.2.1.	Critères d'inclusion.....	86
2.2.2.	Critères de non inclusion.....	86
2.2.3.	Justification des choix méthodologiques.....	86
2.3.	PARAMETRES ETUDIES.....	87
2.3.1.	Evaluation neurologique.....	87
2.3.2.	Evaluation nutritionnelle.....	87
2.3.3.	Evaluation respiratoire.....	88
2.3.4.	Date de décès.....	88
2.4.	METHODOLOGIE STATISTIQUE.....	88
2.4.1.	Analyses descriptives.....	88
2.4.2.	Analyses comparatives.....	88
2.4.3.	Analyse principale.....	89
2.4.4.	Elaboration de scores pronostiques.....	89
<b>3.</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>90</b>
3.1.	ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION GENERALE ET DES 3 GROUPES DE SURVIE.....	90
3.1.1.	Constitution de la population de l'étude.....	90
3.1.2.	Médiane de survie.....	91
3.1.3.	Répartition de la population selon la survie.....	91
3.1.4.	Description de la population globale.....	92

3.1.5.	Prise en charge thérapeutique au cours de l'évolution de la maladie.....	93
3.1.5.1.	Mise en place d'une gastrostomie.....	93
3.1.5.2.	Mise en place d'une ventilation non invasive.....	93
3.1.5.3.	Mise en place d'une trachéotomie.....	93
3.1.6.	Analyse comparative des variables sociodémographiques et cliniques selon le profil évolutif.....	95
3.2.	ANALYSE DES FACTEURS PRONOSTIQUES.....	100
3.2.1.	Analyse univariée.....	100
3.2.1.1.	Age.....	100
3.2.1.2.	Sex-ratio.....	100
3.2.1.3.	Délai au diagnostic.....	100
3.2.1.4.	Forme clinique de début.....	100
3.2.1.5.	CVF.....	101
3.2.1.6.	La variation de poids.....	101
3.2.1.7.	MMT.....	101
3.2.1.8.	ALSFRS.....	101
3.2.1.9.	Stade de la maladie au diagnostic.....	101
3.2.2.	Analyse multivariée.....	104
3.2.2.1.	Concernant le délai diagnostic.....	104
3.2.2.2.	Concernant la CVF.....	105
3.2.2.3.	Concernant la variation de poids.....	105
3.2.2.4.	Concernant le MMT.....	105
3.3.	DETERMINATION DE SCORES PREDICTIFS DE SURVIE.....	107
3.3.1.	Méthodologie.....	107
3.3.2.	Score prédictif d'un déclin rapide.....	107
3.3.2.1.	Calcul du score prédictif d'un déclin rapide.....	107
3.3.2.2.	Détermination de la discrimination du score.....	108
3.3.2.3.	Calculs des qualités intrinsèques du test.....	109
3.3.2.4.	Calculs des qualités extrinsèques du test.....	108
3.3.3.	Score prédictif d'un déclin lent.....	110
3.3.3.1.	Calcul du score prédictif d'un déclin lent.....	110
3.3.3.2.	Détermination de la discrimination du score.....	110
3.3.3.3.	Calculs des qualités intrinsèques du test.....	112
3.3.3.4.	Calculs des qualités extrinsèques du test.....	112
<b>Troisième partie : Discussion.....</b>		<b>113</b>
<b>1. LA POPULATION DE L'ETUDE, UNE COHORTE REPRESENTATIVE.....</b>		<b>114</b>
1.1.	LES CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES DES SUJETS DE L'ETUDE.....	114
1.1.1.	Age.....	114
1.1.2.	Sex-ratio.....	114
1.2.	DELAI ENTRE LE DIAGNOSTIC ET LA PREMIERE EVALUATION.....	114
1.3.	ANALYSE DE LA SURVIE GLOBALE ET SELON LES TROIS GROUPES...	115
1.3.1.	Survie globale.....	115
1.3.2.	Répartition de la population selon les trois groupes de survie.....	115
<b>2. LES FACTEURS PRONOSTIQUES.....</b>		<b>115</b>
2.1.	LES FACTEURS PRONOSTIQUES MIS EN EVIDENCE DANS NOTRE ETUDE.....	116
2.1.1.	Délai entre les premiers symptômes et le diagnostic.....	116
2.1.2.	CVF.....	116

2.1.3. Variation de poids.....	117
2.1.4. MMT.....	117
<b>2.2. LES AUTRES VARIABLES ETUDIEES.....</b>	<b>118</b>
2.2.1. Age.....	118
2.2.2. Sexe.....	118
2.2.3. Forme clinique de début.....	118
2.2.4. ALSFRS.....	119
2.2.5. Critères diagnostiques.....	120
2.2.6. Dyslipidémie.....	120
<b>3. LES SCORES PREDICTIFS.....</b>	<b>121</b>
<b>4. PERSPECTIVES.....</b>	<b>122</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>123</b>
<b>Bibliographie.....</b>	<b>124</b>
<b>Annexes.....</b>	<b>130</b>



# TABLE DES ILLUSTRATIONS

---

<b>Tableau 1</b> : Diagnostics différentiels de SLA.....	53
<b>Tableau 2</b> : SLA : formes frontières.....	54
<b>Tableau 3</b> : Symptômes et signes cliniques à rechercher lors de chaque évaluation respiratoire....	63
<b>Tableau 4</b> : Exploration fonctionnelle respiratoire et évaluation nocturne.....	65
<b>Tableau 5</b> : Symptômes attribuables à la SLA.....	80
<b>Figure 1</b> : Organigramme de la constitution de la population de l'étude.....	90
<b>Figure 2</b> : Courbe de survie.....	91
<b>Figure 3</b> : Répartition des patients inclus dans l'étude selon leur survie.....	92
<b>Tableau 6</b> : Mesures thérapeutiques au cours de l'évolution de la maladie dans la population globale et selon les groupes de survie.....	94
<b>Tableau 7</b> : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients dans la population générale et selon les 3 groupes de survie.....	98
<b>Tableau 8</b> : Description de l'évaluation clinique de la population globale et selon les groupes de survie.....	99
<b>Tableau 9</b> : Analyse univariée.....	103
<b>Tableau 10</b> : Analyse multivariée.....	106
<b>Figure 4</b> : Courbe ROC : score prédictif de déclin rapide.....	108
<b>Figure 5</b> : Qualités intrinsèques du score prédictif de déclin rapide.....	109
<b>Figure 6</b> : Courbe ROC : score prédictif de déclin lent.....	111
<b>Figure 7</b> : Qualités intrinsèques du score prédictif de déclin lent.....	112

# TABLE DES ABREVIATIONS

---

ALS : Amyotrophic Lateral Sclerosis	IQR : InterQuartile Range
ALSFRS : Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale	IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
ALSFRS-R : Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised	LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	MIF : Echelle d'Indépendance Fonctionnelle
APA : Allocation personnalisée d'autonomie	MMT : Manual Muscle Testing
ASP : Abdomen Sans Préparation	MRC : Medical Research Council
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation	NMC : Neurone Moteur Central
BMAA : Acide Aminé Beta-N-methylamino-L-alanine	NMM : Neuropathie Motrice Multifocale
BREF : Batterie Rapide d'Evaluation Frontale	NMP : Neurone Moteur Périphérique
CMB : Circonférence Musculaire Brachiale	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés	OR : Odds-Ratio
CPT : Capacité Pulmonaire Totale	PB : Périmètre Brachial
CRF : Capacité Résiduelle Fonctionnelle	PCT : Pli Cutané Tricipital
CV : Capacité vitale	PEM : Potentiels Evoqués Moteurs
CVF : Capacité Vitale Forcée	PEmax : Pression expiratoire maximale
DEP : Débit Expiratoire de Pointe	PImax : Pression inspiratoire maximale
DER : Dépense Energétique de Repos	PUM : Potentiels d'Unités Motrices
DFT : Démence Fronto-Temporale	ROC : Receiver Operating Characteristic
EFR : Explorations Fonctionnelles Respiratoires	ROT : Reflexes Ostéo-Tendineux
ENMG : Electro-Neuro-MyoGramme	SAOS : Syndrome d'Apnées Obstructives du Sommeil
EVA : Echelle Visuelle Analogique	SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique
GDS : Gaz Du Sang	SLP : Sclérose Latérale Primitive
IC : Intervalle de Confiance	SOD1 : SuperOxyde Dismutase de type 1
IMC : Indice de Masse Corporelle	TDP-43 : TAR DNA binding protein 43
	VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor
	VNI : Ventilation Non Invasive
	VPP : Valeur Prédictive Positive
	VPN : Valeur Prédictive Négative

# INTRODUCTION

---

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) ou maladie de Charcot (du nom du médecin qui a décrit cette maladie en 1874) est une maladie neuro-dégénérative caractérisée par l'association d'une atteinte du neurone moteur périphérique (NMP) et du neurone moteur central (NMC). Liée à cette dégénérescence progressive des deux neurones de la voie motrice volontaire, la SLA associe dans un ordre variable, mais avec une aggravation constante, une paralysie des membres et des muscles labio-glosso-pharyngo-laryngés. L'évolution naturelle aboutit au décès, avec une médiane de survie d'environ 30 mois.

Cependant, ils existent d'importantes différences évolutives. Environ 10 % des patients ont une survie inférieure à un an, tandis qu'environ 10 % vivent au-delà de 5 ans. La durée d'évolution semble liée à certains facteurs comme : la forme clinique, l'âge de début de la maladie, le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic. Cependant les facteurs pronostics restent incertains.

Nous avons étudié les profils évolutifs différentiels d'une cohorte de 151 patients atteints de SLA, suivi dans le centre expert SLA du CHU de Limoges, dont le diagnostic de la maladie était réalisé entre le 1<sup>er</sup> janvier 1997 et le 31 décembre 2003. L'ensemble des sujets de notre étude a été réparti en trois groupes selon leur survie (groupe 1, survie inférieure à 18 mois, groupe 2 survie comprise entre 18 et 60 mois, groupe 3 survie supérieure à 60 mois). Dans un premier temps, nous avons réalisé une description de la population de notre étude de façon globale puis en fonction des différents profils évolutifs. Puis, nous avons déterminé par une analyse univariée puis multivariée les facteurs pronostics. Enfin, nous avons tenté d'établir un score prédictif de survie dans le but de créer des groupes de malades homogènes pour les essais thérapeutiques et d'aider le neurologue à évaluer le pronostic individuel de chaque patient.

Après avoir repris, dans un premier temps, les notions fondamentales sur la SLA, nous détaillerons les objectifs, les méthodes et l'ensemble des résultats de notre étude. Enfin, nous discuterons de l'apport de ce travail dans la connaissance des facteurs pronostics de la SLA et de l'intérêt de la validation d'un score prédictif de survie.

# **PREMIERE PARTIE**

## **SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE :**

### **ETAT DES CONNAISSANCES EN 2010**

---

# 1. EPIDEMIOLOGIE :

## 1.1. INCIDENCE :

L'incidence de la SLA est évaluée selon les études entre 0,4 et 2,6 pour 100 000 habitants par an (1). La variabilité de l'incidence selon les études a tendance à diminuer dans les récentes études prospectives depuis la création des registres SLA en 2002. Ainsi l'incidence de la SLA est plutôt évaluée entre 1,4 à 2,3 pour 100 000 habitants et par an (2).

L'incidence de la SLA augmente à partir de l'âge de 40 ans. Dans la majorité des études de population, il existe un pic d'incidence dans la tranche d'âge 65-75 ans à la fois pour les hommes et pour les femmes. Au-delà de 75 ans, on observe un déclin rapide de l'incidence probablement lié à un sous-diagnostic de la SLA chez des sujets âgés présentant des comorbidités, un accès plus difficile à une expertise neurologique, ou à l'existence de formes d'évolution plus rapide conduisant au décès avant que le diagnostic ne soit retenu.

Contrairement aux résultats obtenus à partir des certificats de décès qui montraient une augmentation de l'incidence de la SLA (3, 4), les études prospectives plus récentes démontrent que les taux d'incidence sont stables sur une période de 10 ans (5).

Il existe trois foyers endémiques de très forte incidence de la SLA dans le pacifique Ouest. Il s'agit de l'île de Guam, de la péninsule Kii au Japon et des régions ouest de la Nouvelle-Guinée. Une incidence annuelle de 147 nouveaux cas pour 100 000 habitants était rapportée en Nouvelle-Guinée et de 55 cas pour 100 000 habitants dans l'île de Guam. Il s'agit d'une forme particulière où la SLA est associée à une maladie de Parkinson et/ou une démence, appelé complexe SLA/Parkinson/démence. Bien que de nombreuses études aient été réalisées depuis la deuxième guerre mondiale, la cause est inconnue. Plusieurs hypothèses ont été proposées sans qu'aucune n'ait été confirmée. Ainsi, une origine toxique a été proposée, en particulier due à l'ingestion de Cycade, dont un des composants, l'acide aminé beta-N-méthylamino-L-alanine (BMAA) serait toxique pour le système nerveux entraînant la mort neuronale. L'hypothèse d'une production de BMAA par des cyanobactéries est évoquée.

En dehors de ces foyers de haute incidence, la répartition géographique de la SLA est à peu près égale dans le monde. Cependant l'incidence de la SLA serait plus faible parmi les ethnies africaines, asiatiques et hispaniques comparativement à l'incidence chez les caucasiens (6). Mais il est difficile de tirer des conclusions compte-tenu de l'hétérogénéité méthodologique

utilisée entre les études. Ainsi les faibles taux d'incidence peuvent être le reflet d'un accès aux soins moins fréquent dans ces populations. De plus, une récente étude prospective réalisée en Uruguay a rapporté un taux d'incidence similaire à celui des études européennes ou nord-américaines (7).

## 1.2. SEX-RATIO :

Alors que plusieurs études réalisées avant 1990 retrouvaient un ratio homme-femme de l'ordre de 2/1, celui-ci est proche de 1,5/1 voire de 1/1 dans de récentes études prospectives de population (2). Deux hypothèses pourraient expliquer cette différence de ratio :

- Une hypothèse méthodologique : biais de sélection pour les études les plus anciennes car les données proviennent essentiellement de centre experts.
- Une hypothèse socioéconomique : l'accès au diagnostic est peut-être plus fréquent qu'auparavant pour les femmes et elles peuvent être plus exposées à des facteurs de risque professionnels ou environnementaux.

Dans tous les cas il existe une légère prépondérance de la SLA chez les hommes sans explication retrouvée à l'heure actuelle.

## 1.3. LES FACTEURS DE RISQUE EXOGENES :

La très grande majorité des cas de SLA sont sporadiques (90 %). Aucune association entre un facteur de risque environnemental et la SLA n'a pu être démontrée de manière convaincante et reproductible.

### 1.3.1. Les facteurs de risque environnementaux :

#### 1.3.1.1. Exposition aux métaux lourds :

Parmi les métaux lourds incriminés, le plomb, dont l'effet toxique sur les neurones moteurs a été bien documenté, a suscité de nombreuses études. En dehors de deux études, la plupart des travaux semblent indiquer un lien entre l'exposition chronique au plomb et l'apparition d'une SLA (2). De plus ce risque serait dose-dépendant et proportionnel à la durée d'exposition (8). Les risques liés à l'exposition à d'autres métaux lourds (mercure, sélénium, aluminium, cuivre, cadmium) demeurent moins étudiés et les résultats sont discordants.

#### 1.3.1.2. Exposition aux pesticides et herbicides :

L'exposition aux pesticides et herbicides a également été étudiée car une augmentation du risque de SLA chez les travailleurs agricoles était observée. Dans cette population, du fait de

l'intrication d'une activité physique intense et d'une exposition à des toxiques, la plupart des études ont analysé séparément ces deux facteurs. Gil et al, dans une revue de la littérature en 2007(9), constate que les résultats sont globalement discordants voire contradictoires. Ainsi, une association statistiquement significative entre une exposition aux pesticides et la survenue de SLA a été mise en évidence dans quatre études, tandis que quatre autres études ne retrouvent pas d'association.

#### 1.3.1.3. Exposition aux solvants :

Gil et al(9), ont revu 12 études analysant la possible association entre une exposition aux solvants à usage domestique ou industriel et le risque de SLA. Là encore, les résultats sont discordants puisque 5 études ont mis en évidence une association positive et 7 ne retrouvent pas de lien entre solvants et SLA.

#### 1.3.2. Les facteurs traumatiques :

Il existe une littérature abondante sur le rôle des antécédents de traumatismes corporels qu'ils soient ou non associés à des fractures. Encore une fois, les résultats sont discordants. Les différentes revues de la littérature ne semblent pas retenir les antécédents de traumatismes et d'interventions chirurgicales comme un facteur de risque de SLA (9-11).

#### 1.3.3. Exposition électrique professionnelle, électrocution :

L'association entre exposition électrique professionnelle et SLA a fait l'objet de plusieurs études. Encore une fois les résultats divergent. Tandis que quatre études rapportent une association positive, 3 études cas-témoins n'ont pas retrouvé d'association significative (2). Par ailleurs, plusieurs observations ont suggéré une association entre SLA et antécédent d'électrocution, ce qui a été confirmé dans 5 études cas-témoins mais infirmé par quatre autres études (9).

#### 1.3.4. Mode de vie et risque de SLA

##### 1.3.4.1. Activité physique :

Il a été suggéré que des niveaux élevés d'activité physique contribueraient à l'apparition de la SLA en soumettant au stress oxydant des motoneurons déjà vulnérables. Bien que plusieurs études épidémiologiques fassent état d'une association entre activité physique intense et risque de SLA, des études plus récentes n'ont pas permis de confirmer ces résultats. En effet, dans une revue de la littérature, Gil et al (9) ont colligé les résultats de 24 études publiées entre 1966 et 2003 en classant les études par leur niveau de preuve. La seule étude de niveau

Il ne montrait pas d'association entre SLA et activité physique (12) ; il en est de même pour les études cas-témoins récentes.

#### 1.3.4.2. Activité agricole (9) :

Les études sont également contradictoires concernant l'association entre le fait d'avoir travaillé dans l'agriculture et la survenue d'une SLA. Plusieurs facteurs de risque potentiels peuvent être rattachés au travail agricole : l'exposition anormale aux pesticides, l'existence d'une activité physique intense, voire l'exposition à des traumatismes.

#### 1.3.4.3. Footballeurs professionnels :

De récentes publications ont montré que le risque de développer la maladie était significativement supérieur chez les footballeurs professionnels. Une étude descriptive italienne réalisée chez 24 000 footballeurs professionnels a retrouvé une incidence de 3,8 cas pour 100 000 par an (13). De même, Chio et al, en 2005 (14), dans une cohorte de 7325 footballeurs professionnels italiens, ont rapporté une incidence de 3,64 cas pour 100 000 et par an, soit un risque six fois plus élevé pour la tranche d'âge considéré. Enfin, dans une analyse rétrospective réalisée au sein de la ligue nationale de football aux USA, la prévalence de la SLA a été estimée à 206 pour 100 000, soit 40 fois supérieure à la prévalence observée dans la population générale des Etats-Unis (5 p. 100 000) (15). Certains facteurs déclenchants sont suspectés : l'activité physique intense, les traumatismes crâniens répétés, l'exposition à des substances illégales (dopage) ou à des agents toxiques environnementaux (pesticides ou fertilisants) (14).

#### 1.3.4.4. Activités militaires :

Trois études, contestables méthodologiquement, ont montré qu'il existait une augmentation de l'incidence de la SLA parmi les vétérans de la guerre du Golfe. Plus récemment, en 2008, Horner et al (16) ont analysé les données concernant 2,5 millions de militaires en activité en 1991 : 124 sujets ont développé une SLA dont 84 étaient dans la région du golfe Persique durant la guerre. Ainsi, l'étude du ratio standardisé d'incidence a montré que parmi le personnel déployé dans le Golfe, il existait un pic d'incidence en 1996 avec une diminution du risque dans les années suivantes alors que le risque restait constant pour le personnel non déployé dans le golfe. Parmi les facteurs de risque potentiels, l'exposition à des organophosphorés ou à des agents chimiques et des vaccinations multiples a été évoquée. Le risque lié à une activité militaire en dehors du contexte de la guerre du Golfe a été étudié par



Weisskopf et al en 2005 (17). Ils ont montré que la mortalité par SLA était plus importante dans le groupe des hommes ayant fait leur service militaire par comparaison avec ceux qui ne l'ont pas fait. Le risque relatif ajusté sur l'âge et la consommation de tabac était de 1,58 (IC : 1,14-2,19).

#### 1.3.4.5. Tabagisme (9) :

Plusieurs études cas-témoins ont été réalisées depuis une dizaine d'années sans que l'on puisse en tirer une conclusion claire. Dans certaines études, le fait de n'avoir jamais fumé apparaît être un facteur de risque de développer une SLA, faisant du tabac un facteur protecteur. Dans d'autres études, au contraire, le risque de développer une SLA augmenterait avec l'intoxication tabagique avec un effet-dose (corrélé au nombre de cigarettes et à la durée de l'intoxication). Enfin, d'autres études n'ont pas retrouvé d'association.

#### 1.3.4.6. Habitudes alimentaires :

L'impact des habitudes alimentaires sur la pathogénie de la SLA a été suspecté et des travaux récents ont analysé le rôle d'une alimentation riche en graisses, en fibres, en glutamate, en vitamines (C et E notamment), en calcium, en acides gras polyinsaturés. Tous ces composants de l'alimentation pourraient agir sur plusieurs voies physiopathologiques de la SLA telles que l'excito-toxicité et le stress oxydant.

- Régime riche en graisses :

Une étude a rapporté une augmentation du risque de SLA pour un régime riche en graisses (18) tandis qu'une autre étude n'a démontré aucune association significative en analyse multivariée (19).

- Régime riche en fibres :

La consommation de fibres a également été évaluée dans l'étude de Nelson et al (18), une consommation supérieure à 18g/jour diminuerait significativement le risque de SLA comparativement à moins de 10g/jour. Ce qui ferait du régime riche en fibres un facteur protecteur vis-à-vis de la SLA

- Le glutamate :

Le glutamate, neurotransmetteur excitateur, est fortement impliqué dans l'hypothèse physiopathologique de l'excito-toxicité de la SLA. Ainsi la consommation de glutamate a été

étudiée, elle multiplierait par 3,2 le risque de SLA (18). Mais ce n'est pas confirmé par (20) Veldink et al en 2007.

- Les vitamines et autres :

Les vitamines antioxydantes, ne modifieraient pas le risque de développer une SLA (18). Mais une étude (21) a montré un rôle protecteur de la consommation de la vitamine E. Ce qui est confirmé par Veldink et al (20). Il rapporte même un effet synergique de la vitamine E en association avec la consommation d'acides gras polyinsaturés. En revanche l'utilisation de vitamine A ou C n'aurait aucun effet (20, 21). La consommation de calcium ne modifierait pas le risque de SLA (20, 22). Enfin la consommation de magnésium pourrait avoir un faible effet protecteur (22).

#### 1.4.FACTEURS PRONOSTIQUES :

La recherche de facteurs pronostiques associés à la SLA a fait l'objet de nombreuses études. L'objectif est double. D'abord, il s'agit, pour chaque neurologue, d'évaluer le pronostic individuel de chaque patient de façon à accompagner au mieux le malade et son entourage. Ensuite, en connaissant mieux le pronostic des malades, cela permet de mieux homogénéiser les groupes de patients dans les essais thérapeutiques.

##### 1.4.1. Age de début de la maladie :

L'âge de début de la maladie est un facteur prédictif constamment retrouvé dans les études (23-28). Gil et al rapportent ainsi en 2007 un risque de décès 2,4 fois supérieur chez les sujets de plus de 55 ans (29). L'âge jeune au moment du diagnostic est un facteur prédictif indépendant de survie plus longue (30). Plusieurs facteurs pourraient expliquer une progression plus lente de la maladie chez les sujets plus jeunes :

- Un phénotype différent. Il y aurait moins de formes à début bulbaire chez les sujets jeunes (31).
- Absence de comorbidités
- Prise en charge thérapeutique différente, moins intensive chez les sujets plus âgés (25)

Cependant, un âge avancé n'exclut pas une survie plus longue (26)

##### 1.4.2. Formes bulbaires :

La plupart des auteurs constatent que la présence de signes bulbaires dès le début de la maladie est un facteur de mauvais pronostic (24, 25, 27, 28, 30, 32-34). Dans l'étude de

Czapinski et al (27), la survie des patients ayant initialement une atteinte des membres était significativement supérieure à celle des patients présentant initialement des signes bulbaires (respectivement 3,74 ans et 2,80 ans,  $p < 0,001$ ). Cependant en analyse multivariée, le site de début des symptômes n'est pas retrouvé comme facteur pronostic significatif. Des hypothèses concernant la survie plus courte des patients à début bulbaire ont été évoquées : l'atteinte précoce des muscles respiratoires, le taux plus élevé de complications respiratoires, la malnutrition, la déshydratation (35).

#### 1.4.3. Délai entre les premiers symptômes et le diagnostic :

Un délai court entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic est un facteur de mauvais pronostic démontré par de nombreux auteurs et notamment plus récemment par del Aguila et al, Czaplinski et al en 2006 et par Zoccollella et al en 2008 (25, 27, 30). Ce serait le reflet d'une évolution de la maladie plus agressive. Ainsi dans l'étude de Czaplinski et al, la survie des patients dont le délai est supérieur à 12 mois est significativement supérieure à celle des patients ayant un délai diagnostique inférieur à 12 mois (respectivement 4,04 et 2,61 ans ;  $p < 0,001$ ) (27). Ce résultat est similaire pour Zoccollella et al en 2008, mais pour un délai diagnostique choisi de 9 mois (30). Cependant, une étude réalisée sur la même cohorte de patients et dont le but était de déterminer les facteurs prédictifs d'une survie longue (dix ans), a montré que le délai diagnostique ne permettait pas de déterminer la survie à quatre ans.

#### 1.4.4. Sexe :

Dans la plupart des études, il n'y a pas de relation mise en évidence entre le sexe et le pronostic (23, 33, 35-40). Seules quelques études ont retrouvé que le sexe masculin est un facteur pronostic favorable (25, 41, 42).

#### 1.4.5. Stade de la maladie au moment du diagnostic (critères d'El Escorial) :

Récemment, plusieurs études de population ont évalué le rôle pronostique du stade de la maladie au moment du diagnostic, défini selon les critères d'El Escorial (*Annexe 1*). Les résultats sont discordants. Chio et al en 2002 retrouvent une médiane de survie significativement plus courte (23 mois) pour un stade certain contre respectivement 34, 35 et 58 mois pour les stades probable, possible et suspecté (24). Millul et al en 2005, confirme en analyse multivariée qu'un stade certain est un facteur de mauvais pronostic (28). En revanche, Traynor et al en 2000 et Zoccollella en 2008 ne retrouve pas de différence significative entre la survie et le stade défini par les critères El Escorial (43, 44).

#### 1.4.6. Score fonctionnel ALSFRS-R :

Le score fonctionnel ALSFRS-R (amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale-revised) est un outil sensible et largement utilisé permettant d'évaluer l'état fonctionnel du patient est la progression de la maladie (*cf. chapitre 7.1*). Trois études récentes ont montré qu'un score ALSFRS-R élevé au moment du diagnostic était corrélé à une survie plus longue (38, 45, 46). Dans l'étude de Kollwe, il a été analysé le rapport entre le score ALSFRS-R au diagnostic et celui moins de 100 jours plus tard (46). Ce rapport, plus fiable que le rapport défini en fonction de la date des premiers symptômes, est également corrélé à la survie.

#### 1.4.7. Impact de l'état nutritionnel :

L'impact de l'état nutritionnel sur la survie a été démontré (47, 48). Par une analyse de survie portant sur 55 patients SLA, Desport et al. (1999) ont rapporté une augmentation du risque relatif de décès (RR = 7,7 ; IC : 3,0-20,2) chez les patients ayant un indice de masse corporelle inférieur ou égal à 18,5 kg/m<sup>2</sup> (47). De plus, un hypermétabolisme a été rapporté chez 10 à 60 p.100 des patients SLA (49-51) et la dépense énergétique de repos est un facteur pronostique de survie (51).

#### 1.4.8. Dyslipidémie :

Des études sur des modèles de souris SOD1-SLA ont montré qu'un régime riche en lipides améliorerait leur survie. L'étude de Dupuis et al en 2008, a comparé les taux de cholestérol total, cholestérol HDL, cholestérol LDL et le rapport LDL/HDL des patients SLA (52). D'abord, ils ont mis en évidence que l'hypercholestérolémie est plus fréquente chez les patients SLA que dans le groupe contrôle (patients suivis pour une maladie de Parkinson) et qu'il s'agit d'un facteur pronostique de survie. En effet, la médiane de survie chez les patients SLA ayant un rapport LDL/HDL élevé est significativement plus longue (49,2 ± 4,2 mois) que la médiane de survie des patients SLA ayant un rapport bas (36,7 ± 2,7 mois).

#### 1.4.9. Etat fonctionnel respiratoire initial :

L'état fonctionnel respiratoire initial évalué par la mesure de la capacité vitale (CV) est également un facteur pronostique important mis en évidence par de nombreux auteurs (24, 33, 35, 39, 46, 53-56). Récemment trois études réalisées sur des données de patients suivis dans

des centres spécialisés ont confirmé ces résultats. Kollwe et al (46) ont rapporté une augmentation significative du risque de décès chez les patients présentant une CV initiale inférieure à 80% (1,99 ; 95% IC 1,4-2,9). Des résultats similaires ont été retrouvés par Gil et al (29) avec un risque relatif à 2,3 (95% IC 1,5-3,5). Enfin, Czaplinski et al (36) ont montré également que la CV initiale était un facteur pronostique de survie (médiane de survie de 4,08 et 2,91 ans pour un CV initiale respectivement supérieure et inférieure à 75%,  $p < 0,001$ )

## 1.5.SURVIE :

### 1.5.1. Médiane de survie :

La médiane de survie sans trachéotomie varie selon les études de 23 à 36 mois par rapport au début des symptômes et de 12 à 23 mois par rapport au diagnostic (24, 25, 37, 57-59). En 2007, Gil et al retrouvent un allongement modéré de la médiane de survie à 30 mois par rapport au diagnostic sur une cohorte de patients suivis dans un centre expert (29). Cette survie augmentée peut être en rapport avec un biais de sélection dans les centres de référence et/ou à l'impact de la prise en charge multidisciplinaire.

### 1.5.2. Rôle des traitements médicaux (cf. chapitre 8.2.1.1.) :

Le riluzole est la seule molécule dont l'efficacité sur l'évolution de la maladie a été prouvée. Ainsi en 2007, une méta-analyse publiée dans la revue Cochrane (60) est réalisée pour étudier l'efficacité du riluzole. L'étude confirme que la dose de 100 mg de riluzole par jour prolonge la médiane de survie de deux ou trois mois chez les patients atteints de SLA. En revanche, à ce jour, aucun autre traitement à visée étiologique n'améliore la survie. Les traitements à visée symptomatique n'améliorent pas la survie mais ont un bénéfice sur la qualité de vie.

### 1.5.3. Impact de la gastrostomie :

Plusieurs études évaluant l'impact de la gastrostomie ont été réalisées. Il s'agit d'études rétrospectives (50, 61) et prospectives (62-65). Les résultats montrent que la gastrostomie n'altère pas la survie voire même l'améliore (63), mais ces études comportent des biais. Des études contrôlées seraient nécessaires pour confirmer les résultats.

#### 1.5.4. Impact de la ventilation non invasive :

Plusieurs études rétrospectives ont étudié l'impact de la VNI sur la survie, en comparant les patients tolérants et les patients intolérants à la VNI. Ainsi, comme dans l'étude de Pinto (1995), le risque de décès apparaît supérieur chez les patients intolérants à la VNI (66). Plus récemment, en 2007, Lechtzin montre que la médiane de survie est significativement supérieure chez les patients ventilés précocement ( $CV \geq 65\%$  de la valeur théorique) par rapport à celle des sujets ventilés plus tardivement ( $CV < 65\%$  de la valeur théorique) (67). Parallèlement, il a été montré que la VNI n'altère pas la qualité de vie (68-70).

#### 1.5.5. Impact des centres experts :

Depuis une quinzaine d'années, la prise en charge s'organise autour de centres experts permettant une prise en charge multidisciplinaire. Traynor en 2003, montre une amélioration de la survie chez les patients suivis en centre SLA, mais il existe des biais (58). Ainsi les patients suivis dans un centre SLA étaient en moyenne plus jeune et le suivi était toutes les 4 à 6 semaines contre 6 mois pour les patients suivis en neurologie générale. En 2006, Chio constate également un meilleur pronostic pour les patients suivis en centre expert (71). Une diminution du nombre et de la durée des hospitalisations est également retrouvée. Au contraire, dans l'étude de Zoccollela en 2007, la prise en charge en centre expert n'a pas d'effet sur la survie (72).

#### 1.6. CAUSES DE DECES :

Les données de la littérature concernant les causes de décès dans la SLA sont limitées. Récemment, Gil et al (2008), ont publié les résultats d'une étude prospective réalisée en France sur 302 patients suivis dans 16 centres experts et décédés entre 2006 et 2007 (73). La cause de décès la plus fréquente était d'origine respiratoire (77%) en rapport avec une insuffisance terminale (58%), une broncho-pneumopathie (14%), une asphyxie par corps étranger (3%) ou une embolie pulmonaire (2%). La cause de décès était cardiaque dans 3,4%, par suicide dans 1,3% et brutale sans étiologie connue dans 0,7% des cas.

## **2. ETIOPATHOGENIE :**

### **2.1.FORME COMMUNE**

#### **2.1.1. Formes sporadiques :**

Dans la très grande majorité des cas, la sclérose latérale amyotrophique est une affection sporadique dont la cause reste inconnue. Plusieurs hypothèses ont été formulées sans qu'aucune n'aient été à ce jour formellement démontrées.

#### **2.1.2. Formes familiales (74) :**

La SLA est familiale dans 10 % des cas. Le diagnostic de forme familiale de SLA est porté dès que deux membres d'une même famille sont atteints. L'hérédité est le plus souvent autosomique dominante. Environ 20 % des ces formes familiales de SLA sont liées à des mutations sur le chromosome 21 du gène de la Cu-Zn superoxyde dismutase de type 1 (SOD1), identifié en 1993. Environ 130 mutations du gène SOD1 ont été rapportées dont les phénotypes et la pénétrance diffèrent. La découverte de ce gène impliqué a permis le développement et l'étude de modèles animaux transgéniques dont la présentation clinique et anatomopathologique est proche de la SLA humaine. En dehors du gène de la SOD1, huit loci et six gènes ont été identifiés dans des formes familiales à transmission autosomique dominante, récessive ou liée à l'X. Sur le plan clinique, les SLA familiales ont un phénotype proche des formes sporadiques mais le début est habituellement plus précoce, l'atteinte initiale aux membres inférieurs est la règle et l'évolution est le plus souvent bimodale (soit courte, avec une survie inférieure à deux ans, soit longue, avec une survie supérieure à 5 ans).

### **2.2.ANATOMO-PATHOLOGIE :**

La sclérose latérale amyotrophique se traduit cliniquement par l'association d'une dégénérescence des neurones moteurs centraux et des motoneurones périphériques qui sont remplacés par de la gliose. Il est constaté en microscopie :

- une réduction du nombre et de la taille des motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière et des noyaux moteurs du bulbe. Ainsi la moelle épinière devient atrophique, les racines ventrales sont fines et il existe une perte importante des nerfs moteurs en fibres myélinisées.

- La pâleur de la myéline de la voie cortico-spinale est en rapport avec une modification des cellules pyramidales du cortex moteur, les cellules de Betz, qui sont atrophiées et qui tendent à disparaître.

Ces anomalies sont associées à une gliose astrocytaire et à une microgliose.

Il a été également retrouvé particulièrement dans la SLA avec démence fronto-temporale qu'il existait une perte en neurones corticaux frontaux et temporaux.

Alors que l'atteinte sensitive n'est pas évidente cliniquement, la densité des fibres sensibles démyélinisées est réduite d'environ 30 p. 100 dans les nerfs périphériques.

Une autre caractéristique de la SLA est la présence au sein des cellules nerveuses d'inclusions :

- les corps de Bumina, sous forme de dépôts éosinophiles dans les motoneurones, uniquement retrouvés dans le SLA.
- les inclusions à l'ubiquitine qui s'observent dans la SLA mais aussi d'autres maladies neurodégénératives notamment la démence fronto-temporale (avec ubiquitine positive et tau négatif). Dans les SLA familiales ou sporadiques avec démence fronto-temporale, des inclusions d'ubiquitine ont été retrouvées au niveau des neurones corticaux des lobes frontaux et temporaux.

La TAR DNA binding protein 43 (TDP-43) a été identifiée comme un composant majeur des inclusions à ubiquitine dans plusieurs pathologies neuro-dégénératives en dehors de la SLA familiale SOD1 :

- La SLA sporadique
- La démence fronto-temporale (DFT) avec inclusions ubiquitine +, tau –
- La SLA avec démence fronto-temporale
- La SLA familiale non SOD1

Cette protéine aurait un rôle important dans la pathogénie de ces maladies.



## 2.3. PHYSIOPATHOLOGIE :

Les causes de la SLA sont inconnues à l'exception des formes familiales porteuses d'une mutation connue. Les causes environnementales restent souvent suggérées mais jamais démontrées. La physiopathologie de la SLA repose aujourd'hui sur des hypothèses issues de l'étude des modèles animaux de souris mutées (mutation SOD1). En effet, la découverte en 1993 d'une mutation du gène codant pour la SOD1 a permis de faire des progrès importants dans la connaissance des mécanismes physiopathologiques de la maladie. La physiopathologie de la SOD1-SLA apparaît comme multifactorielle. Il est d'ailleurs probable que plusieurs mécanismes puissent agir en commun ou successivement.

### 2.3.1. La toxicité médiée par SOD1 :

La SOD1 est une metalloenzyme qui catalyse la conversion de radicaux superoxydes toxiques en oxygène ( $O_2$ ) et en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ). La découverte que des mutations du gène codant pour SOD1 étaient associées à des familles de SLA a suggéré que la toxicité du radical libre pouvait jouer un rôle dans le processus de mort neuronale et d'apoptose. De plus, des mutations ont été retrouvées chez 0,7 à 4 p. 100 des patients ayant une SLA dite sporadique.

Les mutations SOD1 seraient responsables de la maladie par un gain de fonction toxique. En effet, la SOD1 a une activité à la fois pro et antioxydante et pourrait conduire à un stress oxydatif en augmentant la voie prooxydante. Pour supporter cette hypothèse, il a été mis en évidence que des souris mutées produisaient une surproduction de radicaux libres.

De plus, les souris mutées induisent des agrégats de protéines qui sont potentiellement toxiques pour les neurones moteurs. Cependant l'accumulation chez les souris mutées d'agrégats réticulés de disulfide peut être une manifestation secondaire au stade final de la maladie plutôt qu'un évènement précoce responsable de la pathogénie de la SLA. Cette hypothèse est confortée par une étude sur la souris mutée SOD1, pour laquelle il a été mis en évidence des anomalies qui ont lieu avant l'augmentation du taux d'agrégation. Néanmoins, des taux très faibles d'agrégats peuvent suffire pour induire une toxicité. Une autre possibilité est que d'autres formes de mutants SOD1 puissent être pathologiques à des stades plus précoces de la maladie. L'étape initiale dans l'assemblage de la protéine SOD est la formation d'une protéine apo-SOD1 qui est classiquement associée à une instabilité importante. Les

résultats des études suggèrent que les formes instables de SOD1 contribuent à la toxicité et à la progression de la maladie mais non directement au mécanisme initial.

L'expression de la mutation SOD1 dans les cellules autres que les neurones peut aussi être impliquée dans la pathogénie de la SLA. Ainsi, des observations ont mis en évidence que la mutation SOD1 serait à l'origine d'un stress oxydatif au niveau des muscles squelettiques qui influencerait directement la survie des neurones moteurs.

### 2.3.2. L'activation microgliale :

Les cellules microgliales sont des cellules immunomodulatrices du SNC. Leur présence a été observée dans les tissus des patients atteints de SLA faisant suspecter un rôle potentiel dans la physiopathologie de la SLA. Une fois activée, la microglie active la synthèse d'acide nitrique, des radicaux oxygène, du glutamate, qui joueraient un rôle dans la cascade d'évènements conduisant à la mort des motoneurones. De plus, chez les souris mutées SOD1, il a été constaté une activation de la microglie responsable d'une accélération de la dégénérescence des motoneurones.

### 2.3.3. L'excito-toxicité :

L'hypothèse de l'excito-toxicité a été évoquée du fait que, dans la SLA, des taux excessifs de glutamate (neurotransmetteur exciteur) puissent initier une cascade d'évènements allant jusqu'à la mort des motoneurones. L'activation excessive des récepteurs au glutamate entraîne une entrée plus importante de calcium dans les cellules. Ainsi il se produit une activation en cascade causant la mort cellulaire suite notamment à la peroxydation lipidique, des dommages des acides nucléiques et une perturbation des mitochondries.

Le rôle de l'excito-toxicité dans la SLA reste incertain. Cette hypothèse est confortée par la mise en évidence d'un taux élevé de glutamate dans le liquide céphalo-rachidien des patients atteints de SLA sporadique. De plus, un défaut de transport du glutamate a été mis en évidence chez 80 % des patients atteints de SLA sporadiques et chez les modèles de souris mutées SOD1, ce qui pourrait contribuer à un taux de glutamate extracellulaire excessif. Ces anomalies impliquent des transporteurs transmembranaires du glutamate situés au niveau des neurones et des cellules gliales qui sont normalement responsables d'une inactivation rapide du glutamate après sa sortie.

Le dysfonctionnement des récepteurs au glutamate est un autre mécanisme potentiel de l'excitotoxicité. Un nombre de récepteurs postsynaptiques au glutamate peut être associé dans le processus, incluant d'autres récepteurs (le récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartic acid), le récepteur AMPA (alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionic acid), le récepteur kainate et le récepteur couplé à la protéine G). Par exemple, une anomalie de l'ARN messager qui code pour une sous unité des récepteurs AMPA au glutamate a été retrouvé dans les motoneurones de la moelle de patients atteints de SLA. Cela engendrerait une augmentation de la perméabilité au calcium responsable de la mort neuronale.

La déficience de l'activité glutamate déshydrogénase peut aussi conduire à l'excitotoxicité.

Peut-être que l'un des meilleurs éléments de preuve suggérant que l'excitotoxicité du glutamate peut avoir un rôle dans la progression de la maladie est la mise en évidence d'une amélioration (certes modeste) de la survie des patients SLA avec l'utilisation du riluzole (traitement antiglutamatergique).

#### 2.3.4. Les anomalies du cytosquelette :

Les inclusions intracellulaires de neurofilaments mis en évidence dans des motoneurones pathologiques pourraient être impliquées dans la pathogénie de la SLA. Les neurofilaments sont des filaments présents à un taux élevé dans les neurones moteurs. Ils sont formés par des sous-unités légère, moyenne et lourde. Normalement ils fonctionnent comme des éléments structurels et ils ont un rôle majeur dans le maintien de la forme cellulaire, le calibre et le transport axonal.

Des anomalies des neurofilaments peuvent perturber le transport axonal. Des mutations du gène codant pour la sous-unité lourde des neurofilaments ont été mis en évidence chez des patients présentant une SLA qu'elle soit sporadique ou familiale. De plus une réduction du taux d'ARN messager de la sous-unité légère a été retrouvée chez les patients présentant une SLA avec atteinte des motoneurones spinaux. Une surexpression ou une délétion des sous-unités de neurofilaments chez les souris mutées sont responsables de la dégénérescence des motoneurones et d'un gonflement des axones. Ces anomalies ont été retrouvées chez des patients SLA.

La périphérine, est associée aux neurofilaments dans les inclusions des neurones de patients atteints de SLA sporadique. Une surexpression de la périphérine chez les souris transgéniques est associée à une dégénérescence des axones moteurs. De plus une inflammation médiée par les cytokines peut augmenter le taux de périphérine suggérant un lien entre l'inflammation et la SLA à travers une interaction avec la périphérine. Cependant, les inclusions de neurofilaments mis en évidence dans la SLA sont-elles la cause ou la conséquence de la dégénérescence des motoneurones ? Les études ne permettent pas, à ce jour, de répondre à cette question.

L'inhibition du transport axonal peut être la cause de la dégénérescence des motoneurones. Un défaut du complexe dyneine-dynactine, une molécule ayant une action dans le transport des microtubules le long des axones, serait en relation avec la dégénérescence des neurones moteurs chez la souris. De plus une mutation du gène codant pour la dynactine a été mise en évidence chez une famille ayant une atteinte progressive du motoneurone périphérique.

#### 2.3.5. Le dysfonctionnement mitochondrial :

Le dysfonctionnement des mitochondries se produirait dès le début chez les souris mutées SOD1, précédant les autres anomalies. Il y aurait un recrutement sélectif des mitochondries localisées au niveau de la moelle épinière. Chez l'humain, des études ont démontrées que les anomalies des mitochondries pourraient être secondaires au stress oxydatif mais également favorisantes à ce stress.

#### 2.3.6. Les infections virales :

Les causes virales, notamment les poliovirus, enterovirus, rétrovirus, ont souvent été évoquées comme agent causal de la SLA. Cependant, des études bien menées n'ont jamais permis d'établir un lien de causalité entre une infection virale et le développement d'une SLA.

#### 2.3.7. L'apoptose :

L'apoptose ou mort cellulaire programmée serait impliquée dans la mort motoneuronale. Plusieurs études de souris SOD1 mettent en évidence des anomalies comme l'activation des caspases et l'altération de l'expression de la protéine antiapoptotique Bcl2. Ainsi, l'apoptose

pourrait être en cause dans la dégénérescence motoneuronale, mais son importance dans la SLA est controversée.

#### 2.3.8. Les anomalies des facteurs de croissance :

Des facteurs de croissance comme BDNF (brain derived neurotrophic factor), CNTF (ciliary neurotrophic factor), IGF1 (insulin-like growth factor) ont été étudiés dans la SLA. L'utilisation des facteurs neurotrophiques a suscité beaucoup d'espoirs pour le traitement des maladies neurologiques et notamment la SLA. Cependant les résultats in vivo se sont avérés être décevants.

Plus récemment, il a été découvert que les patients qui ont un haplotype spécifique pour le VEGF (vascular endothelial growth factor) seraient plus susceptibles de développer une SLA. Ainsi ce facteur de croissance pourrait jouer un rôle dans cette maladie. En effet, il a été mis en évidence que le croisement entre une souris mutée SOD1 et une souris «VEGF knockout» conduit à un tableau clinique évoluant rapidement vers la mort avec une perte motoneuronale sévère. Le traitement de ce modèle animal avec du VEGF permet une amélioration significative. Ainsi, le VEGF pourrait être utilisé dans des essais thérapeutiques.

### **3. ASPECTS CLINIQUES :**

La sclérose latérale amyotrophique est une maladie neurodégénérative dont les formes classiques associent une atteinte du motoneurone périphérique (NMP) et du neurone moteur central (NMC). Son évolution est progressive et touche plusieurs territoires sauf les muscles oculomoteurs et les sphincters.

#### **3.2. LES SIGNES D'APPELS INITIAUX :**

Les premiers symptômes de la maladie peuvent être variés, il peut s'agir :

- D'un déficit moteur d'un ou plusieurs membres
- De troubles de la phonation et de la déglutition
- D'une amyotrophie
- De douleurs musculaires, de crampes
- De fasciculations
- De troubles ou de difficultés à la marche
- De raideurs
- D'entorses à répétition
- D'une perte de poids isolée

#### **3.3. LES SIGNES A L'EXAMEN CLINIQUE :**

La SLA est une maladie d'évolution progressive qui repose sur l'association :

- d'un syndrome neurogène périphérique, correspondant à une atteinte des neurones moteurs périphériques (NMP) localisée au niveau des membres (étage spinal) ou à l'étage bulbaire.
- D'un syndrome pyramidal lié à une atteinte des faisceaux cortico-bulbaires et cortico-spinaux.

##### **3.3.1. Le syndrome neurogène périphérique, signes d'atteinte du NMP :**

###### **3.3.1.1. Etage spinal :**

– faiblesse et déficit moteur ;

- amyotrophie : signe précoce, elle peut précéder le déficit moteur ;
- crampes ;
- fasciculations : elles existent au niveau des muscles amyotrophiés, mais aussi dans d'autres muscles apparemment sains ;
- hypotonie.

#### 3.3.1.2. Étage bulbaire :

- troubles de la déglutition, dysphonie et dysarthrie ;
- amyotrophie linguale avec fasciculations ;
- voile flasque et aréactif ;
- stase salivaire.

Les fasciculations et l'absence de troubles sensitifs objectifs sont caractéristiques de l'atteinte du SNP quel que soit le niveau lésionnel.

#### 3.3.2. Le syndrome pyramidal, les signes d'atteinte du NMC :

- réflexes ostéotendineux (ROT) conservés ou exagérés dans un territoire amyotrophié
- hypertonie spastique
- syndrome pseudo-bulbaire : rire et pleurer spasmodiques, trouble de la phonation, de

la déglutition, exagération du réflexe nauséux et massétérin, bâillement fréquent, clonus du menton, dissociation automatico-volontaire du voile du palais.

L'atteinte du NMC possède dans la SLA 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 est très souvent présent et exagéré.

- Crampes et fasciculations :

Les crampes précèdent souvent le déficit ou l'atrophie musculaire. La fréquence des crampes dans la SLA est très variable selon les séries. Les fasciculations sont un des signes précoces et caractéristiques de la maladie. Elles proviendraient d'une hyperactivité motoneuronale. Leur présence au niveau des muscles encore sains et surtout dans des territoires éloignés ou inhabituels, tels le thorax ou la langue, est très évocatrice de la maladie. Elles ont tendance à diminuer ou à disparaître lorsque progresse l'amyotrophie.

- Existence d'un syndrome pyramidal :

Il ajoute un élément très particulier à cette amyotrophie progressive. Ainsi l'hyperélectivité tendineuse ou même la simple conservation des réflexes dans les territoires cliniquement déficitaires et/ou amyotrophiques est caractéristique du diagnostic. Dans la forme commune de la maladie, le syndrome pyramidal est peu prononcé au début.

- L'atteinte bulbaire :

Elle est pratiquement constante au cours de la maladie. Elle est liée au pronostic. C'est en effet le plus souvent des conséquences de l'atteinte bulbaire que meurent les malades. Il s'agit d'une atteinte bulbaire directe due à la dégénérescence des noyaux bulbaires et d'une paralysie pseudo-bulbaire due au syndrome pyramidal. L'atteinte bulbaire est parfois présente dès le début des troubles atrophiques des membres supérieurs, ainsi la mise en évidence de fasciculations linguales apporte la quasi-certitude du diagnostic.

#### 3.5.1.2. Forme à début spinal, au membre inférieur :

Comme la forme à début brachial, l'atteinte au membre inférieur est le plus souvent unilatérale et distale au début, se traduisant par un pied tombant ou un steppage. L'atrophie de la loge antéro-externe avec conservation voire exagération des ROT rotuliens et achilléens, les fasciculations, le caractère progressif et l'absence de troubles sensitifs évoquent le diagnostic.

#### 3.5.1.3. Forme à début bulbaire :

Les signes bulbaires inaugurent la maladie dans 19 à 35% des cas. Le patient peut ne présenter au début qu'une gêne de la parole ou de discrets troubles de la déglutition. Mais les



troubles bulbaires progressent rapidement réalisant un tableau de paralysie labio-glosso-pharyngo-laryngée. Les troubles de la phonation et de l'élocution se traduisent par une dysarthrie, une voix mal articulée, qui devient nasonnée puis incompréhensible. Ce trouble de la parole est dû à la fois à des phénomènes dysarthriques et à des troubles dysphoniques. En effet le trouble phonatoire est dû à l'atteinte de la langue, du voile du palais et des muscles péribuccaux mais c'est aussi une résultante de la faiblesse expiratoire. Les troubles de la déglutition sont responsables des fausses routes et contribuent à la dénutrition. Ils prédominent pour les liquides. A 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 diminuent, le réflexe du voile reste longtemps présent. La gêne respiratoire est plus souvent discrète mais peut être au premier plan dans certains cas. Il peut s'y associer une atteinte pseudo-bulbaire, les réflexes naso-palpébral et massétéral sont vifs et peuvent s'associer à un rire et pleurer spasmodiques, et à un clonus du menton, avec une dissociation automatico-volontaire du voile.

### 3.5.2. Diagnostic clinique plus difficile de SLA :

Des formes inhabituelles peuvent contribuer au retard diagnostique et nécessitent le plus souvent une stratégie d'examens complémentaires.

#### 3.5.2.1. Forme pseudo-polynévritique :

Elle se caractérise par une atteinte bilatérale des membres inférieurs, dont le début a été asynchrone de quelques semaines. L'examen clinique met en évidence un déficit moteur, une amyotrophie distale des membres inférieurs, une abolition des ROT achilléens. L'évolution est classiquement lente avec apparition secondaire d'une atteinte des membres supérieurs et d'un syndrome pyramidal.

#### 3.5.2.2. Forme bulbaire partielle :

La stase salivaire, la dysarthrie, la dysphonie isolées posent le problème du diagnostic différentiel avec une myasthénie ou une pathologie ORL.

#### 3.5.2.3. Forme spinale :

L'amyotrophie et le déficit moteur touchent les épaules au début puis s'étend aux bras, avant-bras et muscles intrinsèques des mains réalisant une diplégie brachiale. Les réflexes ostéotendineux sont abolis. Les signes d'atteinte pyramidale surviennent plus tard.

#### 3.5.2.4. Forme pyramidale :

Le diagnostic est proche de la sclérose latérale primitive. La forme pyramidale de SLA comporte un syndrome tétrapyréal et pseudo-bulbaire. L'évolution est très progressive, supérieure à 3 ans, et l'atteinte du neurone moteur périphérique est souvent infraclinique, mise en évidence à l'ENMG.

#### 3.5.2.5. L'association à des troubles cognitifs :

L'association à une démence fronto-temporale d'une SLA n'est pas rare : environ 15 % des patients atteints de démence fronto-temporale (DFT) développent une SLA. D'un autre côté, des troubles cognitifs ou comportementaux même s'ils ne répondent pas aux critères de la DFT, peuvent souvent être mis en évidence au cours de la SLA. D'autres types de démence, comme la maladie d'Alzheimer par exemple, bien que beaucoup plus rare, peuvent être associées à une SLA.

#### 3.5.2.6. Forme du sujet âgé :

Le diagnostic est souvent plus difficile car l'altération de l'état général, l'amaigrissement, une faiblesse musculaire peuvent avoir de nombreuses causes chez les personnes âgées. Ainsi, le délai diagnostique est souvent plus long.

#### 3.5.2.7. Forme à début brutal :

La SLA peut être révélée à l'occasion d'une détresse respiratoire aigue favorisée par un événement infectieux broncho-pulmonaire ou une fausse route.

#### 3.5.2.8. Formes dites « SLA plus » :

Le terme de SLA plus est utilisé pour les patients qui développent une SLA associée à d'autres anomalies neurologiques. Ainsi, des signes extrapyramidaux, cérébelleux, une

démence, une atteinte du système nerveux végétatif, des troubles sensitifs objectifs, des anomalies des mouvements oculaires peuvent coexister avec un tableau classique de SLA.

### 3.6.EVOLUTION :

Quel que soit son aspect clinique, la SLA est une maladie neurodégénérative d'évolution progressive aboutissant à la mort dans un délai moyen de 3 ans. La faiblesse musculaire va s'aggraver inexorablement et toucher de façon rapide l'ensemble des groupes musculaires à l'origine d'une tétraparésie. L'association d'un syndrome bulbaire et pseudo-bulbaire est à l'origine de trouble de la phonation et de la déglutition. Ainsi, le patient devient complètement dépendant pour les activités de la vie quotidienne alors que ses fonctions intellectuelles sont préservées, en dehors d'un syndrome dyséxecutif. Le pronostic vital est lié à l'atteinte des muscles respiratoires responsable d'une installation progressive d'un syndrome restrictif pulmonaire.

## 4. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

### 4.1. L'ELECTRO-NEURO-MYOGRAMME (ENMG) :

L'ENMG est l'examen de référence pour le diagnostic de Sclérose latérale amyotrophique. Il n'existe pas de signes électriques pathognomoniques pour ce type d'affection, mais l'ENMG apporte un ensemble d'arguments en faveur du diagnostic. Ainsi, le but de l'ENMG dans le diagnostic de SLA est de :

- Confirmer l'atteinte du neurone moteur périphérique,
- Rechercher l'extension à des zones cliniquement préservées,
- Ecarter certains diagnostics différentiels.

Un protocole standardisé a été établi lors de la conférence de consensus de 2005 (75) concernant les techniques recommandées d'ENMG pour le diagnostic de SLA. Il comporte :

- Un électromyogramme de détection à l'électrode aiguille,
- L'étude de la conduction motrice
- L'étude des ondes F
- La stimulation répétitive
- L'étude de la conduction sensitive périphérique

La recherche d'anomalies doit se faire à différents niveaux médullaires (cervical, dorsal, lombo-sacré) et bulbaires.

#### 4.1.1. Electromyogramme de détection :

##### 4.1.1.1. Au repos :

L'EMG de détection objective, au repos, des signes de dénervation active. Il s'agit de la mise en évidence de fibrillations ou de pointes lentes positives par enregistrement à l'électrode aiguille. Ces potentiels correspondent à des décharges spontanées de fibres musculaires ayant perdu leur innervation. Dans la SLA, la présence de signes de dénervation active dans des muscles cliniquement sains est un élément déterminant caractérisant la diffusion du processus neurogène. Cependant, 30 à 40 % des patients ne présentent aucune fibrillation en début de maladie (76).

La présence de fasciculations est également un élément important pour le diagnostic de SLA. Cependant, elles ne sont pas spécifiques puisqu'elles peuvent être rencontrées dans le cadre de fasciculations bénignes et d'autres processus neuropathiques. La topographie des fasciculations au niveau des membres n'est pas un élément formel d'orientation en faveur de leur éventuelle bénignité. En revanche, leur présence au niveau lingual est très suggestive de SLA.

D'autres activités de repos comme des décharges complexes répétitives peuvent être identifiées dans la SLA.

#### 4.1.1.2. Lors de la contraction volontaire :

On recherche des signes de dénervation chronique avec :

- une diminution du nombre des potentiels d'unités motrices (PUM) recrutées qui reflète la perte motoneuronale.
- le caractère pathologique des potentiels qui reflète les phénomènes de dénervation-réinnervation au sein des unités motrices.
- augmentation de l'amplitude des potentiels (potentiels géants)
- augmentation de la durée des potentiels (potentiels polyphasiques)
- instabilité des potentiels

#### 4.1.2. Etude de la conduction motrice :

L'étude de la conduction motrice comprend la mesure de l'amplitude, de la latence distale et de la vitesse de conduction motrice. Ces mesures sont normales au début de l'affection. Puis la décroissance de l'amplitude est le témoin du degré de la perte motoneuronale. La vitesse de conduction motrice peut diminuer également en cas de perte importante en axones moteurs mais pas en dessous de 80 % de la limite inférieure des valeurs normales. Sinon, le diagnostic de neuropathie périphérique doit être envisagé.

L'évaluation des vitesses de conduction motrices par stimulations étagées et la comparaison des amplitudes des aires proximales et distales permettent la recherche de bloc de conduction. En cas de blocs de conduction motrice multiples, le diagnostic de SLA doit être remis en cause et il faut évoquer une neuropathie motrice multifocale dont les possibilités

thérapeutiques et le meilleur pronostic fait de cette maladie un diagnostic différentiel majeur de la SLA.

#### 4.1.3. Etude des ondes F :

Les anomalies des ondes F sont variables avec une augmentation de la latence des ondes F, en général 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).

#### 4.1.4. Stimulation répétitive :

La réalisation de stimulations répétitives permet de rechercher une atteinte de la jonction neuromusculaire. Cette technique est très utile au diagnostic différentiel avec la myasthénie dans les formes bulbaires. Cependant, un décrétement peut être retrouvé dans la SLA et serait un facteur pronostic péjoratif. L'examen est en faveur d'une myasthénie si le décrétement s'accompagne de potentiels d'unités motrices de forme normale.

#### 4.1.5. Etude de la conduction sensitive périphérique :

Les vitesses de conduction sensitive et surtout les amplitudes des potentiels sensitifs sont normales au cours de la SLA. Cependant, certaines études font état d'altérations sensitives discrètes mais qui restent stables malgré l'aggravation de l'atteinte motrice. Ainsi, en présence d'une diminution importante des potentiels sensitifs, le diagnostic de SLA doit être remis en cause et il faut s'orienter vers d'autres pathologies comme une plexopathie, une polyneuropathie ou une maladie de Kennedy.

#### 4.1.6. Nouvelles techniques :

L'ENMG conventionnel joue un rôle essentiel dans le diagnostic de SLA, cependant, de nouvelles techniques sont proposées mais sont en cours de d'évaluation :

- L'EMG en fibre unique permet, par l'étude de la densité de fibres, d'apprécier quantitativement la réinnervation et par l'étude du « jitter » sa valeur fonctionnelle.
- La macro-EMG mesure la taille des unités motrices et l'importance de la réinnervation.

- Les techniques de comptage des unités motrices MUNE (motor unit number estimate) quantifient la perte motoneuronale permettant de suivre l'évolution du processus pathologique.

## 4.2.LES AUTRES EXAMENS PARACLINIQUES (75) :

### 4.2.1. Les potentiels évoqués moteurs (PEM) :

L'ENMG étudiant les neurones périphériques peut être complété par une exploration des voies motrices centrales par stimulation magnétique transcrânienne. Cette technique non invasive et peu douloureuse permet l'étude du NMC. C'est une aide au diagnostic positif et différentiel.

### 4.2.2. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

L'IRM est une aide importante au diagnostic différentiel :

- L'IRM médullaire permet d'éliminer une myélopathie cervicale ou une ischémie médullaire, notamment dans les formes localisées aux membres supérieurs, une syringomyélie, une atteinte du cône terminal dans les formes localisées aux membres inférieurs.
- L'IRM cérébrale est indiquée dans les formes bulbaires ou pseudo-bulbaires pures et permet d'éliminer une pathologie du tronc cérébral (tumeurs, lacune), de la base du crâne (infiltration).

Certains signes évocateurs de SLA peuvent être cependant retrouvés à l'IRM, mais avec une faible spécificité, ils ont donc peu d'intérêt en pratique clinique :

- *Une atteinte du faisceau pyramidal* sous la forme d'un hypersignal rond, symétrique, siégeant le long du faisceau pyramidal.
- *Un hyposignal linéaire du cortex précentral*
- *Des hypersignaux de la substance blanche sous-corticale localisés dans le gyrus précentral*
- *Une atrophie corticale fronto-temporale*, classique chez les patients atteints de démence fronto-temporale mais elle serait également souvent présente en l'absence d'atteinte des fonctions cognitives.

#### 4.2.3. L'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) :

L'examen du LCR est normal dans la SLA, il n'y a ni réaction cellulaire, ni protéinorachie. La présence d'une anomalie est un élément d'orientation vers une autre affection.



## 5. CRITERES DIAGNOSTIQUES :

L'obtention d'un diagnostic de certitude dans la SLA est parfois difficile en raison de la grande variabilité clinique aux stades initiaux de la maladie et du manque de marqueurs paracliniques spécifiques.

Le diagnostic positif repose sur :

- La mise en évidence de signes cliniques et électromyographiques d'atteinte du NMP et du NMC, au niveau encéphalique et médullaire (cervical, dorsal, lombosacré) ;
- Le caractère évolutif des signes qui est un argument important pour l'affirmation du diagnostic ;
- L'absence d'éléments en faveur d'une autre pathologie pouvant expliquer les signes observés.

Dans les formes difficiles ou atypiques, le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques. Il n'existe pas de marqueur biologique spécifique de cette maladie et l'étude du liquide céphalo-rachidien (LCR) est normale.

Il a paru nécessaire d'utiliser des critères rigoureux dans le cadre des essais thérapeutiques. Plusieurs critères diagnostiques ont été successivement établis. En 1969 Lambert propose les premiers critères. Puis en 1990, s'est tenue la réunion de la Fédération Mondiale de Neurologie en Espagne, à El Escorial, afin de proposer des critères consensuels qui facilitent l'inclusion des patients dans les essais thérapeutiques (77) (*Annexe 1*). Ces critères ont été révisés en 1998 à Airlie House (USA) (78), en incluant une forme probable sur des critères électromyographiques. (*Annexe 4*). Leur utilité en pratique cliniques est limitée du fait qu'ils ont été construits pour la réalisation des essais cliniques et non pour aider au diagnostic. En effet ces critères ont une faible sensibilité. Ainsi, au décès, 10 à 25 % des patients ne remplissent pas les critères de diagnostic certain (76) .En revanche, ils ont une importante spécificité permettant leur utilisation pour la recherche clinique et thérapeutique.

## **6. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS ET FORMES FRONTIERES :**

La SLA n'est pas toujours de diagnostic aisé. D'ailleurs, le délai entre la survenue des symptômes et le diagnostic de SLA est de 12 à 24 mois (79). Les erreurs du diagnostic initial ne sont pas rares puisqu'il y aurait 10 % de faux positifs et jusqu'à 40 % de faux négatifs (80). Ainsi, en raison du pronostic redoutable de la SLA et en l'absence de traitement véritablement efficace, il faut écarter les autres éventuelles affections d'autant plus si elles sont traitables.

### **6.1. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS :**

Le diagnostic différentiel d'un déficit purement moteur peut théoriquement impliquer les atteintes s'échelonnant du cortex moteur à la fibre musculaire et peut par conséquent correspondre à de multiples éventualités (*Tableau 1*). Dans la pratique, les diagnostics différentiels à évoquer dépendent de la présentation clinique. Seuls certains diagnostics différentiels, fréquents ou posant de réelles difficultés diagnostiques sont développés.

#### **6.1.1. La myélopathie cervicarthrosique :**

Il n'est pas rare qu'une myélopathie cervicarthrosique pose le problème du diagnostic différentiel avec une SLA. Cliniquement la myélopathie cervicarthrosique peut être responsable d'une amyotrophie des mains et d'une paraparésie spastique. Une symptomatologie sensitive existe souvent mais parfois la faiblesse et l'amyotrophie dominent. Les fasciculations ne sont pas rares. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cervicale est alors indispensable au diagnostic. En cas de doute malgré l'IRM, des potentiels évoqués moteurs par stimulation transcrânienne peuvent être réalisés.

#### **6.1.2. L'atrophie bulbo-spinale de Kennedy :**

La maladie de Kennedy est une maladie héréditaire de transmission récessive liée à l'X avec expansion de triplets. Il s'agit d'une expansion du trinuéclotide cytosine-adénine-guanine (CAG). Cette maladie génétique réalise une dégénérescence lentement progressive et chronique des cellules de la corne antérieure de la moelle et des ganglions rachidiens. L'affection débute chez l'enfant ou le jeune adulte, le plus souvent durant la troisième décennie. Les signes d'atteinte bulbaire sont habituellement nets avec une dysphonie et une dysphagie. Contrairement à la SLA, une paralysie oculomotrice peut être retrouvée. L'atteinte

motrice se manifeste par une amyotrophie distale, une faiblesse des membres supérieurs, des crampes, des fasciculations, des tremblements des mains. Une atteinte sensitive, habituellement infraclinique, peut être mise en évidence à l'ENMG. En dehors de la symptomatologie neuro-musculaire, des anomalies endocriniennes (gynécomastie, atrophie testiculaire, hypercholestérolémie, diabète) existent et permettent de différencier cette maladie d'une SLA. Cependant, certains auteurs insistent sur la grande variabilité phénotypique de la maladie de Kennedy. Il est donc conseillé de rechercher l'anomalie génétique chez tout homme présentant une forme atypique de SLA, quel que soit son anamnèse familiale. L'intérêt de distinguer les deux maladies est majeur puisque l'espérance de vie des hommes ayant une maladie de Kennedy n'est pas diminuée.

#### 6.1.3. La neuropathie motrice multifocale à bloc de conduction (NMM) :

La NMM est la plus fréquente pathologie mimant une SLA dans la série de Traynor en 2000 (81) représentant 22 % des patients suspectés à tort de présenter une SLA. L'affection débute souvent de façon asymétrique aux membres inférieurs, par une faiblesse musculaire et des fasciculations et il n'y a pas d'atteinte sensitive. Le diagnostic repose surtout sur la mise en évidence des blocs de conduction dans la NMM et sur la réponse au traitement par immunoglobulines.

#### 6.1.4. Le syndrome des fasciculations bénignes :

Les fasciculations constituent un signe cardinal et précoce de SLA. Le syndrome des fasciculations « bénignes » se distinguent de la SLA par l'absence durable de faiblesse musculaire et de signe d'atteinte centrale. L'électroneuromyogramme ne révèle ni signes de dénervation aiguë, ni signes de dénervation-réinnervation chronique contrairement à la SLA.

#### 6.1.5. La myasthénie :

C'est en présence de symptômes évocateurs d'une atteinte bulbaire avec une dysarthrie et/ou une dysphagie que la myasthénie intervient dans le diagnostic différentiel. L'électroneuromyogramme peut être en défaut pour établir le diagnostic car il existe un décrétement du potentiel global d'action musculaire à la stimulation répétitive comme dans la myasthénie.

**Tableau 1 :** Diagnostics différentiels de SLA *d'après la conférence de consensus de 2005 (75)*

<b>Types de maladie</b>	<b>Diagnostics différentiels</b>
<b>Neurone moteur supérieur</b>	
Affections vasculaires	Syndrome pseudo-bulbaire
Maladies inflammatoires/dysimmunes	Sclérose en plaques
Maladies génétiques/dégénératives	Paraplégies héréditaires spastiques
Atteintes mécaniques	Myélopathie cervicarthrosique
	Compressions médullaires autres
<b>Neurone moteur supérieur et inférieur</b>	
Maladies malformatives	Syringomyélie, Arnold Chiari
Maladies infectieuses	Lyme, HTLV1, syphilis, VIH
Maladies de surcharge	Déficit en hexosaminidase A de l'adulte (lysosomiale)
	Sidérose cérébrale superficielle
<b>Neurone moteur inférieur</b>	
Affections vasculaires/post-radicales	Syndrome bulbaire
Maladies inflammatoires/dysimmunes	Neuronopathie motrice paranéoplasique
Maladies génétiques/dégénératives	Atrophie bulbo-spinale de Kennedy
	Amyotrophie spinale progressive de l'adulte
	Charcot-Marie-Tooth forme spinale
	Hallervorden-Spatz
Maladie (post-) infectieuse	Syndrome post-polio
<b>Nerf périphérique (axone moteur)</b>	
Maladies inflammatoires/dysimmunes	Neuropathies avec blocs de conduction persistants
	Neuropathie motrice multifocale
	Neuropathie phrénique
Atteintes mécaniques	Atteintes nerveuses tronculaires
Atteintes toxiques/agents physiques	Neuropathies post-radicales
	Intoxications (métaux)
Syndrome d'hyperexcitabilité nerveuse	Syndrome des fasciculations bénignes
<b>Jonction neuromusculaire</b>	
Maladies inflammatoires/dysimmunes	Myasthénie
Atteintes toxiques	Organophosphorés
<b>Muscle</b>	
Maladies inflammatoires/dysimmunes	Myosite à inclusions
	Polymyosite
	Camptocormie et « tête tombante »
Maladies génétiques/dégénératives	Dystrophies musculaires
	Cytopathie mitochondriale
Maladie de surcharge lysosomiale	Déficit en maltase acide de l'adulte
Maladies endocriniennes/métaboliques	Hyperthyroïdie
	Hyperparathyroïdie

## 6.2.FORMES FRONTIERES DE SLA :

**Tableau 2 :** SLA : formes frontières *d'après M.R.Magistris (82).*

<i>Neurone moteur supérieur</i>	Sclérose latérale primitive
<i>Neurone moteur inférieur</i>	Paralyse bulbaire progressive
	Atrophie musculaire progressive
	Amyotrophies focales : Monomélisque, Brachiale diplégique (rhizomélisque) <i>Flail arm syndrome</i>

### 6.2.1. Sclérose latérale primitive (SLP) :

La SLP est une maladie du motoneurone dans laquelle le processus dégénératif demeure confiné aux voies cortico-spinales et cortico-bulbaires, avec atteinte pure du neurone moteur supérieur. Le diagnostic de SLP est retenu sur l'installation d'un déficit moteur pyramidal débutant préférentiellement aux membres inférieurs avec un début possible aux membres supérieurs ou dans le territoire bulbaire, un âge de début initial proche de 50 ans, l'absence d'antécédent familial, une évolution lentement progressive, une atteinte sélective du neurone moteur central (NMC) et une absence d'atteinte du motoneurone périphérique (MNP). Les principaux diagnostics différentiels sont la sclérose en plaques primaire progressive, les paraplégies spastiques familiales et la SLA en sachant qu'un débat a lieu pour savoir si la SLP est une variante de la SLA ou bien si ces deux affections sont réellement distinctes. En effet, la SLP est rare et souvent se développent ultérieurement (dans l'année qui suit, mais parfois de nombreuses années plus tard) des signes d'atteinte du motoneurone périphérique. Ainsi, on ne peut évoquer la SLP que lorsque les diagnostics différentiels ont été écartés et que l'atteinte demeure limitée au motoneurone central après une évolution d'au moins quatre ans. La SLP se distingue de la SLA par une survie considérablement plus prolongée et par une atteinte vésicale (hyperflexie sphinctérienne) plus tard dans l'évolution chez au moins 50 % des patients.

#### 6.2.2. Paralyse bulbaire progressive :

La paralysie bulbaire progressive provoque une paralysie labio-glosso-pharyngée. La faiblesse concerne les muscles innervés par les noyaux moteurs de la partie inférieure du tronc cérébral (muscle de la mâchoire, de la face, de la langue, du larynx et du pharynx). Il existe par conséquent des troubles de la parole, de la mastication de la déglutition. La maladie progresse inexorablement jusqu'au décès en 2 à 3 ans.

#### 6.2.3. Atrophie musculaire progressive :

L'atrophie musculaire progressive, aussi nommée « maladie d'Aran-Duchenne » et « atrophie musculaire spinale progressive » est une affection qui consiste en une atrophie musculaire causée par une atteinte pure du neurone moteur inférieur. Elle est 4 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme et débute souvent par les membres supérieurs. Chez 30 % des patients environ, la progression est lente sur des années voire des décennies. Chez les autres patients, des signes d'atteinte du neurone moteur supérieur et d'atteinte bulbaire apparaissent et le diagnostic et l'évolution deviennent celle d'une véritable SLA.

#### 6.2.4. Amyotrophies focales :

##### 6.2.4.1. Amyotrophie spinale monomélique progressive :

L'amyotrophie monomélique s'exprime par une faiblesse à prédominance distale, une amyotrophie, des fasciculations, des crampes. L'affection concerne préférentiellement le membre supérieur et elle touche essentiellement les hommes jeunes. L'évolution est souvent très lente.

##### 6.2.4.2. L'amyotrophie brachiale diplégique :

L'amyotrophie brachiale diplégique (ou amyotrophie rhizomélique) est une forme particulière de maladie du motoneurone. L'affection se distingue de la SLA par l'absence de signes d'atteinte centrale, par le caractère focalisé de l'atteinte et par la lente progression de l'amyotrophie qui reste limitée à la musculature proximale des épaules et des bras. Il existe une nette prépondérance masculine (9 hommes / 1 femme) et l'affection débute en général au cours de la sixième décennie.

#### 6.2.4.3. Flail arm syndrome :

Le flail arm syndrome (flail = fléau) est considéré par certains auteurs comme une variante de SLA. L'atteinte concerne les membres supérieurs avec une amyotrophie et une faiblesse. Ce syndrome concerne plus fréquemment l'homme que la femme. La clinique est proche de l'amyotrophie brachiale diplégique mais s'en distingue par la fréquente survenue d'une atteinte centrale. La survie est en moyenne légèrement plus longue que celle de la SLA.

## 7. METHODES D'EVALUATION :

Le caractère évolutif de la SLA nécessite une évaluation régulière du patient. Ainsi, il est recommandé de réévaluer les patients de façon systématique tous les trois mois. Cela est rendu possible par la création de 17 centres experts SLA en France.

### 7.1.EVALUATION DES INCAPACITES :

Il existe de multiples échelles d'évaluation d'incapacité, on retient en particulier :

- ALS Functional Rating Scale (ALS-FRS) (*Annexe 2*) :

C'est une échelle simple et facile à réaliser qui permet de suivre la progression de la maladie. Elle comporte dix items chacun gradué de 4 (normal) à 0 (perte total de fonction). Son score s'étend donc de 40 à 0. Cette échelle, basée sur des réponses à des questions, explore les fonctions les plus pertinentes à évaluer chez le patient porteur de SLA. Ainsi elle apprécie :

- l'atteinte bulbaire (parole, salivation, déglutition)
- l'atteinte fonctionnelle des membres (écriture, hygiène, préparation de l'alimentation (sans ou avec gastrostomie), mobilisation au lit, marche, montée de escaliers)
- l'atteinte respiratoire

Une version révisée (ALSFRS-R), plus performante, a été proposée (83) et validée. Elle prend davantage en compte la fonction respiratoire (3 items au lieu d'un : dyspnée, orthopnée, insuffisance respiratoire). Son utilisation comme un guide d'évaluation du patient pendant l'entretien est recommandée par la conférence de consensus de 2005 (75). Elle peut être utilisée par téléphone si besoin.

- Appel ALS score (AALS) (36)

Comme l'ALSFRS, ce score est basé sur l'évaluation de différentes fonctions et il permet de suivre la progression de la maladie. Il est composé de 5 sous-scores (force musculaire, fonction bulbaire, fonction respiratoire, fonction des membres inférieurs, fonction des membres supérieurs) allant chacun de 6 (fonction normale) à 36 (perte complète de fonction).



Le score total s'étend donc de 30 (normal) à 164 (dysfonction maximale). Ce score donne une importance identique à chaque fonction.

- Autres échelles d'incapacité :

D'autres échelles d'incapacité plus génériques, non spécifique à la SLA peuvent être utilisées comme l'indice de Barthel et la mesure d'indépendance fonctionnelle (MIF). La grille AGGIR est la seule reconnue par les autorités de tutelle pour permettent de donner lieu à une compensation financière, l'allocation personnalisée d'autonomie (APA) (non adaptée à la SLA car elle ne peut être versée que chez les patients âgés de plus de 60 ans et pour bénéficier de l'allocation maximale il faut avoir des troubles cognitifs).

## 7.2.EVALUATION DE LA MARCHE :

Elle est indispensable puisqu'elle conditionne l'indication des aides techniques et notamment du fauteuil roulant électrique. La conférence de consensus de 2005 (75) recommande au minimum l'utilisation du périmètre de marche comme outil d'évaluation.

## 7.3.EVALUATION DE LA DOULEUR :

L'évaluation de la douleur est indispensable pour guider les thérapeutiques antalgiques. L'échelle visuelle analogique (EVA), non spécifique à la SLA, est la plus utilisée.

## 7.4.EVALUATION DE LA FONCTION MUSCULO-SQUELETTIQUE :

- Le Testing Manuel Musculaire (MMT) :

C'est un test d'évaluation clinique de la force musculaire. Cet outil est largement utilisé notamment en médecine physique et en neurologie. Chaque muscle est coté de 0 (absence de contraction) à 5 (force normale). Ce test est simple d'utilisation, largement diffusé, facilement reproductible, applicable à un grand nombre de muscle. L'ensemble de la cotation de chaque muscle s'inscrit dans le MRC score (medical research council) qui collige 30 muscles. Le score maximal est donc de 150 (*Annexe 3*).

D'autres outils permettent une évaluation de la force motrice plus précise (dynamomètre, jauges de contraintes) mais ils nécessitent du matériel non disponible facilement. Ils ne sont donc pas recommandés en dehors de la recherche clinique.

- La spasticité :

La spasticité, bien que peu étudiée dans la SLA, doit être évaluée pour adapter la prise en charge. L'échelle d'Ashworth, validée quelque soit la cause de la spasticité, est la plus largement utilisée.

## 7.5.EVALUATION DE LA SYMPTOMATOLOGIE BULBAIRE

L'évaluation de la symptomatologie bulbaire se fait lors de chaque examen trimestriel à l'aide d'échelles mesurant l'évolution générale de la maladie dans lesquelles des items d'évaluation de l'atteinte bulbaire sont inclus. On retient parmi ces échelles :

- L'échelle de Norris bulbaire (1974) comporte 34 items dont 13 concernent l'atteinte bulbaire. Ces items sont cotés de 0 à 3. Neuf items correspondent à la cotation d'un déficit musculaire (muscles des lèvres, des joues, de la langue), 4 à la cotation du déficit d'une fonction (déglutition, parole).
- L'échelle ALSFRS (83), vue précédemment, comporte sur les 12 items, 3 qui évaluent les fonctions de déglutition et de parole.

Dès l'apparition des premiers signes de l'atteinte bulbaire, une évaluation orthophonique de la dysarthrie et de la déglutition est conseillée. Cependant, le manque d'effectif d'orthophonistes rend souvent difficile la réalisation rapide du bilan. Une évaluation simple peut-être faite par le neurologue notamment pour le dépistage de troubles de la déglutition permettant d'anticiper les complications respiratoires dues aux fausses routes alimentaires. Il s'agit, dans un premier temps, du recueil des données de l'interrogatoire du patient et/ou de son entourage concernant le déroulement des repas, signes évocateurs de fausses routes... Dans un deuxième temps, un examen clinique doit être réalisé. Le score prédictif clinique de fausses routes (SPCFR) est utile et peut être compléter par un test de De Pippo. Enfin, en cas de doute clinique, une radiovidéoscopie de la déglutition peut être réalisée.

## 7.6.EVALUATION DE L'ETAT NUTRITIONNEL (84) :

La dénutrition, fréquente chez les patients souffrant de SLA (10 à 55 % selon les auteurs (47, 51, 63, 85) est un facteur de mauvais pronostic (47). L'origine de la dénutrition est multifactorielle. En premier lieu, on l'explique par les troubles de la déglutition, liés à l'atteinte bulbaire, qui entraînent une diminution des apports alimentaires. De plus, elle est favorisée dans deux tiers des cas par une augmentation non expliquée de la dépense énergétique de repos (DER) d'environ 10 à 15 % (49, 51, 86). D'autres facteurs peuvent générer une dénutrition tels un mauvais état psychologique, des troubles de la salivation, des troubles digestifs (ralentissement du transit), la perte de l'autonomie motrice, un état infectieux y compris la candidose buccale, une insuffisance respiratoire. L'apparition de la dénutrition étant un facteur de mauvais pronostic, il est impératif d'évaluer en amont les différentes causes accessibles à un traitement.

### 7.6.1. L'entretien diététique :

L'interrogatoire médical recherche, dans un premier temps, l'existence de troubles de la déglutition, une anorexie, des troubles digestifs et salivaires, un état dépressif ou une anxiété. Ensuite, l'entretien précise qu'elles sont les conditions de prises alimentaires : autonomie, adaptation de l'environnement matériel au repas, durée des prises alimentaires. L'enquête alimentaire, idéalement réalisée par un diététicien, est indispensable tout au long de l'accompagnement du patient. Il s'agit de l'évaluation de la prise alimentaire, quantité et qualité des repas ingérés. C'est un élément de dépistage précoce permettant d'anticiper l'état de dénutrition. Le recours à une personne de l'entourage est alors important car les patients peuvent avoir des troubles de l'élocution, être gênés pour écrire, ou faire une mauvaise estimation de leurs apports alimentaires. L'allongement de la durée des repas (supérieure à 45 minutes) est un élément prédictif de la réduction de prise alimentaire (87)

### 7.6.2. Les index d'évaluation nutritionnelle : poids, variation de poids et IMC

Les principaux index d'évaluation nutritionnelle sont le poids, la variation de poids et l'Indice de Masse Corporelle (IMC = poids en kg/taille en m<sup>2</sup>). Selon l'IMC, une dénutrition est suspectée si l'IMC est inférieur à 18,5 kg/m<sup>2</sup> pour les patients âgés de 18 à 65 ans et inférieur à 20 kg/m<sup>2</sup> pour les patients âgés de plus de 65 ans. La variation de poids est calculée par

rapport au poids usuel des six derniers mois. Une dénutrition est évoquée s'il y a une baisse supérieure ou égale à 5 ou à 10 %, selon les auteurs (63, 88).

#### 7.6.3. Pli cutané tricipital et circonférence musculaire brachiale :

Les mesures des plis cutanés (en particulier du pli cutané tricipital (PCT)) et de la circonférence musculaire brachiale (CMB) objectivent respectivement la masse grasse et la masse maigre. Ces mesures permettent ainsi de visualiser les compartiments corporels. L'épaisseur du PCT est aisée et est nécessaire au calcul du CMB et à l'interprétation des résultats de l'impédancemétrie. La CMB est déduite du périmètre brachiale (PB) et du PCT par la formule OMS, 1995 (89) :  $CMB = PB \text{ (en cm)} - [PCT \text{ (en mm)} \times 0,314]$ . Son évolution est importante car la masse maigre reflète en grande partie la masse musculaire. Il est souhaitable que les mesures soient faites toujours par le même examinateur et de façon bilatérale car l'amyotrophie peut être asymétrique et il existe une mauvaise reproductibilité inter-observateur. Ces mesures se limitent à visualiser l'évolution individuelle de chaque patient.

#### 7.6.4. Impédancemétrie corporelle totale :

L'impédancemétrie corporelle totale mesure la résistance opposée par le corps au passage d'un courant alternatif de faible intensité. Elle permet de calculer la masse grasse et la masse maigre. Cette technique est rapide, indolore et utilisable chez les patients alités. Elle est utilisable pour comparer les patients entre eux et pour le suivi longitudinal. Cette méthode permet aussi de mesurer l'angle de phase, mesure physique qui traduit l'état des membranes cellulaires et l'hydratation des patients. L'angle de phase baisse au cours de l'évolution des patients souffrant de SLA et serait un facteur pronostique de survie très significatif (51).

#### 7.6.5. Absorptiométrie biphotonique :

C'est la méthode référence pour mesurer les compartiments corporels. Elle permet de suivre l'évolution de la masse grasse, masse maigre et de la masse osseuse des patients. Cependant cette technique n'est disponible que dans peu d'hôpitaux et nécessite une immobilisation des patients pendant dix minutes en position couchée à plat.

#### 7.6.6. Calorimétrie indirecte :

Cette technique mesure la Dépense Energétique de Repos (DER) après un jeûne nocturne de plus de huit heures. Cela permet de repérer les patients hypermétaboliques, plus à risque de dénutrition. Cependant l'appareillage nécessaire est rarement disponible en pratique en milieu hospitalier (90).

#### 7.6.7. Bilan biologique :

L'albuminémie et l'index créatinine-taille ont été utilisés comme index nutritionnels lors de la SLA (49, 63, 85), mais ces dosages sont peu spécifiques de l'état nutritionnel et donc d'intérêt limité.

#### 7.6.8. Autres examens :

D'autres explorations, en lien avec l'évaluation nutritionnelle, peuvent être utiles. Il s'agit notamment :

- De l'évaluation des troubles de la déglutition par un examen clinique, un test de De Pippo voire une vidéofluoroscopie de la déglutition en cas de doute (cf. évaluation de la symptomatologie bulbaire).
- D'un Abdomen Sans Préparation (ASP) pouvant révéler une stase stercorale.
- ...

Enfin, en cas de nutrition artificielle, et notamment l'alimentation entérale, il est indispensable d'évaluer l'efficacité, la tolérance de la technique.

#### 7.6.9. Au total :

**Au total, l'évaluation de l'état nutritionnel des patients souffrant de SLA doit être réalisée dès la première consultation puis tous les 3 à 6 mois (87). Seuls l'enquête alimentaire, la variation de poids et l'IMC sont recommandés pour l'évaluation nutritionnelle d'un patient SLA (75). Les autres paramètres développés ci-dessus, n'apparaissent pas indispensables en termes de bénéfice direct. Ils sont utiles pour la recherche clinique.**

## 7.7. EVALUATION DE LA FONCTION VENTILATOIRE : (91, 92)

L'atteinte respiratoire quasiment constante dans la SLA, est d'évolution rapidement progressive. L'atteinte des muscles respiratoires entraîne une insuffisance ventilatoire restrictive. L'importance de l'évaluation de la fonction ventilatoire réside dans le pronostic vital associé à celle-ci. La surveillance recommandée est trimestrielle mais elle doit être rapprochée en cas de dégradation rapide.

### 7.7.1. Evaluation clinique :

L'évaluation respiratoire doit comporter la recherche systématique des symptômes et signes en rapport avec la défaillance ventilatoire et les évènements nocturnes (91) (tableau). Ces signes d'atteinte respiratoire peuvent facilement passer inaperçus s'ils ne sont pas recherchés systématiquement (93, 94). Cependant, les symptômes cliniques respiratoires sont souvent tardifs et peu sensibles pour évaluer la fonction ventilatoire (92).

**Tableau 3** – Symptômes et signes cliniques à rechercher lors de chaque évaluation respiratoire (par le pneumologue ou le neurologue).

#### Symptômes

- Dyspnée ;
- Orthopnée ;
- Céphalées, notamment matinales ;
- Hypersomnolence diurne (score d'Epworth) ;
- Réveils nocturnes, avec sensation d'étouffement ;
- Détérioration cognitive ;
- Cauchemars, notamment d'étouffement ;
- Sommeil peu réparateur ;
- Fatigue inhabituelle ;
- Pollakiurie nocturne ;
- Syndrome dépressif ;
- Diminution de la libido ;
- Sueurs nocturnes.

#### Signes de dysfonction diaphragmatique

- Polypnée superficielle ;
- Utilisation des muscles du cou à l'inspiration ;
- Pouls respiratoire ;
- Respiration paradoxale en position allongée.

#### Encombrement bronchique

- Palpation abdominale (tonus des muscles abdominaux à la toux) ;
- Palpation thoracique ;
- Auscultation.

#### 7.7.1.1. Les symptômes :

- Dyspnée :

La dyspnée d'effort, souvent discrète voire méconnue ou non évaluable en raison du handicap physique, est d'aggravation progressive. Elle fait place ensuite à la dyspnée de repos et surtout, plus tardivement à une orthopnée qui témoigne d'une paralysie diaphragmatique. L'orthopnée est le meilleur signe prédictif d'efficacité de la ventilation non invasive (VNI) (95). La dyspnée peut être évaluée de façon plus précise par l'échelle de Borg modifiée (96). Cette échelle est facilement utilisable chez les patients à faible mobilité ou présentant des troubles de la parole, de plus elle permet une comparaison assis-couché.

- Dyssomnie et symptomatologie nocturne :

L'atteinte respiratoire peut être évaluée de façon indirecte par la recherche d'une symptomatologie nocturne. Si une dyssomnie existe, il faut essayer de déterminer s'il elle est d'origine respiratoire ou d'autres causes (douleurs, difficultés de mobilisation, syndrome anxio-dépressif...). La notion de réveils multiples avec sensation d'étouffement est très évocatrice mais peu sensible. L'existence d'un ronflement et d'apnées doit faire également rechercher un syndrome d'apnées obstructif du sommeil (SAOS).

- Céphalées matinales :

Les céphalées matinales fréquentes sont un signe assez spécifique mais peu sensible d'hypercapnie nocturne.

- Somnolence diurne excessive et détérioration cognitive :

La somnolence diurne est un signe majeur d'évènements respiratoires nocturnes (apnées, hypopnées, phases d'hypoventilation liées à l'atteinte diaphragmatique) qui doit être recherchée de façon systématique. L'échelle d'Epworth, utilisée initialement pour le dépistage des SAOS, a été validée dans la SLA (97) avec un seuil significatif supérieur à 10. Une fatigue diurne et/ou une détérioration cognitive inhabituelles peuvent aussi traduire l'existence d'évènements respiratoires nocturnes (98, 99).

#### 7.7.1.2. L'examen clinique :

A l'examen physique du thorax, on peut identifier en cas de dysfonction diaphragmatique sévère :

- une respiration paradoxale abdominale

- le recrutement accru des muscles respiratoires accessoires

Il faut rechercher un encombrement pharyngo-laryngé et pulmonaire, notamment en cas d'atteinte bulbaire sévère avec trouble de la déglutition et hypersialorrhée. L'efficacité des muscles respiratoires peut être évaluée cliniquement par le tonus abdominal lors de la toux.

#### 7.7.2. Bilan fonctionnel respiratoire :

Le bilan fonctionnel respiratoire doit être facilement réalisable, le moins traumatisant possible, et utilisable pour une surveillance régulière (*tableau 4*).

**Tableau 4 :** Exploration fonctionnelle respiratoire et évaluation nocturne (*T Perez 2006(91)*)

	Fréquence / indication
<b>Spirométrie</b> – Capacité vitale lente (CV) ; – Capacité vitale forcée (CVF) ; – Retenir la meilleure des deux valeurs ; – Débit expiratoire de pointe (DEP) à la toux – CV couché : optionnel.	– Initiale ;  – puis trimestrielle
<b>Gazométrie</b> – artérielle – ou capillaire artérialisée	Initiale  Puis selon critères : – GDS initial anormal (hypercapnie) ; – CV < 80 p. 100 de la théorique ; – Bulbaires, si EFR non fiable ; – Cliniques : • Dyspnée, • Orthopnée, • Dyssomnie, • Somnolence diurne (Epworth > 10), • Paradoxe abdominal ; – SNIP et PI max < 60 p. 100 de la théorique (Uldry et Fitting, 1995) ; – HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> : > 30 mmol/l ; – Oxymétrie nocturne anormale.  Surveillance ultérieure au minimum tous les 3 mois lorsqu'un de ces critères est apparu
<b>Évaluation des muscles respiratoires</b> <b>PI max à la capacité résiduelle Fonctionnelle (CRF)</b> <b>Pression inspiratoire sniff nasale (SNIP)</b> <b>PE max à la capacité pulmonaire totale (CPT)</b>	– Initiale ;  – puis trimestrielle.
<b>Oxymétrie nocturne</b>	Initiale puis : – Semestrielle ou – Trimestrielle si signe d'alerte (cf. gazométrie).
<b>Polysomnographie</b>	Suspicion de Syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) : – Clinique ; – Et/ou sur l'oxymétrie nocturne.



### 7.7.2.1. Spirométrie :

La mesure de la capacité vitale (CV) lente et forcée est un examen simple, disponible pour surveiller ou suspecter un syndrome restrictif. Une chute de 50 % peut être observée en l'absence de signes cliniques significatifs. La valeur pronostique de la CV est largement démontrée (33, 38, 39, 47, 93, 94, 100-102). Le seuil de 50 % a été utilisé par Morgan et al en 2005 (103) qui ont montré qu'en deçà de cette valeur, la sensibilité et la spécificité pour un décès dans les 6 mois étaient respectivement de 58 et 96 %. De plus une baisse en dessous de 25-30 % de la valeur prédite est très péjorative en terme de risque de détresse respiratoire et/ou de décès (33, 38, 39, 53, 100-105). La décroissance de la CV est de l'ordre de 3,5 % par mois chez les patients (53). La décroissance est plus importante dans les formes bulbaires de SLA (93). Une grande variabilité est cependant observée entre les sujets ce qui pose le problème du rythme de surveillance de la fonction respiratoire. Une CV inférieure à 50 % doit faire discuter la mise en place d'une ventilation non invasive (VNI) même si le patient est asymptomatique (93).

L'inconvénient de la spirométrie est la faible sensibilité pour la détection d'une faiblesse inspiratoire modérée.

Il peut être intéressant de comparer la CV assise et couchée chez les patients SLA. En effet une diminution de la CV couchée est en faveur d'une atteinte diaphragmatique (106, 107). Cependant cette mesure reste difficile à réaliser chez des patients lourdement handicapés.

La mesure du débit expiratoire de pointe (DEP) à la toux, renseigne sur la capacité du patient à expectorer (108). Un DEP à la toux < 270 l/min traduit une altération des mécanismes de toux et justifie une aide au désencombrement bronchique. Un DEP à la toux < 160 l/min justifie le recours à une aide instrumentale (100, 109).

**Selon la conférence de consensus de 2005 (75), une spirométrie avec mesure de la CV et du DEP à la toux est indispensable dans le suivi fonctionnel des patients SLA (grade A). Le rythme de surveillance recommandé est trimestriel. La mesure de la CV en décubitus peut constituer un appoint utile pour dépister de façon simple l'atteinte diaphragmatique (grade B).**

#### 7.7.2.2. Gazométrie artérielle :

Les perturbations gazométriques que l'on peut observer dans la SLA sont la conséquence de la dysfonction neuromusculaire qui entraîne une hypoventilation alvéolaire potentiellement responsable d'une hypoxémie et d'une hypercapnie. En fait, ces anomalies gazométriques sont classiquement décrites comme très tardives dans l'évolution de la maladie.

Lors du bilan initial, il est cependant indispensable de rechercher une hypoventilation alvéolaire ou une hypoxémie en réalisant un gaz du sang artériel ou capillaire artériolisé.

L'hypercapnie diurne ( $\text{PaCO}_2 \geq 45$  mm Hg) est un critère gazométrique tardif pour proposer une VNI. Elle est précédée d'une hypoventilation nocturne avec d'importantes désaturations notamment en sommeil paradoxal. La surveillance nocturne de la  $\text{PaCO}_2$  transcutanée ( $\text{PtcCO}_2$ ) est donc plus sensible que la gazométrie diurne, mais il s'agit d'une technique peu répandue et la corrélation  $\text{PaCO}_2$  et  $\text{PtcCO}_2$  est très variable d'un patient à l'autre.

L'hypoxémie est en général modérée, si elle est sévère, il faut rechercher une complication surajoutée (embolie pulmonaire, pneumopathie, atélectasie, encombrement bronchique majeur (99)).

Un taux élevé de bicarbonates veineux diurne pourrait permettre de dépister une hypoventilation nocturne, lorsqu'il n'existe pas d'hypercapnie diurne. En effet cela a déjà été démontré dans d'autres maladies neuromusculaires que la SLA et dans l'étude de Lyall en 2001 (68) concernant des patients SLA.

**Il n'y a pas de données dans la littérature concernant la surveillance gazométrique des patients SLA. Cependant la conférence de consensus de 2005 (75) recommande une gazométrie initiale puis de contrôle en cas de signes d'alerte cliniques, fonctionnels ou de désaturations nocturnes (tableau).**

#### 7.7.2.3. Evaluations spécifiques des muscles respiratoires :

Les muscles respiratoires sont déficients dans la SLA. Pour explorer la force des muscles respiratoires inspiratoires (essentiellement le diaphragme) et expiratoires (essentiellement les abdominaux), il existe des techniques invasives et d'autres non invasives. L'évaluation spécifique de la force des muscles inspiratoires est actuellement bien codifiée, reposant sur la

pression inspiratoire maximale (PI max) et sur la mesure de pression sniff nasale (91). Elle doit être effectuée en complément de la spirométrie. Elle est plus sensible que la spirométrie pour déceler une dysfonction des muscles respiratoires.

La pression inspiratoire maximale (PI max) et la pression expiratoire maximale (PE max) évaluent la force inspiratoire et expiratoire globale lors d'un effort maximal à un volume pulmonaire défini, soit respectivement à la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et à la capacité pulmonaire totale (CPT). La valeur pronostique de la PI max a été largement confirmée (102, 103) et s'avère nettement meilleure que celle de la CV (103).

La technique de mesure de la pression inspiratoire maximale lors d'un reniflement maximal (sniff-test) a été validé dans la SLA (110), elle peut être obtenue jusqu'à un stade très avancé. Une valeur > 65 cm H<sub>2</sub>O permet d'éliminer une dysfonction musculaire inspiratoire. Par cette méthode, les résultats semblent mieux corrélés à la PaCO<sub>2</sub> et aux évènements nocturnes que ne l'est la PI max. Il est utile d'associer les deux mesures PI max et sniff-test du fait d'importantes discordances entre elles, et de ne conserver que la meilleure valeur.

Pour l'exploration des muscles expiratoires chez les patients SLA, la PE max est une technique valide.

L'exploration spécifique de la fonction diaphragmatique nécessite la mesure de la pression trans-diaphragmatique (Pdi) après la mise en place de deux cathéters, l'un gastrique et l'autre œsophagien. Une Pdi basse est corrélée à la dyssomnie avec diminution du temps total de sommeil et du sommeil paradoxal (111). La Pdi est la méthode de référence mais cette technique est invasive, et disponible seulement dans quelques centres en France. Elle est en réalité uniquement utilisée dans le cadre de la recherche, elle n'est pas recommandée dans le cadre de la surveillance itérative chez tous les patients SLA.

**Selon la conférence de consensus de 2005 (75), une mesure de la force des muscles respiratoires doit être effectuée en complément de la spirométrie (grade A). La pression sniff nasale est le paramètre non invasif le plus pertinent pour évaluer la force globale des muscles respiratoires. Du fait des fréquentes discordances entre la PI max et le sniff-test, il est cependant utile d'effectuer les deux mesures et de retenir dans l'interprétation la meilleure des deux pressions.**

#### 7.7.2.4. Enregistrement des paramètres respiratoires nocturnes :

Les troubles nocturnes de la respiration sont idéalement évalués par une polysomnographie. Cependant la lourdeur de l'examen et son manque de disponibilité et d'accessibilité lui font préférer l'oxymétrie nocturne, considérée comme indispensable lors du bilan initial. Puis la surveillance est semestrielle ou trimestrielle en cas de signes d'alerte (tableau).

L'examen polysomnographique est réalisé s'il existe des signes cliniques de SAOS ou en cas d'anomalies de l'oxymétrie nocturne. Les critères de désaturations nocturnes significatives sont encore mal codifiés. Une saturation  $\leq 88\%$  pendant 5 minutes consécutives a été retenue par la conférence de consensus de 1999 comme critère de VNI chez les patients symptomatiques. Mais ce critère est très tardif. D'autres critères ont été proposés :

- SaO<sub>2</sub> moyenne inférieure à 93 % (112)
- Index désaturation ( $> 4$  p.100) supérieur à 15 par heure (113)
- Désaturations de 4 % pendant une minute au moins (114)
- Plus de 5 % du temps d'enregistrement de la nuit à une SaO<sub>2</sub>  $< 90\%$  (95) est le critère le plus pertinent retenu par la conférence de consensus de 2005 (75).

Les troubles respiratoires nocturnes apparaissent plus précocement dans les formes bulbaires que spinales (115, 116).

Concernant la structure du sommeil, les patients ont moins de sommeil lent profond et paradoxal (117). Les patients avec une atteinte diaphragmatique ont une quantité de sommeil paradoxal moins importante (111).

#### 7.7.3. Au total :

Le suivi respiratoire est indispensable dans la prise en charge multidisciplinaire des patients atteints de SLA. La première évaluation doit se faire dans le cadre du bilan initial. Cette évaluation respiratoire comporte :

- La recherche de signes cliniques : recherche de signes de dyssomnie lors de l'entretien, signes de dysfonction diaphragmatique ; encombrement bronchique.

- Une évaluation paraclinique : spirométrie (CV, DEP à la toux), PI max, sniff-test, une gazométrie et une oxymétrie nocturne.

Par la suite, l'évaluation est au minimum trimestrielle en dehors de l'oxymétrie nocturne, semestrielle et de la gazométrie à réaliser selon l'évolution clinique.

#### 7.8.EVALUATION DES FONCTIONS COGNITIVES :

Les troubles cognitifs ne sont pas rares dans la SLA. Il existe dans 50% des cas un syndrome dyséxecutif et une réduction du langage. Dans 10 à 15% des cas, un syndrome démentiel est retrouvé le plus souvent de type frontotemporal dans sa variante psychocomportementale mais aussi langagières (aphasie primaire progressive et démence sémantique). Elle peut aussi bien précéder la maladie du motoneurone que lui succéder. En cas d'antécédent familial de syndrome démentiel et/ou de maladie du motoneurone, la recherche d'une mutation TDP43 est indiquée. La conférence de 2005 (75) recommande que se soit la plainte du patient ou de son entourage qui déclenche le processus d'évaluation des fonctions cognitives. En effet, en dehors de la recherche clinique et en l'absence de modification de la prise en charge du patient, il n'y a pas d'intérêt à réaliser de façon systématique une évaluation des fonctions supérieures. Aucune batterie d'évaluation n'est spécifique dans la SLA. La BREF (batterie rapide d'évaluation frontale) semble la plus adaptée pour un dépistage de dysfonctionnement exécutif.

#### 7.9.EVALUATIONS PSYCHOLOGIQUE, PSYCHOPATHOLOGIQUES :

Trois facteurs principaux semblent influencer sur le niveau d'anxiété et/ou de dépression du patient :

- La répercussion de l'annonce du diagnostic
- L'anticipation du handicap
- Le niveau de dégradation physique

Cependant, globalement, les échelles d'anxiété et de dépression donnent un score moins important que celui retrouvé dans des groupes de patients atteints d'autres maladies somatiques graves ;

Il est recommandé par la conférence de consensus de 2005 (75), de ne pas réaliser, en dehors de la recherche clinique, de tests d'évaluation psychologique et psychopathologique. En revanche le soutien par un psychologue clinicien est bénéfique (*cf chapitre 8.1.4.*).

## 7.10. EVALUATION DU HANDICAP ET DE LA QUALITE DE VIE :

Des évaluations régulières avec un ergothérapeute sont indispensables. Elles permettent d'apprécier le niveau d'aide et d'intervention à apporter selon l'importance du handicap : remise à jour des aides techniques adéquates, ajustement de l'environnement architectural, professionnel et des moyens de communication.

La prise en charge des proches est indispensable. En effet, il existe un lien entre la qualité de vie du patient et l'état psychologique de son entourage.

Des échelles validées d'évaluation du handicap (échelle de Rankin) et de la qualité de vie (SF-36, SIP, ALSAQ-40) non spécifiques de la SLA sont utilisées dans les essais cliniques.

## 8. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

### 8.1. UNE PRISE EN CHARGE GLOBALE :

Les thérapies et le suivi ont pour objectif d'accompagner le patient et son entourage tout au long de l'évolution de la maladie, afin d'apporter un confort et un soutien optimaux. Il s'agit donc au-delà des thérapies médicamenteuses, qu'elles soient à visée étiologique ou symptomatique, de tous les soins qui vont être rendus nécessaires par le retentissement délétère de la maladie sur l'autonomie physique, ainsi que sur le bien-être psychique du patient. Leur acceptation et leur efficacité supposent l'instauration d'un dialogue de confiance entre le patient et le médecin référent, qui doit être le plus souvent le médecin de proximité, lui-même en relation étroite avec le centre SLA de référence, il assure le lien et la coordination entre le centre SLA et les intervenants de proximité. Cette prise en charge est pluri et interdisciplinaire et doit s'inscrire dans le projet de vie du patient. Elle sous-entend une coordination entre les différents intervenants et un partage de l'information.

#### 8.1.1. La rééducation kinésithérapique :

Elle doit être dictée par un bilan initial précis. Il n'y a pas de technique spécifique pour la SLA, mais il est primordial de respecter certaines règles pour ne pas risquer une aggravation du patient. Ainsi il est important de respecter la fatigabilité du patient, de plus il est recommandé (75) de ne pas faire :

- de renforcement musculaire sur les territoires déficitaires ;
- de stimulations électriques, délétères dans les atteintes neurogènes du fait de l'inhibition de la réinnervation physiologique.

La kinésithérapie doit être adaptée tout au long de l'évolution de la maladie. La prise en charge d'un stade initial s'intéresse particulièrement à l'entretien des territoires sains pour une autonomie optimale, le plus longtemps possible. A un stade plus avancé nécessite une prise en charge des complications musculaires, articulaires et respiratoires, la sédation des douleurs. Au stade terminal, il s'agit de soins de nursing et de confort, d'accompagnement de fin de vie.

### 8.1.2. La prise en charge orthophonique pour l'aide à la communication :

La dégradation de la parole débute souvent par des troubles de la phonation et des difficultés d'articulation. La détérioration de cette dysarthrie aboutit à rendre la communication orale inintelligible. L'abolition de toute communication empêche le patient de verbaliser de simples besoins quotidiens, d'extérioriser son angoisse par rapport à la maladie et à la mort, et le prive de son pouvoir de décision. Il est donc souhaitable, dès l'apparition des premiers troubles, que le patient puisse bénéficier de séances d'orthophonie. Les objectifs de la rééducation orthophonique visent d'une part à maintenir une communication verbale compréhensible, d'autre part, elle contribue à la mise en place des différentes techniques de communication alternative permettant de conserver une possibilité de communication avec leur environnement chez des patients dont les capacités motrices et verbales sont totalement déficientes.

### 8.1.3. Prise en charge en ergothérapie et domotique :

L'ergothérapeute peut aider les patients SLA toute au long de la maladie. La confection d'orthèses de prévention des déformations, de confort ou de fonction permet une amélioration directe de la qualité de vie du patient. Ensuite, l'ergothérapeute va aider à mettre en place toutes les aides techniques et de l'adaptation de l'environnement immédiat rendues nécessaires par le niveau d'incapacité du patient. Les aides techniques à l'habillement et les couverts adaptés sont proposés tant qu'une fonctionnalité est préservée au niveau des membres supérieurs. La perte d'autonomie dans les déplacements rend rapidement nécessaire l'utilisation d'un fauteuil roulant électrique. Un lit médicalisé, un soulève-malade et l'adaptation des sanitaires sont rapidement indispensables. Pour cela, des modifications de l'habitat sont souvent nécessaires. Ainsi, un ergothérapeute ou un technicien de la compensation du handicap peut donner des conseils dans la domotique en se rendant directement au domicile du patient.

### 8.1.4. Prise en charge psychologique :

Le suivi psychologique est essentiel au cours de la maladie. Il doit être effectué par un psychologue clinicien. L'accompagnement du patient doit ce faire de l'annonce diagnostique à la phase terminale de la maladie. La souffrance des familles ne doit pas être sous-estimée par rapport à celle du patient. Un suivi distinct de celui du patient est alors conseillé.



#### 8.1.5. La prise en charge nutritionnelle :

La balance énergétique peut se déséquilibrer en raison d'une augmentation des besoins énergétiques non compensés par la prise alimentaire. Ce déficit est évolutif au cours de la maladie du fait de l'apparition, puis de l'aggravation des troubles de la déglutition qui jouent un rôle majeur dans l'installation de la dénutrition.

L'approche thérapeutique du déficit alimentaire comporte séquentiellement l'analyse et la tentative de correction des troubles de la déglutition, l'utilisation de compléments alimentaires oraux puis la nutrition entérale.

8.1.5.1. Rééducation orthophonique des troubles de la déglutition : L'enquête alimentaire et l'examen clinique suffisent le plus souvent au diagnostic de troubles de la déglutition. Ils débutent par une dysphagie aux liquides. Une rééducation orthophonique est conseillée et s'adresse à tous les temps de la déglutition : gestion du bol alimentaire durant le temps buccal, apprentissage des techniques facilitatrices et des postures à adopter pour favoriser le passage du bol alimentaire. La prise en charge orthophonique débute idéalement dès les premiers signes de l'atteinte et se poursuit même en cas de nutrition entérale afin de gérer au mieux la déglutition salivaire.

#### 8.1.5.2. Conseils par un diététicien :

En raison de l'hypermétabolisme fréquent chez les patients SLA, les apports protéino-énergétiques doivent être adaptés pour chaque patient. Des conseils délivrés par un diététicien concernant la composition nutritionnelle au patient et à son entourage sont donc indispensables pour prévenir ou limiter la dénutrition. De plus, en cas de troubles de la déglutition, une information concernant la consistance et la texture des aliments est nécessaire. A l'initiative des associations de malades, des livres de recettes adaptant la texture et les apports protéino-énergétiques existent.

#### 8.1.5.3. Aides humaines au cours des repas :

Elle s'impose en cas d'incapacité motrice à s'alimenter. Elle est le plus souvent assurée par la famille, mais peut-être également effectuée par une auxiliaire de vie. Son rôle est essentiel pour appliquer les conseils diététiques et adapter au mieux l'alimentation du patient.

#### 8.1.5.4. Les compléments alimentaires :

Dès que les apports alimentaires ne couvrent plus les besoins du malade, les compléments alimentaires doivent être prescrits. Les textures, goûts sont variés. Ils sont pris en charge à 100% par l'assurance maladie dans le cadre de la SLA.

#### 8.1.5.5. La nutrition entérale :

Il n'y a pas de critères objectifs pour décider du meilleur moment pour la mise en place de la gastrostomie. Cependant comme la dénutrition avérée est un facteur de mauvais pronostic, il faut anticiper la proposition de la nutrition entérale. Ainsi, l'évaluation nutritionnelle régulière dès le début de la prise en charge de la maladie est essentielle (*cf. chapitre 7.6.*). Dans tous les cas, pour entreprendre la nutrition entérale, il n'est pas souhaitable d'attendre certains critères associés à une augmentation des complications de la gastrostomie percutanée endoscopique et une diminution de la survie globale : score bulbaire élevé, CVF < 50 p. 100, dénutrition caractérisée par une perte de poids > 10 p. 100 et/ou un IMC < 18, âge > 65 ans (75). De plus, chez un patient très dénutri, la mise en route de la nutrition entérale doit se faire de façon très progressive et prudente, accompagnée d'une surveillance clinique et biologique, pour éviter les complications métaboliques du syndrome de renutrition.

La nutrition entérale peut être administrée par sonde naso-gastrique ou par gastrostomie, cette dernière voie étant plus adaptée pour une nutrition prolongée. La gastrostomie est généralement bien tolérée. Elle peut être posée par voie endoscopique ou radiologique. La voie radiologique est privilégiée en cas de fonction ventilatoire altérée. Les bénéfices attendus de la prise en charge nutritionnelle précoce sont une amélioration de la qualité de vie pour la majorité des patients avec allègement de l'angoisse liée aux repas, limitation de la perte de poids, voire amélioration de l'IMC. En revanche un effet sur la survie des patients, bien que pressenti, n'est pas formellement démontré. Ainsi une étude observationnelle française récente, prospective multicentrique constate que la gastrostomie modifie la courbe de perte de poids et les sous-scores ALS-FRS mais n'influence pas la survie. A noter que la nutrition parentérale n'est pas recommandée dans la SLA.

Dans toutes ces décisions, il est de la responsabilité médicale d'informer le patient de son statut nutritionnel et des possibilités thérapeutiques envisageables. Le processus de délibération et de décision est à construire dans le temps, en respectant la singularité du patient et son cheminement propre.

#### 8.1.6. La prise en charge respiratoire :

Le handicap respiratoire va être une des causes essentielles de l'engagement du pronostic vital. Cette atteinte respiratoire justifiera une surveillance régulière, une kinésithérapie respiratoire. Puis lorsque le handicap respiratoire va devenir significatif, une ventilation mécanique pourra être proposée.

##### 8.1.6.1. Le drainage bronchique :

En cas d'altération de la fonction respiratoire, marquée notamment par un DEP à la toux < 270 l/min, qui traduit une altération des capacités d'expectoration, il est conseillé de débiter une prise en charge spécifique de drainage bronchique, permettant d'éviter un encombrement précoce, cause d'aggravation du déficit ventilatoire, et d'inefficacité d'une VNI éventuelle. Précédée d'une insufflation mécanique, la toux manuellement assistée (par des pressions abdominales et thoraco-abdominales au cours d'un effort de toux) est contributive dans le drainage bronchique. D'autres techniques d'insufflation-exsufflation ou exsufflation mécanique peuvent être mises en œuvre lorsque le DEP est < 160 l/min (cough assist). Ainsi la formation de kinésithérapeutes mais aussi celle des patients et de leur entourage est majeure.

##### 8.1.6.2. La ventilation mécanique :

L'indication de la mise en route d'une ventilation mécanique repose sur la présence de symptômes nocturnes ou diurnes pouvant être liés à l'hypoventilation alvéolaire (dyspnée, orthopnée, fragmentation du sommeil, ronflements, apnées nocturnes, réveil brusque avec sensation d'étouffement, somnolence diurne, fatigue, céphalées matinales, détérioration cognitive inexpliquée) associée à un des critères objectifs suivants (75) :

- $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$
- $\text{CV} < 50 \%$  de la théorique
- $\text{SpO}_2 < 90 \%$  pendant plus de 5 % du temps d'enregistrement nocturne, en l'absence de symptômes d'apnées de sommeil obstructif évident et/ou 5 minutes consécutives avec une  $\text{SpO}_2 < 89 \%$
- $\text{PI max}$  et une  $\text{SNIP} < 60 \%$  de la valeur prédite

La ventilation mécanique peut se faire par la mise en place d'une trachéotomie ou de façon non invasive (VNI). Actuellement, la VNI est proposée en première intention.

### – La Ventilation Non Invasive (VNI) :

La VNI est une ventilation mécanique au masque nasal ou bucco-nasal qui ne porte pas atteinte à l'intégrité corporelle, permet une assistance précoce et intermittente, peut être utilisée de façon permanente est prolongée. En revanche, la perception du visage est modifiée. Le bénéfice sur la survie des patients a été démontré si la VNI est effectuée au minimum durant 4 heures par jour avec un gain de survie supérieur à 1 an (118, 119). La VNI a montré également une efficacité sur l'amélioration du sommeil et de la qualité de vie (68). Toutefois l'évolution naturelle de la maladie aboutit à une dépendance croissante vis-à-vis de la VNI. Le patient doit être informé de cette perspective.

### – La trachéotomie :

Elle nécessite une effraction corporelle, limite d'emblée les possibilités d'expression verbale. Elle permet l'aspiration endobronchique, la protection des voies aériennes supérieures et respecte l'image du visage. Elle peut être proposée en cas d'échec ou d'intolérance à la VNI (3 à 5 % des cas) ou en cas d'encombrement bronchique réfractaire aux techniques de drainage bronchique instrumentales (surtout observée dans les formes bulbaires). Cependant cette mesure n'empêche pas l'aggravation sur le plan moteur et exige un environnement familial et social. La décision doit donc être prise en accord avec le patient et la personne de confiance après une information éclairée.

#### 8.1.7. Prise en charge en soins palliatifs :

Dès le début de la maladie, la prise en charge de la maladie est multidisciplinaire, permettant un climat de confiance propice à l'échange, de tenir compte au mieux de l'évolution. Cette démarche décisionnelle collégiale est appliquée aux différents stades de la maladie et peut s'ouvrir assez rapidement à l'équipe de soins palliatifs. L'approche palliative cherche à améliorer la qualité de vie jusqu'au stade terminal.

## 8.2.LES THERAPEUTIQUES MEDICAMENTEUSES :

### 8.2.1. Les Traitements à visée étiologique :

#### 8.2.1.1. Riluzole :

Le riluzole (Rilutek®) est le seul médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans la SLA. Fondée sur l'hypothèse excitotoxique, le riluzole est une benzothiazole fluorée qui inhibe la libération présynaptique du glutamate. Cette molécule prolonge la survie en moyenne de 3 mois. Les résultats d'un des premiers essais thérapeutiques (120) suggéraient que le riluzole était plus efficace chez les patients ayant une forme de début bulbaire. Mais cela n'a pas été confirmé par la suite. En 2007, une méta-analyse publiée dans la revue Cochrane (60) est réalisée pour étudier l'efficacité du riluzole. L'étude confirme que la dose de 100 mg de riluzole par jour prolonge probablement la médiane de survie de deux ou trois mois chez les patients atteints de SLA. Aucune action thérapeutique sur les fonctions motrices, la fonction respiratoire, les fasciculations, la force musculaire et sur les symptômes moteurs n'a été mise en évidence. Le riluzole est indiqué pour prolonger la durée de vie ou pour retarder le recours à la ventilation mécanique assistée chez les patients atteints de SLA. Le riluzole n'a pas montré d'effet bénéfique aux stades avancés de la SLA. La posologie quotidienne recommandée chez l'adulte ou la personne âgée est de 100 mg, soit 50 mg toutes les 12 heures. Il est conseillé de débiter le traitement sans retard dès la suspicion du diagnostic pour en tirer le maximum de bénéfices (75). Le traitement est dans l'ensemble bien toléré. Les principaux effets indésirables sont l'asthénie, les nausées et l'augmentation des aminotransférases. L'AMM recommande de contrôler les transaminases hépatiques tous les mois pendant les 3 premiers mois, puis tous les 3 mois la première année de traitement.

#### 8.2.1.2. Alpha-tocophérol :

La vitamine E a fait l'objet d'études dans le SLA. Il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif ni sur la détérioration fonctionnelle, ni sur la survie. Ce traitement n'a pas l'AMM, cependant la conférence de consensus de 2005 (75) recommande l'utilisation conjointe de l'alpha-tocophérol au riluzole car une étude randomisée en double aveugle de l'alphatocophérol (à la posologie de 1 000 mg/jour) contre placebo chez des patients déjà traités par riluzole montre, avec une faible significativité, un ralentissement du passage des stades initiaux au stade avancé de la SLA.

### 8.2.1.3. Les perspectives thérapeutiques (121) :

- Le lithium :

En 2008, l'article de Fornai et al (122) montre un effet bénéfique du lithium sur les modèles de souris SOD1-SLA et surtout chez des patients souffrant de SLA. Il s'agit d'un essai thérapeutique monocentrique, randomisé entre deux groupes parallèles, en simple insu. 44 patients ont été inclus, 16 patients étaient traités par carbonate de lithium (300mg/j) associé au riluzole (100mg/ j) et 28 patients étaient traités par riluzole seul (100 mg/j). Un effet important du lithium sur la survie a été observé, puisqu'à la fin de l'étude (durée de 15 mois) aucun patient n'était décédé dans le groupe traité par lithium alors qu'un taux de décès de 29 p. 100 était observé chez les patients traité par riluzole seul ( $p < 0,05$ ). Cependant les effectifs sont insuffisants pour conclure sur l'efficacité réelle du lithium. Des essais thérapeutiques dans de plus larges populations de patients SLA sont en cours.

- Arimoclomol :

L'arimoclomol est une molécule qui serait susceptible de limiter l'accumulation de protéines anormales qui conduisent à la formation d'agrégats toxiques dans les motoneurons. Elle a montré son rôle neuroprotecteur chez des souris SOD1-SLA. Un essai de phase II (123) a été réalisé en 2008 chez des patients SLA permettant de montrer la bonne tolérance de ce traitement. Une étude d'efficacité est planifiée.

- Traitement par cellules souches provenant de la moelle osseuse :

La transplantation de cellules souches mésenchymateuses issues de la moelle osseuse au niveau de la moelle épinière a déjà été réalisée chez des modèles de souris SOD1-SLA (124), mais aussi chez des patients SLA (125). Les résultats paraissent encourageants (bonne tolérance, ralentissement de la progression) mais ne permettent pas de conclure du fait du nombre limité de patients.

- La stimulation répétitive magnétique transcrânienne :

Cette méthode permettrait de moduler l'excitabilité corticale. En raison des hypothèses sur l'implication des phénomènes excitotoxiques dans la SLA, la stimulation répétitive magnétique transcrânienne est en cours d'évaluation dans la SLA. Certaines études tendent à montrer un bénéfice de ce traitement mais surtout en tant que traitement symptomatique sur les symptômes musculaires et de façon transitoire (126).

### 8.2.2. Thérapeutiques symptomatiques :

La prise en charge thérapeutique inclut également toutes les mesures symptomatiques dans le but d'améliorer la qualité de vie. Le tableau suivant récapitule les principaux symptômes gênants dans la SLA.

**Tableau 5** : Symptômes attribuables à la SLA,

*(d'après J D Mitchell, G D Borasio Amyotrophic lateral sclerosis Lancet 2007)*

- Conséquences directe de la dégénérescence motoneuronale :
  - Faiblesse musculaire et amyotrophie
  - Spasticité
  - Dysarthrie
  - Dysphagie
  - Dyspnée
  - Labilité émotionnelle
- Symptômes indirectement liés à la perte motoneuronale :
  - Troubles psychologiques
  - Troubles du sommeil
  - Constipation
  - Stase salivaire
  - épaissement de la consistance salivaire
  - Symptômes d'hypoventilation chronique
  - Douleur

#### 8.2.2.1. Douleurs :

Les crampes sont les douleurs les plus fréquentes aux stades initiaux et intermédiaires de la SLA. Aucune étude méthodologiquement robuste n'a été effectuée dans la SLA pour valider l'efficacité des différentes molécules. Il est parfois utilisé si elles sont peu invalidantes la vitamine E ou le magnésium (127). En cas de crampes plus sévères, il est souvent utilisé des dérivés de la quinine mais aussi d'autres molécules (baclofène, phénytoïne, gabapentine, carbamazépine...). En dehors des camps, à un stade plus avancé, les patients présentent des douleurs secondaires à des rétractions musculosquelettiques ou aux points de pression liée à l'immobilité relèvent à la fois de soins spécifiques de kinésithérapie et d'ergothérapie par la recherche des différentes installations et aides techniques. Les molécules prescrites ne sont pas spécifiques, elles s'appuient sur les bonnes pratiques de la prise en charge de la douleur chronique, incluant le maniement ajusté des opiacés même en cas d'insuffisance respiratoire (75).

#### 8.2.2.2. Spasticité :

La spasticité est à l'origine de douleurs, elle aggrave le handicap moteur et réduit la qualité de vie. Il importe cependant de respecter le niveau de spasticité fonctionnellement utile. La molécule la plus utilisée est le baclofène. En administration orale, il convient de rechercher progressivement la dose minimale efficace sans dépasser 10 mg/kg. Le baclofène par voie intrathécale peut également être utilisé chez des patients ayant une spasticité très douloureuse comme le montre une étude de 2008 McClelland et al (128). Il est nécessaire dans ce cas de réaliser un test préopératoire simple qui permet de prédire l'efficacité. La tizanidine, disponible en France en autorisation temporaire d'utilisation (ATU), la memantine (127) ainsi que les autres molécules antispastiques (dantrolène, benzodiazépines) sont diversement proposées (75).

#### 8.2.2.3. Labilité émotionnelle (rire et pleurer spasmodiques) :

La labilité émotionnelle s'intègre dans le cadre du syndrome pseudo-bulbaire et touche environ 50 % des patients. Elle retentit non seulement sur le patient mais également sur les proches, avec un retentissement sur la vie sociale. Son traitement est donc important à considérer afin d'améliorer la qualité de vie du patient, de l'entourage, notamment par l'amélioration des relations interindividuelles. Ce symptôme répond bien aux traitements (127). Les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont les traitements les plus utilisés. À noter une étude randomisée en double aveugle (129) utilisant le dextrometorphan associé au sulfate de quinidine montrant une amélioration significative jugée sur une échelle de labilité émotionnelle (CNS-LS) et des échelles de qualité de vie (QOL, QOR), et sur les symptômes. Il importe cependant de noter la fréquence (89 %) des effets secondaires (nausées, somnolences). Ce résultat doit être confirmé par des travaux complémentaires. Ces médicaments n'ont pas d'AMM dans cette indication. La conférence de consensus de 2005 (75) recommande l'utilisation en première intention des antidépresseurs tricycliques du fait de leur action combinée sur les troubles salivaires. En cas d'intolérance aux tricycliques un traitement par inhibiteurs de la recapture de la sérotonine est proposé (seule la fluvoxamine a fait l'objet d'une étude).

#### 8.2.2.4. Troubles salivaires :

Dans la SLA, les troubles salivaires sont le fait de modifications de la consistance salivaire, de troubles de la posture céphalique, d'un défaut d'occlusion des lèvres et surtout de troubles de



la déglutition. Il s'agit le plus souvent de stase salivaire, en effet le débit salivaire est le plus souvent diminué, des cas de xérostomie ont été décrits.

- Traitement de la stase salivaire :

Par voie générale, les antidépresseurs tricycliques sont proposés en première intention. La scopolamine est proposée par voie transdermique ou sous-cutanée. Pour les patients présentant des contre-indications aux anticholinergiques, la clonidine (catapressan®) est proposée. En ce qui concerne les traitements locaux de la stase salivaire, il faut proposer en première intention, les mesures physiques (installation facilitant la déglutition, soins de bouche, aspirations mécaniques par matériel portable). Ensuite, l'utilisation de collyre d'atropine administré par voie sublinguale peut être proposée, voire des patchs de scopolamine. Des techniques plus récentes, non encore validées, font appel à l'injection de toxine botulique dans les glandes salivaires sous repérage échographique. Une étude prospective, non contrôlée de 2008 (130) utilisant la toxine B semble mettre en évidence des résultats intéressants. 75% des patients de cette étude ont une amélioration d'au moins 50 % de la gêne liée aux troubles salivaires qui se maintenait à trois mois. Parmi les autres alternatives thérapeutiques, la place de la radiothérapie des glandes salivaires reste incomplètement définie.

- Traitement des modifications de la consistance salivaire :

La production d'une salive épaisse, attribuée à une innervation  $\beta$ -adrénergique, conduit à proposer un traitement par  $\beta$ -bloquants : le propranolol et le métoprolol ont fait l'objet d'une étude ouverte.

- Xérostomie :

La sécheresse buccale survient particulièrement chez les patients présentant une atteinte bulbaire évoluée. Elle est liée à une respiration bouche ouverte la nuit et peut s'associer à une stase salivaire diurne, ce qui rend son traitement particulièrement délicat. Le traitement comprend les simples mesures d'humidification, les soins de bouche citronnés et l'utilisation nocturne de spray de salive artificielle ou de pilocarpine.

#### 8.2.2.5. Dépression et anxiété :

Elles sont fréquemment associées et peuvent se rencontrer à tous les stades de la maladie. Elles font l'objet avant tout d'une proposition de prise en charge psychothérapeutique. Du fait de l'action des antidépresseurs tricycliques sur la labilité émotionnelle et les troubles salivaires, la conférence de consensus de 2005 (75) recommande leur utilisation en première intention en cas de dépression. 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

#### 8.2.2.6. Troubles du sommeil :

Ils sont plurifactoriels et doivent faire rechercher plus particulièrement des signes d'hypoventilation alvéolaire, un syndrome d'apnées du sommeil, un syndrome anxiodépressif. Le traitement spécifique de l'insomnie repose en première intention sur les antihistaminiques pour leur faible effet dépresseur respiratoire. Les hypnotiques type zolpidem et zopiclone sont prescrits de préférence aux benzodiazépines.

#### 8.2.2.7. Constipation

Elle est quasi constante, liée à l'immobilité, aux modifications des apports nutritionnels et parfois d'origine iatrogène. Sa prise en charge repose avant tout sur des mesures hygiéno-diététiques, les massages et la verticalisation tant qu'elle est possible. La prise en charge médicamenteuse n'est pas spécifique à la SLA.

**DEUXIEME PARTIE**

**ETUDE D'UNE COHORTE DE 151 PATIENTS**

**ATTEINTS DE**

**SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE**

---

## **1. OBJECTIFS DE L'ETUDE :**

La SLA est une maladie neuro-dégénérative dont l'évolution naturelle aboutit au décès, avec une médiane de survie depuis les premiers symptômes d'environ 30 mois. Cependant, il existe d'importantes différences évolutives. Environ 10 % des patients ont une survie inférieure à un an, tandis qu'environ 10 % vivent au-delà de 5 ans. La durée d'évolution semble liée à certains facteurs pronostiques comme la forme clinique, l'âge de début de la maladie, le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic. Cependant il est difficile pour le clinicien de prédire le profil évolutif des patients dès la phase diagnostique. Une étude précise des facteurs pronostiques liés aux profils évolutifs des patients est nécessaire afin d'aider le clinicien à anticiper la prise en charge des patients en insistant sur les facteurs potentiellement accessibles à une stratégie thérapeutique symptomatique.

### **1.1.OBJECTIF PRINCIPAL :**

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les facteurs pronostiques de survie sociodémographiques et cliniques des patients atteints de SLA selon leur profil évolutif.

Les survies ont été calculées par rapport à la date d'apparition des premiers symptômes. Nous avons catégorisé la durée de survie des patients selon 3 profils évolutifs différents :

- Survie courte, inférieure à 18 mois
- Survie intermédiaire, comprise entre 18 mois (inclus) et 60 mois (exclus).
- Survie prolongée, supérieure ou égale à 60 mois.

### **1.2.OBJECTIF SECONDAIRE :**

Déterminer un score prédictif de survie des patients atteints de SLA utilisable en pratique clinique et dès la première évaluation clinique afin de différencier survie courte et survie intermédiaire, survie prolongée et survie intermédiaire.

## **2. PATIENTS ET METHODES :**

### **2.1. SCHEMA DE L'ETUDE :**

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle, de type étude pronostique analytique, fondée sur les données d'une cohorte incidente monocentrique de patients atteints de SLA.

### **2.2. POPULATION DE L'ETUDE :**

Cette étude a été réalisée au sein du centre expert SLA du CHU de Limoges.

#### **2.2.1. Critères d'inclusion :**

La population de l'étude correspond à l'ensemble des patients SLA, inclus dans ce centre SLA entre le 1<sup>er</sup> janvier 1997 et le 31 décembre 2003.

Seuls les patients dont le diagnostic de SLA était « certain », « probable » ou « probable avec les résultats de laboratoire » selon les critères révisés d'El Escorial (critères Airline House en 2001) (78) ont été inclus.

#### **2.2.2. Critères de non inclusion :**

- Patients perdus de vue
- Patients présentant des données manquantes pour les variables cliniques
- Patients dont la première évaluation clinique était réalisée plus de 18 mois après la date de diagnostic de la SLA.

#### **2.2.3. Justification des choix méthodologiques :**

Les patients dont le diagnostic de SLA a été posé à partir de 2004 n'ont pas été retenus de façon à ce que chaque patient ait pu bénéficier potentiellement d'un suivi d'au moins 5 ans (60 mois). Ainsi, les trois groupes de patients, déterminés selon le profil évolutif, sont représentatifs de l'évolution de la maladie (estimation non biaisée de la proportion des différents profils évolutifs).

### 2.3.PARAMETRES ETUDIES :

L'ensemble des données sociodémographiques et neurologiques a été extrait de la base informatique du centre SLA qui contient des données cliniques recueillies de façon prospective pour tous les patients SLA. La base de données a été approuvée par la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) en 2002 et les patients avaient donné leur consentement pour le recueil des données. La fin de la collecte des données était le 1<sup>er</sup> Mars 2009.

Dans ce centre expert SLA, les patients bénéficiaient d'une prise en charge multidisciplinaire avec un suivi trimestriel, du diagnostic jusqu'au décès.

#### 2.3.1. L'évaluation neurologique :

Le neurologue déterminait selon l'histoire clinique la date du début de la maladie correspondant à la date des premiers symptômes et le mode de début de la maladie (bulbaire, spinal cervical ou lombaire).

Le même neurologue à chaque consultation trimestrielle :

- définit le diagnostic selon les critères d'Airlie House.
- réalise le testing musculaire manuel (MMT). La cotation de 30 muscles s'inscrit dans le MRC score (medical research council) dont le score maximal est 150.
- détermine le score ALSFRS dont le maximum est 40.
- note les différentes thérapeutiques mises en place au cours de l'évolution de la maladie (gastrostomie, ventilation non invasive (VNI), trachéotomie).

#### 2.3.2. L'évaluation nutritionnelle :

Elle est réalisée dans l'unité nutrition du centre SLA.

Lors de la première évaluation, les patients sont pesés, mesurés et le poids usuel est déterminé par l'interrogatoire, il correspond au poids 6 mois avant l'apparition des premiers symptômes. L'IMC (Indice de masse corporelle) et la variation de poids (en pourcentage) sont calculées.

$$\text{IMC} = \frac{\text{poids (kg)}}{\text{taille}^2 \text{ (cm)}}$$

$$\text{variation de poids} = \frac{(\text{poids usuel} - \text{poids au diagnostic}) \times 100}{\text{poids usuel}}$$

Lors des évaluations nutritionnelles suivantes les patients sont systématiquement pesés de façon à calculer l'IMC.

A noter que les autres paramètres évalués lors de l'évaluation nutritionnelle (pli cutané tricipital, circonférence musculaire brachiale, données de l'impédancemétrie...) n'ont pas été extraits de la base de données pour la réalisation de cette étude.

### 2.3.3. L'évaluation respiratoire :

La réalisation d'explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) dans le cadre du suivi multidisciplinaire nous a permis de recueillir pour chaque patient la CVF (capacité vitale forcée) exprimée en pourcentage de la valeur théorique.

### 2.3.4. Date de décès :

Enfin, pour déterminer de façon exacte la médiane de survie pour l'ensemble du groupe et répartir les patients selon trois groupes de survie, les dates de décès ont été confirmées par un certificat de décès obtenu par le registre de l'état civil dans les communes de naissance des patients.

## 2.4. METHODOLOGIE STATISTIQUE :

### 2.4.1. Analyses descriptives :

Les variables quantitatives ont été décrites en utilisant la médiane et le premier et troisième quartiles (IQR = interquartile range). Les variables qualitatives ont été décrites en utilisant l'effectif et le pourcentage. La description de la survie des patients a été réalisée en utilisant la méthode de Kaplan Meier. Le temps de base était le délai en mois entre la date des premiers symptômes et la date de décès du patient ou la date de censure (dernière consultation auprès du centre SLA).

### 2.4.2. Analyses comparatives :

Les comparaisons des variables quantitatives ont été effectuées en utilisant le test de Kruskal-Wallis du fait de la non normalité de leurs distributions. Les comparaisons des pourcentages

de ces variables ont été effectuées à partir des tests du Chi 2 ou test de Fischer, en fonction du respect des conditions d'application.

#### 2.4.3. Analyse principale :

La valeur pronostique des facteurs sociodémographiques et cliniques évalués au diagnostic a été déterminée en utilisant le modèle de régression logistique. Celui-ci a été utilisé afin d'expliquer le profil évolutif : survie courte / survie intermédiaire / survie prolongée. La survie intermédiaire a été utilisée comme référence. La valeur pronostique de chaque facteur était exprimée en odds-ratio (OR) avec un intervalle de confiance à 95% (IC95%), pouvant être interprété comme un risque relatif.

Des analyses univariées ont été réalisées pour tous les facteurs mesurés. Le modèle multivarié initial contenait l'ensemble des variables présentant un degré de significativité inférieur à 0,25 en analyse univariée. Le modèle multivarié initial a été simplifié en utilisant la méthode pas à pas descendante. Le modèle multivarié final retenait les variables présentant un degré de significativité inférieur à 0,05. Les interactions pertinentes ont été recherchées dans le modèle final. Un degré de significativité inférieur à 0,05 était considéré statistiquement significatif.

#### 2.4.4. Elaboration de scores pronostiques :

Sur la base des coefficients obtenus par régression logistique multivariée nous avons élaboré deux scores :

- Un score ayant pour objet d'identifier les patients déclineurs rapide versus déclineurs intermédiaires.
- Un score ayant pour objet d'identifier les patients déclineurs lents versus déclineurs intermédiaires.

L'évaluation des capacités discriminantes de ces deux scores a été réalisé par utilisation d'une Courbe ROC (Receiver Operating Characteristic) ayant permis de déterminer le meilleur seuil statistique aboutissant au meilleurs compromis entre la sensibilité et spécificité. Pour chacun des deux seuils retenus dans le cadre des deux scores, nous avons calculé la sensibilité et spécificité assortis de leurs intervalles de confiance. L'aire sous la courbe ROC (AUROC) a également été déterminée assortie de son intervalle de confiance à 95%.



### 3. RESULTATS :

#### 3.1. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA POPULATION GENERALE ET DES 3 GROUPES DE SURVIE :

##### 3.1.1. Constitution de la population d'étude :

Sur les 178 cas incidents de SLA diagnostiqués pendant la période considérée, 151 (85%) ont été retenus pour la réalisation de cette étude (*figure 1*).

- Deux patients ont en effet été perdus de vue.
- Pour dix patients, des données concernant l'évaluation clinique étaient manquantes, ils ont donc été exclus de l'étude.
- Enfin, quinze patients, non suivis dans le centre SLA de Limoges au début de leur maladie, ont été exclus de cette étude car les premières évaluations cliniques disponibles étaient réalisées plus de 18 mois après le diagnostic de SLA.

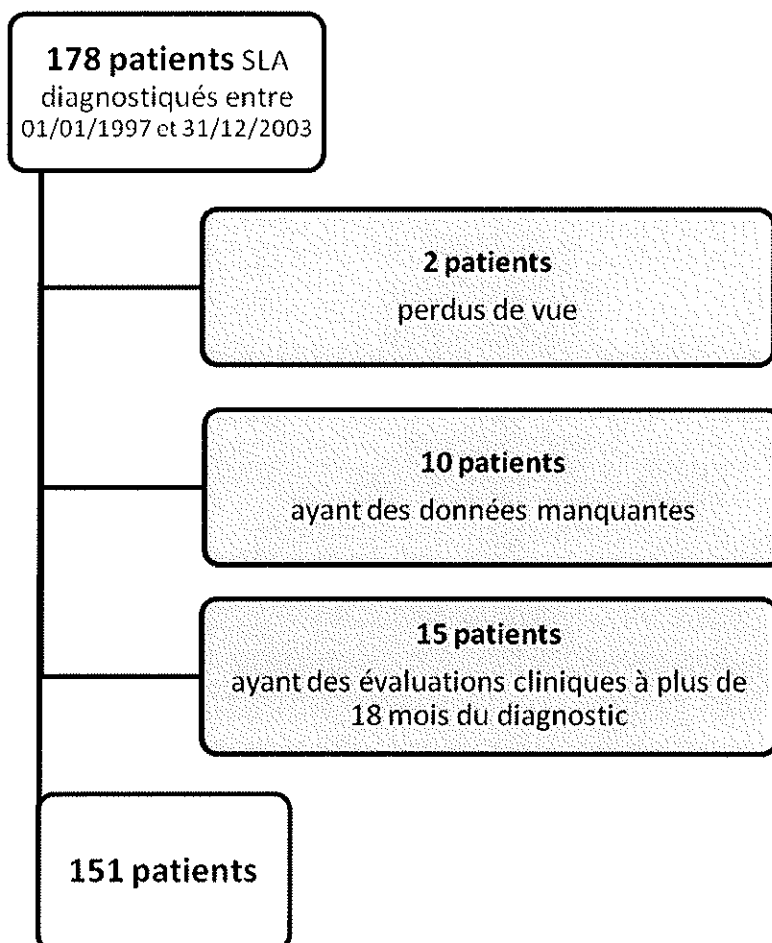
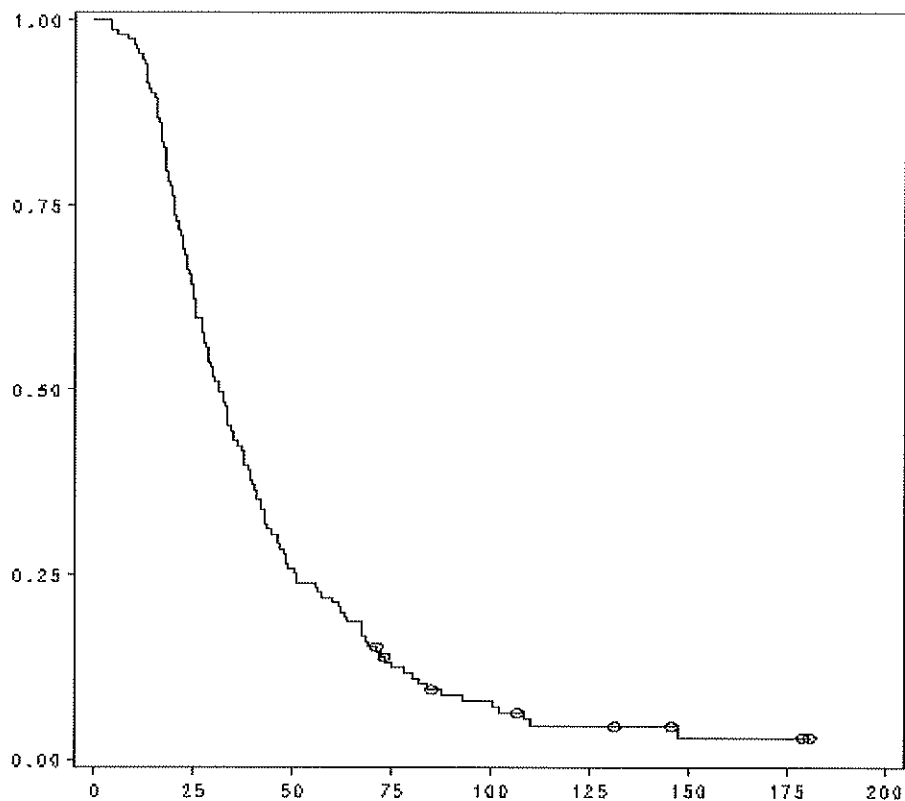


Figure 1 : Organigramme de la constitution de la population de l'étude.

### 3.1.2. Médiane de survie :

La médiane de survie de notre population, calculée par rapport à la date des premiers symptômes, était de 31,25 mois (IQR 20,13 – 50,86) (*figure 2*).

#### Fonction de survie (%)



Délai de survie depuis les premiers symptômes (mois)

*Figure 2 : Courbe de survie*

### 3.1.3. Répartition de la population selon la survie :

Notre population était constituée de 151 patients ayant une SLA, suivis au centre SLA du CHU de Limoges et dont le diagnostic a été fait entre le 1 janvier 1997 et le 31 décembre 2003.

L'organigramme suivant (*figure 3*) met en évidence la répartition des patients selon leur survie par rapport à la date des premiers symptômes :

- Survie courte, inférieure à 18 mois
- Survie intermédiaire, comprise entre 18 mois et 60 mois.

- Survie prolongée, supérieure ou égale à 60 mois.

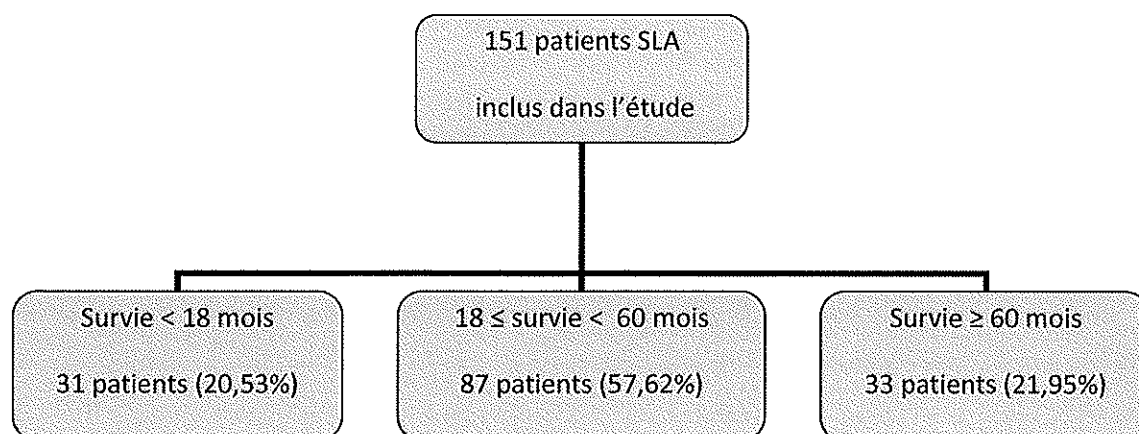


Figure 3 : répartition des patients inclus dans l'étude selon leur survie.

#### 3.1.4. Description de la population globale (Tableaux 7 et 8) :

Dans la population de notre étude, l'âge médian au début de la maladie était de 64,78 ans (IQR 55,45 – 71,12) avec un sex-ratio de 1,25 hommes pour 1 femme. Le délai médian au diagnostic, calculé entre la date des premiers symptômes et la date de diagnostic était de 7,89 mois (IQR 5,43 – 12,5).

Concernant la forme clinique de début, dans notre population sur 151 patients,

- 51 patients ont débuté par une forme bulbaire (33,77%)
- 100 patients ont débuté par une forme spinale (66,23 %), répartis de façon égale entre une atteinte initiale aux membres supérieurs et aux membres inférieurs.
- Aucun patient n'a débuté la maladie par une atteinte respiratoire.

La majorité des patients de notre étude avaient un stade « probable » au diagnostic (environ 67,54%), selon les critères Airlie House. Les stades « certain » et « possible » étaient retenus au moment du diagnostic respectivement pour 13,25% et 19,21% des patients.

L'évaluation clinique initiale retrouvait (Tableau 8) :

- Un ALSFRS médian de 32/40 (IQR 27 – 35)
- Un MMT médian de 129/150 (IQR 113 – 143)
- Une CVF médiane de 87% de la valeur théorique (IQR 69 – 106)
- Une variation de poids médiane de -1,57 Kg (IQR -6,27 – 0,00)

### 3.1.5. Prise en charge thérapeutique au cours de l'évolution de la maladie (*Tableau 6*)

#### 3.1.5.1. Mise en place d'une gastrostomie :

Au cours du suivi de notre population, 46 patients sur 151 soit 30,46% ont bénéficié d'une mise en place de sonde de gastrostomie. Selon les groupes de survie, la répartition est relativement homogène (21,58 % des patients du groupe 1, 31,03 % des patients du groupe 2, 36,36 % des patients du groupe 3).

Le délai médian entre le début de la maladie et cette intervention était de 24,39 mois (IQR 15,06 – 31,61) avec des différences importantes selon les 3 groupes (*Tableau 6*).

#### 3.1.5.2. Mise en place d'une ventilation non invasive (VNI) :

31 patients de notre étude ont bénéficié durant leur suivi d'une VNI, soit 20,53%. Il s'agissait essentiellement de patient des groupes 2 et 3. La médiane du délai entre la date des premiers symptômes et la mise en place de VNI était de 31,05 mois (IQR 21,15 – 38,62).

#### 3.1.5.3. Mise en place d'une trachéotomie :

Dans notre étude, 6 patients atteints de SLA ont choisi de bénéficier d'une trachéotomie, soit 3,97% avec un délai médian par rapport au début de la maladie de 31,6 mois (IQR 24,6 – 37,60). Aucun de ces patients n'appartenait au groupe de survie courte.

Tableau 6 : Mesures thérapeutiques au cours de l'évolution de la maladie dans la population globale et selon les groupes de su

Mesures thérapeutiques	Population globale (N = 151)		Groupe 1 (N = 31) (survie < 18 mois)		Groupe 2 (N = 87) (18 mois ≤ survie < 60 mois)		Groupe 3 (N = 33) (survie ≥ 60 mois)	
	Effectif ou Médiane	% ou IQR	Effectif ou Médiane	IQR	Effectif ou Médiane	IQR	Effectif ou Médiane	IQR
<b>Gastrostomie</b>	46	30,46	7		27		12	
délai (mois)	24,39	(15,06 - 31,61)	10,49	(8,19 - 15,06)	22,66	(16,78 - 26,88)	43,96	(32,60 - 61,71)
<b>VNI</b>	31	20,53	2		20		9	
délai (mois)	31,05	(21,15 - 38,62)	9,93	(9,64 - 10,23)	28,5	(20,46 - 34,72)	69,7	(31,18 - 72,89)
<b>Trachéotomie</b>	6	3,97	0		3		3	
délai (mois)	31,60	(24,60 - 37,60)	--	--	27,6	(24,44 - 35,66)	37,6	(24,60 - 56,05)

Légende : IQR : interquartile range, VNI : Ventilation non invasive

Délai : entre les premiers symptômes et la date de la mesure thérapeutique

### 3.1.6. Analyse comparative des variables sociodémographiques et cliniques selon le profil évolutif :

Les descriptions et comparaisons des variables en fonction des profils évolutifs sont résumées dans les tableaux 7 et 8.

#### – **L'âge** (tableau 7) :

Dans notre population, l'âge médian au début de la maladie selon les groupes de survie était peu différent compris entre 62 et 67 ans (différence non statistiquement significative  $p=0,23$ ).

#### – **Le sex-ratio** (tableau 7) :

Le sex-ratio est en faveur des hommes dans le groupe de survie courte et prolongée (respectivement 1,58 H/1 F et 1,72 H/1 F) et il est proche de 1 dans le groupe de survie intermédiaire. Globalement il n'y avait pas de différence de répartition des profils de survie selon le sexe ( $p=0,33$ ).

#### – **Le délai entre le début de la maladie et le diagnostic** (Tableau 7) :

En revanche le délai au diagnostic était significativement différent entre les 3 groupes de survie ( $p < 0,0001$ ). En effet on retrouvait selon les groupes de survie, un délai médian de :

- 5,03 mois (IQR 2,93 – 6,41) pour le groupe 1
- 8,52 mois (IQR 5,72 – 12,40) pour le groupe 2
- 12,56 mois (IQR 8,45 – 23,26) pour le groupe 3

#### – **La forme clinique initiale** (Tableau 7) :

La forme clinique de début était semblable pour les groupes de survie courte et intermédiaire (environ 38% d'atteinte bulbaire initiale et 62% d'atteinte spinale initiale). Dans le groupe de survie prolongée, l'atteinte bulbaire initiale est moins fréquente (21,22%) sans toutefois qu'une différence significative puisse être mise en évidence par le test du Chi2 ( $p=0,22$ ).

#### – **Le stade de la maladie au diagnostic** (Tableau 7) :

Selon les critères Airlie House (76), on a constaté que :

- La majorité des patients, quel-que-soit leur groupe de survie avaient un diagnostic « probable ».

- Une proportion plus importante de patients du groupe de survie 3 avait un diagnostic « possible » (24,24% versus 12,90% pour le groupe de survie courte et 19,54% pour le groupe de survie intermédiaire).
  - Aucun patient du groupe 3 (survie prolongée) n'avait un diagnostic « certain »
- A partir du test de Fischer, une différence significative entre les 3 groupes de survie a été mise en évidence ( $p = 0,047$ ).

– **Forme clinique initiale** (tableau 7) :

La forme clinique de début était semblable pour les groupes de survie courte et intermédiaire (environ 38% d'atteinte bulbaire initiale et 62% d'atteinte spinale initiale). Dans le groupe de survie prolongée, l'atteinte bulbaire initiale est moins fréquente (21,22%) sans toutefois qu'une différence significative puisse être mise en évidence par le test du Chi2.

– **Le stade de la maladie** (Tableau 7) :

Concernant le stade de la maladie au diagnostic, selon les critères Airlie House (78), on a constaté que :

- La majorité des patients, quel-que-soit leur groupe de survie avait un diagnostic « probable ».
- Une proportion plus importante de patients du groupe de survie 3 avait un diagnostic « possible ».
- Aucun patient du groupe 3 (survie prolongée) n'avait un diagnostic « certain » (24,24% vs 12,90% dans le groupe 1 et 19,54% dans le groupe 2)

A partir du test de Fischer, une différence significative entre les « groupes de survie a été mise en évidence ( $p = 0,047$ ).

– **L'ALSFRS** (Tableau 8) :

L'ALSFRS médian lors de la première évaluation était identique dans le groupe 2 et 3 (32/40), et à 29/40 dans le groupe 1 ce qui n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les groupes ( $p = 0,18$ ).

– **Le MMT** (Tableau 8) :

De la même façon, le MMT médian était identique dans le groupe 2 et 3 (130/150), et à 121/150 dans le groupe 1 ce qui n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative entre les groupes ( $p = 0,25$ ).

– **La CVF (Tableau 8) :**

En revanche, la médiane de la CVF initiale apparaissait d'autant plus altérée que le patient avait eu une survie courte. Ainsi, la CVF médiane était de 76% dans le groupe 1, 87% dans le groupe 2 et 103% dans le groupe 3. Une différence significative ( $p = 0,003$ ) était mise en évidence entre les distributions respectives de la CVF entre les 3 groupes (à partir du test de Kruskal-Wallis).

– **La variation de poids (Tableau 8) :**

Le pourcentage de variation de poids, entre le poids usuel (6 mois avant l'apparition des premiers symptômes) et le poids lors de la première évaluation, est compris, selon les 3 groupes, entre -2,30% et -1,09%. La différence n'était pas statistiquement significative ( $p=0,28$ ).

**Au total**, à l'issue de la comparaison des variables en analyse univariée selon les profils évolutifs, nous avons identifié une différence statistiquement significative en fonction des profils évolutifs pour les variables suivantes :

- Le délai entre le début de la maladie et le diagnostic ( $p < 0,0001$ )
- Le stade de la maladie au diagnostic selon les critères Airlie House ( $p = 0,047$ )
- La CVF ( $p = 0,003$ ).



**Tableau 7 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients dans la population globale et selon les 3 groupes de survie.**

Caractéristiques	Population globale (N = 151)		Groupe 1 (N = 31) (survie < 18 mois)		Groupe 2 (N = 87) (18 mois ≤ survie < 60 mois)		Groupe 3 (N = 33) (survie ≥ 60 mois)		valeur p
	Médiane ou Effectif	IQR ou %	Médiane ou Effectif	IQR ou %	Médiane ou Effectif	IQR ou %	Médiane ou Effectif	IQR ou %	
Age aux premiers symptômes (années)	64,78	(55,45 - 71,12)	66,45	(58,41 - 75,41)	65,38	(55,73 - 70,22)	62,74	(50,28 - 69,29)	0,23
Sexe (masculin/féminin)	84/67	55,63/44,37	19/12	61,29/38,71	44/43	50,57/49,43	21/12	63,64/36,36	0,34
Délai diagnostic (mois)	7,89	(5,43 - 12,56)	5,03	(2,93 - 6,41)	8,52	(5,72 - 12,40)	12,56	(8,45 - 23,26)	<b>&lt; 0,0001</b>
Statut vital à la fin du recueil (décédés/vivants)	143/8	94,70/5,30	31/0	100/0	87/0	100/0	25/08	75,76/24,24	
Survie par rapport aux premiers symptômes (mois)	31,25	(20,13 - 50,86)	15,46	(12,00 - 17,01)	31,18	(24,08 - 40,72)	78,22	(68,65 - 102,08)	
Forme de début									0,22
Bulbaire	51	33,77	12	38,71	32	36,79	7	21,22	
spinal	100	66,23	19	61,29	55	63,21	26	78,78	
cervical/lombaire	53/47	35,1/31,13	11/8	35,48/25,81	28/27	32,18/31,03	14/12	42,42/36,36	
Critères Airline House au diagnostic									<b>0,047</b>
SLA cliniquement certain	20	13,25	4	12,90	16	18,39	0	0,00	
SLA cliniquement probable	101	66,88	23	74,19	53	60,92	25	75,76	
SLA cliniquement probable + laboratoire	1	0,66	0	0,00	1	1,15	0	0,00	
SLA cliniquement possible	29	19,21	4	12,90	17	19,54	8	24,24	

légende : IQR : interquartile range, valeur p : degré de significativité

**Tableau 8 :** Description de l'évaluation clinique de la population globale et selon le groupe de survie.

EVALUATION CLINIQUE	Population globale (N = 151)			Groupe 1 (N = 31) (survie < 18 mois)			Groupe 2 (N = 87) (18 mois ≤ survie < 60 mois)			Groupe 3 (N = 33) (survie ≥ 60 mois)			valeur p
	Médiane	IQR		Médiane	IQR		Médiane	IQR		Médiane	IQR		
ALSFRS 1ère évaluation (/40)	32,00	(27,00 - 35,00)		29,00	(25,00 - 35,00)		32,00	(27,00 - 35,00)		32,00	(29,00 - 34,00)		0,18
MMT 1ère évaluation (/150)	129,00	(113,00 - 143,00)		121,00	(101,00 - 144,00)		130,00	(115,00 - 143,00)		130,00	(116,00 - 139,00)		0,25
CVF 1ère évaluation (% de la valeur théorique)	87,00	(69,00 - 106,00)		76,00	(54,00 - 95,00)		87,00	(66,00 - 103,00)		103,00	(86,00 - 117,00)		<b>0,0003</b>
<b>EVALUATION NUTRITIONNELLE</b>													
<b>Poids</b>													
poids usuel (Kg)	70,00	(60,00 - 80,00)		74,00	(60,00 - 82,00)		70,00	(60,00 - 79,00)		69,00	(59,00 - 79,00)		
1er poids (Kg)	67,40	(58,10 - 77,40)		70,00	(58,10 - 75,20)		67,40	(57,50 - 77,40)		67,20	(59,10 - 77,50)		
variation poids (%)	-1,57	(-6,27 - 0,00)		-1,22	(-9,32 - 0,00)		-2,30	(-7,28 - 0,14)		-1,09	(-3,33 - 0,00)		0,28
<b>IMC</b>													
IMC usuel	25,84	(23,58 - 29,73)		27,4	(25,10 - 30,12)		26,03	(23,52 - 29,09)		25,19	(23,38 - 28,33)		
1er IMC	25,24	(22,10 - 27,58)		25,73	(24,14 - 27,43)		24,43	(21,68 - 27,58)		25,10	(22,92 - 28,12)		
variation IMC	-0,39	(-1,60 - 0,00)		-0,33	(-2,37 - 0)		-0,53	(-1,78 - 0,04)		-0,26	(-0,91 - 0,00)		

Légende : IQR : interquartile range, valeur p : degré de significativité, ALSFRS : Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Score, MMT : Manual Muscular Testing,

CVF : Capacité vitale forcée, IMC : Indice de Masse Corporelle

variation poids : différence (en %) entre le poids usuel et le poids lors de la 1ère évaluation.

variation IMC : différence (en valeur absolue) entre l'IMC usuel et l'IMC lors de la 1ère évaluation.

## 3.2.ANALYSE DES FACTEURS PRONOSTIQUES :

L'odds ratio (OR) s'interprète comme un risque relatif (RR).

### 3.2.1. Analyse univariée :

Les résultats des analyses univariées sont présentés dans le tableau 9.

#### 3.2.1.1. Age :

L'odds ratio d'appartenir au groupe de survie rapide ou survie prolongée (avec le groupe de survie intermédiaire utilisé comme référence) a été calculé en fonction de l'âge lors des premiers symptômes. Les résultats ont été calculés pour 5 ans de plus.

La régression logistique permettant d'évaluer l'odds ratio d'être un déclineur rapide ou lent par rapport à un déclineur intermédiaire n'a pas mis en évidence d'association significative entre l'âge et le profil évolutif ( $p=0,072$ ).

#### 3.2.1.2. Sex ratio :

La régression logistique n'a pas mis en évidence d'association entre le sexe et le profil évolutif des patients ( $p=0,34$ ).

#### 3.2.1.3. Délai au diagnostic :

Il existait une association statistiquement significative entre le délai entre premiers symptômes et le diagnostic et le profil évolutif de survie ( $p<0,0001$ ). Les odds ratio ont été calculés pour une augmentation de 6 mois.

En effet, en comparant avec le groupe 2, déclineur intermédiaire, on obtenait :

- Pour le groupe 1, déclineur rapide OR 0,11 (IC 95% 0,04 – 0,32) indiquant que quand le délai diagnostic augmente de 6 mois, le risque d'être un déclineur rapide, diminue de 89%.
- Pour le groupe 3, déclineur lent, un OR 1,62 (IC 95% 1,17 – 2,22) indiquant que, lorsque le délai diagnostic augmente de 6 mois, le risque relatif d'être un déclineur lent, augmente de 62%.

#### 3.2.1.4. Forme clinique de début :

Il n'existait pas d'association significative entre la forme clinique (bulbaire/spinal) et le profil évolutif ( $p=0,23$ ).

#### 3.2.1.5. Capacité vitale forcée (CVF) :

Il existait une association statistiquement significative entre la CVF initiale et le profil évolutif de survie ( $p=0,0003$ ). Les odds-ratio ont été calculés pour 10 unités de CVF.

Pour chaque tranche de 10% supplémentaire de CVF initiale, la régression logistique retrouve un OR d'être un déclineur rapide à la limite de la significativité. En effet, en comparant avec le groupe 2, déclineur intermédiaire, on obtenait pour le groupe 1, déclineur rapide, un OR relatif de 0,86 (IC 95% 0,73 – 1,01) ( $p = 0,06$ ).

En revanche, pour une CVF augmentée de 10%, le risque d'être un déclineur lent augmentait de façon statistiquement significative de 33% ( $p = 0,03$ ).

#### 3.2.1.6. La variation de poids :

La variation de poids au diagnostic n'était pas associée de façon statistiquement significative au profil évolutif en analyse univariée au seuil de 5% ( $p=0,067$ ).

Toutefois alors qu'en comparaison avec le groupe 2, déclineur intermédiaire, on obtient pour le groupe 1, déclineur rapide, un OR de 0,95 (IC 95% 0,74 – 1,21) ( $p = 0,68$ ) ; pour une perte de poids de 5%, l'OR d'être un déclineur lent diminuait de 34%, ( $p = 0,02$ ) (OR = 0,66 ; IC 95% 0,47 – 0,94).

#### 3.2.1.7. MMT :

L'association entre le MMT initial et le profil évolutif de survie était à la limite de la significativité ( $p=0,053$ ). Les odds-ratio ont été calculés pour 5 unités du MMT.

La régression logistique permettant d'évaluer l'odds ratio d'être un déclineur lent par rapport à un déclineur intermédiaire n'a pas mis en évidence d'association significative ( $p=0,94$ ).

En revanche, pour un MMT augmentée de 5 points, le risque relatif d'être un déclineur rapide diminuait de façon statistiquement significative de 11% ( $p = 0,02$ ).

#### 3.2.1.8. ALSFRS :

L'association entre l'ALSFRS initiale et le profil évolutif de survie était à la limite de la significativité ( $p=0,059$ ). Les odds-ratio ont été calculés pour 5 unités de l'ALSFRS.

La régression logistique permettant d'évaluer l'odds ratio d'être un déclineur lent par rapport à un déclineur intermédiaire n'a pas mis en évidence d'association significative ( $p=0,76$ ).

En revanche, pour un ALSFRS augmenté de 5 points, le risque relatif d'être un déclineur rapide diminuait de façon statistiquement significative de 33% ( $p = 0,03$ ).

#### 3.2.1.9. Stade de la maladie au diagnostic, selon les critères Airline House :

En raison de l'absence de sujets déclineurs intermédiaires au stade certain au diagnostic, il a été nécessaire de regrouper l'information relative au stade de la maladie au diagnostic de la façon suivante : possible versus certain, probable, probable + laboratoire.

Il n'existait pas d'association significative entre la forme de la maladie (possible vs autres stades) et le profil évolutif ( $p=0,51$ )

Tableau 9 : Analyse univariée

	OR	IC 95%	<i>p</i> global	<i>p</i> par groupe
<b>Age aux premiers symptômes (pour 5 ans de plus)</b>			<b>0,072</b>	
groupe 1 : déclineurs rapides	1,09	0,90 - 1,31		0,38
groupe 2 : déclineurs intermédiaires	1			
groupe 3 : déclineurs lents	0,86	0,73 - 1,01		0,07
<b>Sexe (femmes vs hommes)</b>			0,34	
groupe 1 : déclineurs rapides	0,65	0,28 - 1,49		0,31
groupe 2 : déclineurs intermédiaires	1			
groupe 3 : déclineurs lents	0,58	0,26 - 1,33		0,20
<b>Délai diagnostic (pour 6 mois de plus)</b>			<b>&lt; 0,0001</b>	
groupe 1 : déclineurs rapides	0,11	0,04 - 0,32		< 0,0001
groupe 2 : déclineurs intermédiaires	1			
groupe 3 : déclineurs lents	1,615	1,17 - 2,22		0,003
<b>Forme clinique de début bulbaire (bulbaire vs spinal)</b>			<b>0,23</b>	
groupe 1 : déclineurs rapides	1,09	0,47 - 2,52		0,85
groupe 2 : déclineurs intermédiaires	1			
groupe 3 : déclineurs lents	0,46	0,18 - 1,01		0,11
<b>CVF (pour 10% de plus)</b>			<b>0,0003</b>	
groupe 1 : déclineurs rapides	0,86	0,73 - 1,01		0,06
groupe 2 : déclineurs intermédiaires	1			
groupe 3 : déclineurs lents	1,33	1,10 - 1,60		0,003
<b>Variation de poids (pour une perte de poids de 5%)</b>			<b>0,067</b>	
groupe 1 : déclineurs rapides	0,95	0,74 - 1,21		0,68
groupe 2 : déclineurs intermédiaires	1			
groupe 3 : déclineurs lents	0,66	0,47 - 0,94		0,02
<b>MMT (pour 5 unités de plus)</b>			<b>0,053</b>	
groupe 1 : déclineurs rapides	0,89	0,80 - 0,98		0,02
groupe 2 : déclineurs intermédiaires	1			
groupe 3 : déclineurs lents	1,00	0,90 - 1,12		0,94
<b>ALSFRS (pour 5 unités de plus)</b>			<b>0,059</b>	
groupe 1 : déclineurs rapides	0,67	0,47 - 0,96		0,03
groupe 2 : déclineurs intermédiaires	1			
groupe 3 : déclineurs lents	1,06	0,72 - 1,58		0,76
<b>Critères Airlie House (possible vs les autres catégories)</b>			0,51	
groupe 1 : déclineurs rapides	0,61	0,19 - 1,98		0,41
groupe 2 : déclineurs intermédiaires	1			
groupe 3 : déclineurs lents	1,32	0,51 - 3,43		0,57

Légende : OR : odds-ratio, IC : intervalle de confiance, *p* : valeur de significativité, les valeurs *p* < 0,25 (permettant d'intégrer les variables dans l'analyse multivariée) sont en caractères gras.

### 3.2.2. Analyse multivariée (Tableau 10) :

Le premier modèle multivarié initial contenait les variables présentant un degré de significativité  $< 0.25$  en analyse univariée, il s'agissait des variables suivantes :

- L'âge ( $p = 0,072$ ),
- le délai diagnostique ( $p < 0,0001$ ),
- la forme clinique initiale ( $p = 0,23$ ),
- la capacité vitale forcée ( $p = 0,0003$ ),
- la variation de poids ( $p = 0,067$ ),
- le score MMT ( $p = 0,053$ ),
- l'ALSFRS ( $p = 0,059$ ).

A l'issue de la simplification du modèle par méthode pas à pas descendante les variables indépendamment et significativement associées avec le profil évolutif sont :

- le délai diagnostique ( $p < 0,0001$ ),
- la capacité vitale forcée ( $p = 0,0005$ ),
- la variation de poids ( $p = 0,032$ ),
- le score MMT ( $p = 0,016$ ).

Les variables suivantes ont été supprimées au cours de l'analyse multivariée

- l'âge aux premiers symptômes
- la forme clinique de début

Comme dans l'analyse multivariée, nous avons calculé les odds-ratio en prenant comme référence le groupe de survie intermédiaire.

#### 3.2.2.1. Concernant le délai diagnostique :

Pour chaque période de 6 mois supplémentaires entre les premiers symptômes et le diagnostic, le risque d'être un déclineur rapide diminuait fortement : de 93% (OR=0,07, IC95% 0,02-0,26),  $p < 0,0001$ .

De la même façon, pour chaque période de 6 mois entre symptômes et diagnostic, le risque d'être un déclineur lent augmentait de 67% (OR=1,67, IC95% 1,18 - 2,38),  $p = 0,004$ .

Ainsi, pour chaque augmentation de la période entre l'apparition des symptômes et le diagnostic, le risque d'être déclineur rapide diminuait et le risque d'être déclineur lent augmentait.

#### 3.2.2.2. Concernant la capacité vitale forcée :

10% de plus de CVF à la première évaluation (par rapport à un autre patient) diminuait le risque d'être un déclineur rapide de 25% (OR=0,75, IC95% 0,59 – 0,94),  $p=0,01$ .

10% de plus de CVF à la première évaluation (par rapport à un autre patient) augmentait le risque d'être un déclineur rapide de 33% (OR=1,33, IC95% 1,09 – 1,63),  $p=0,0054$ .

Ainsi, 10% de plus de CVF à la première évaluation (par rapport à un autre patient) diminuait le risque d'être un déclineur rapide et augmentait le risque d'être un déclineur lent.

#### 3.2.2.3. Concernant la variation de poids :

La variation de poids au diagnostic par rapport au poids usuel n'était pas associée au risque d'être un déclineur rapide ( $p=0,08$ ).

En revanche, la variation de poids au diagnostic par rapport au poids usuel était associée au risque d'être déclineur intermédiaire,  $p=0,035$ . En effet pour chaque perte de 5% du poids par rapport au poids usuel, le risque d'être déclineur lent diminuait de 36% (OR=0,64, IC95% 0,43 – 0,97).

#### 3.2.2.4. Concernant le MMT :

5 unités de plus au MMT à la première évaluation (par rapport à un autre patient) diminuaient le risque d'être un déclineur rapide de 16% (OR=0,84 (IC95% 0,74 – 0,95),  $p=0,006$ ).

En revanche, le MMT à la première évaluation n'était pas associé avec le risque d'être déclineur lent ( $p=0,81$ ).



**Tableau 10 : Analyse multivariée**

Variables	Analyse univariée			Analyse multivariée			
	OR brut	IC 95%	degré de significativité global valeur <i>p</i>	OR ajusté	IC 95%	degré de significativité	
						global valeur <i>p</i>	par groupe valeur <i>p</i>
<b>Age aux premiers symptômes (pour 5 ans de plus)</b>			<b>0,072</b>				
groupe 1 : déclineurs rapides	1,09	0,90 - 1,31					
groupe 2 : déclineurs intermédiaires	1						
groupe 3 : déclineurs lents	0,86	0,73 - 1,01					
<b>Délai diagnostic (pour 6 mois de plus)</b>			<b>&lt; 0,0001</b>			<b>&lt;0,0001</b>	
groupe 1 : déclineurs rapides	0,11	0,04 - 0,32		0,07	0,02 - 0,26		< 0,0001
groupe 2 : déclineurs intermédiaires	1			1			
groupe 3 : déclineurs lents	1,615	1,17 - 2,22		1,67	1,18 - 2,38		0,004
<b>Forme clinique initiale (bulbaire vs spinale)</b>			<b>0,23</b>				
groupe 1 : déclineurs rapides	1,09	0,47 - 2,52					
groupe 2 : déclineurs intermédiaires	1						
groupe 3 : déclineurs lents	0,46	0,18 - 1,01					
<b>CVF (pour 10% de plus)</b>			<b>0,0003</b>			<b>0,0005</b>	
groupe 1 : déclineurs rapides	0,86	0,73 - 1,01		0,74	0,59 - 0,94		0,01
groupe 2 : déclineurs intermédiaires	1			1			
groupe 3 : déclineurs lents	1,33	1,10 - 1,60		1,33	1,09 - 1,63		0,005
<b>Variation de poids (pour une perte de poids de 5%)</b>			<b>0,067</b>			<b>0,032</b>	
groupe 1 : déclineurs rapides	0,95	0,74 - 1,21		0,78	0,59 - 1,03		0,08
groupe 2 : déclineurs intermédiaires	1			1			
groupe 3 : déclineurs lents	0,66	0,47 - 0,94		0,64	0,43 - 0,97		0,04
<b>MMT (pour 5 unités de plus)</b>			<b>0,053</b>			<b>0,016</b>	
groupe 1 : déclineurs rapides	0,89	0,80 - 0,98		0,84	0,74 - 0,95		0,006
groupe 2 : déclineurs intermédiaires	1			1			
groupe 3 : déclineurs lents	1,00	0,90 - 1,12		1,02	0,89 - 1,16		0,81
<b>ALSFRS (pour 5 unités de plus)</b>			<b>0,059</b>				
groupe 1 : déclineurs rapides	0,67	0,47 - 0,96					
groupe 2 : déclineurs intermédiaires	1						
groupe 3 : déclineurs lents	1,06	0,72 - 1,58					

Légende : OR : odds-ratio, IC : intervalle de confiance, valeur *p* : degré de significativité (les valeurs *p* globales sont en caractères gras)

### 3.3.DETERMINATION DE SCORES PREDICTIFS DE SURVIE :

#### 3.3.1. Méthodologie :

A partir des variables déterminées comme significativement et indépendamment associées aux profils évolutifs à l'issue de l'analyse multivariée, nous avons calculé 2 scores prédictifs de survie :

- un score prédictif de déclin rapide (inférieur à 18 mois par rapport aux premiers symptômes)
- un score prédictif de déclin lent (supérieur à 60 mois par rapport aux premiers symptômes)

Les variables utilisées sont :

- Le délai diagnostique
- La CVF
- La variation de poids
- Le MMT

#### 3.3.2. Score prédictif d'un déclin rapide :

##### 3.3.2.1. Calcul du score prédictif d'un déclin rapide :

Nous avons déterminé un score prédictif d'un déclin rapide à partir des coefficients du modèle logistique

Le calcul du score est basé sur la formule ci-dessous à partir des données des patients déclineurs rapides et intermédiaires.

$$- 2,6262 \times \frac{\text{délai diagnostique (mois)}}{6} - 0,2947 \times \frac{\text{CVF (\%)}}{10} - 0,2494 \times \frac{\text{variation de poids (\%)}}{-8} - 0,1756 \times \frac{\text{MMT}}{8}$$

Dans le groupe déclineur rapide la valeur de la médiane du score était de -8,72 (IQR : -9,80 – -8,10) et dans le groupe déclineur intermédiaire -10,98 (IQR : -12,92 – -9,95).

### 3.3.2.2. Détermination des capacités discriminatives du score

Afin de déterminer le meilleur seuil statistique, permettant le meilleurs compromis entre sensibilité (probabilité que le score identifie le sujet comme déclineur rapide si le sujet est effectivement déclineur rapide) et la spécificité (probabilité que le score identifie le sujet comme déclineur intermédiaire si le sujet est effectivement déclineur intermédiaire), nous avons établi une courbe ROC (receiver operating characteristic) (figure 4).

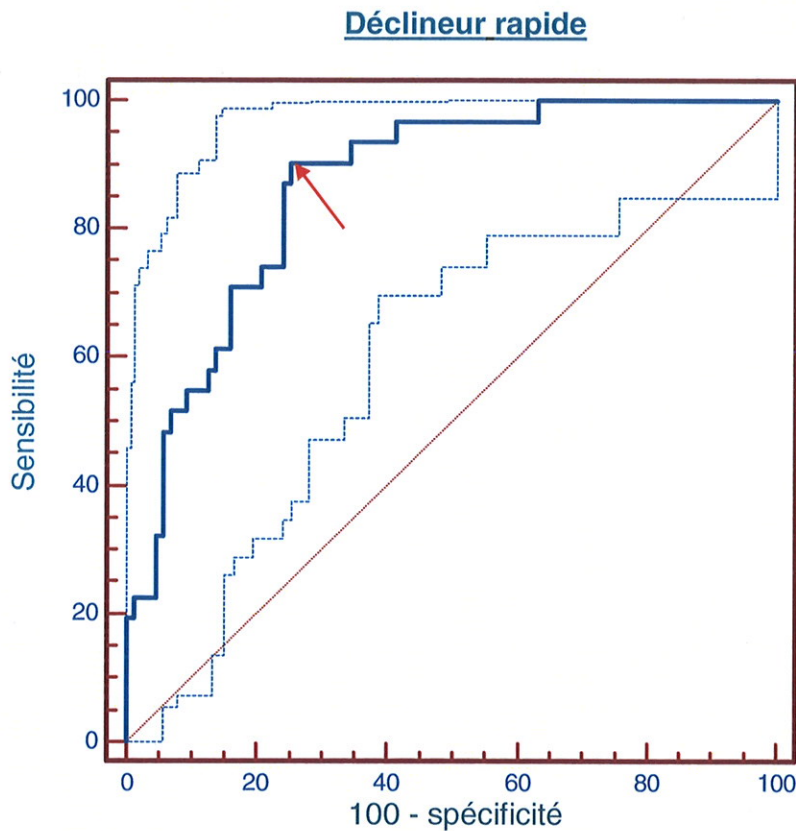


Figure 4 : Courbe ROC – score prédictif de déclin rapide

La courbe ROC est présentée en bleu avec ses intervalles de confiance (en pointillés).

L'aire sous la courbe ROC (qui correspond à la probabilité qu'un déclineur rapide tiré au sort ait une valeur du score supérieur à un sujet déclineur intermédiaire tiré au sort) est de 0,87, intervalle de confiance à 95% : 0,79-0,92.

Le meilleur seuil statistique est de -10,0205. (la flèche rouge sur le graphique indique la sensibilité et la spécificité de la valeur seuil choisie).

### 3.3.2.3. Calculs des qualités intrinsèques du test (figures 4 et 5) :

Nous avons calculé les qualités intrinsèques du test pour la valeur seuil choisie : -10,0205. Ainsi on obtient,

- La sensibilité, probabilité que le sujet ait un score  $> -10,0205$  (test positif) si le sujet est déclineur rapide, était de 90,32% (IC95% 74,2 - 98,0),
- La spécificité, probabilité que le sujet ait un score  $\leq -10,0205$  (test négatif) si le sujet n'est pas un déclineur rapide était de 74,71% (IC95% 64,3 - 83,0).

### 3.3.2.4. Calculs des qualités extrinsèques du test :

Celles-ci ont été déterminées en utilisant la prévalence de la progression rapide de la SLA dans notre échantillon (20,53%).

- La valeur prédictive positive (VPP), probabilité que le sujet soit déclineur rapide si le score est  $> -10,0205$ , était de 48,00% (IC95% 32,9 - 63,4).
- La valeur prédictive négative, probabilité que le sujet ne soit pas déclineur rapide si le score est  $< -10,0205$ , était de 96,80% (IC95% 89,6 - 99,5).

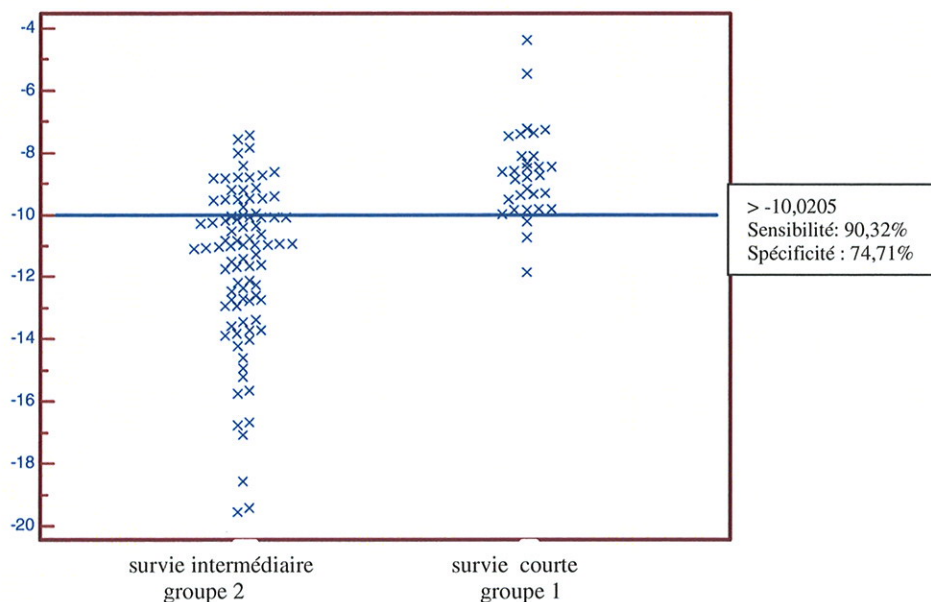


Figure 5 : Qualités intrinsèques du score prédictif d'un déclin rapide

### 3.3.3. Score prédictif d'un déclin lent :

#### 3.3.3.1. Calcul du score prédictif d'un déclin lent :

Nous avons déterminé un score prédictif d'un déclin rapide à partir des coefficients du modèle logistique

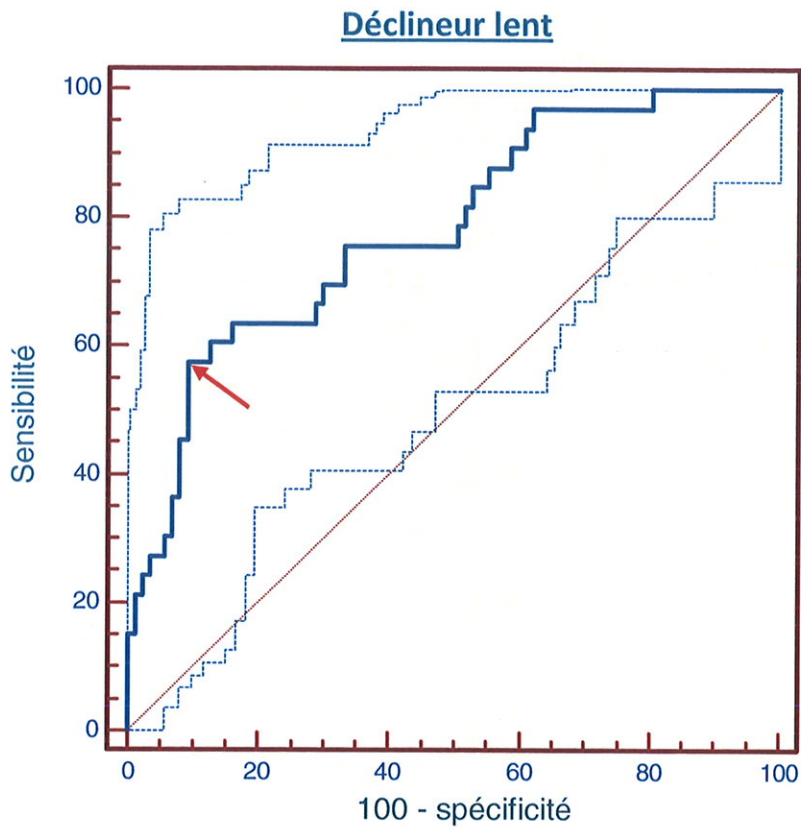
Le calcul du score est basé sur la formule ci-dessous à partir des données des patients déclineurs lents et intermédiaires.

$$0,5146 \times \frac{\text{délai diagnostique (mois)}}{6} + 0,2880 \frac{\text{CVF (\%)}}{10} - 0,4387 \times \frac{\text{variation de poids (\%)}}{-6} + 0,016 \times \frac{\text{MMI}}{6}$$

Dans le groupe déclineur lent la valeur de la médiane du score était de 4,76 (IQR : 3,82 – 5,30) et dans le groupe déclineur intermédiaire 3,49 (IQR : 2,45 – 4,12).

#### 3.3.3.2. Détermination de la discrimination du score :

Afin de déterminer le meilleur seuil statistique, permettant le meilleurs compromis entre sensibilité (probabilité que le score identifie le sujet comme déclineur lent si le sujet est déclineur lent) et la spécificité (probabilité que le score identifie le sujet comme déclineur intermédiaire si le sujet est déclineur intermédiaire), nous avons établi une courbe ROC (receiver operating characteristic) (*figure 6*).



*Figure 6 : Courbe ROC – score prédictif de déclin lent*

La courbe ROC est présentée en bleu avec ses intervalles de confiance (en pointillés).

L'aire sous la courbe ROC (qui correspond à la probabilité qu'un déclineur lent tiré au sort ait une valeur du score supérieur à un sujet déclineur intermédiaire tiré au sort) est de 0,78, intervalle de confiance à 95% : 0,70-0,85.

Le meilleur seuil statistique est de 4,703. (la flèche rouge sur le graphique indique la sensibilité et la spécificité de la valeur seuil choisie).

### 3.3.3.3. Calculs des qualités intrinsèques du test (figures 6 et 7) :

Nous avons calculé les qualités intrinsèques du test pour la valeur seuil choisie : 4,703. Ainsi on obtient,

- La sensibilité, probabilité que le sujet ait un score  $> 4,703$  (test positif) si le sujet est déclineur lent, était de 57,58% (IC95% 39,2 – 74,5),
- La spécificité, probabilité que le sujet ait un score  $\leq 4,703$  (test négatif) si le sujet n'est pas un déclineur lent était de 90,80% (IC95% 82,7 – 95,97).

### 3.3.3.4. Calculs des qualités extrinsèques du test :

Celles-ci ont été déterminées en utilisant la prévalence du déclin lent dans notre échantillon (21,95%) :

- La valeur prédictive positive (VPP), probabilité que le sujet soit déclineur lent si le score est  $> 4,703$  était 63,6% (IC95% 41,2 - 82,4).
- La valeur prédictive négative (VPN), probabilité que le sujet ne soit pas déclineur lent si le score est  $\leq 4,703$  était 88,4% (IC95% 80,3 - 94,1).

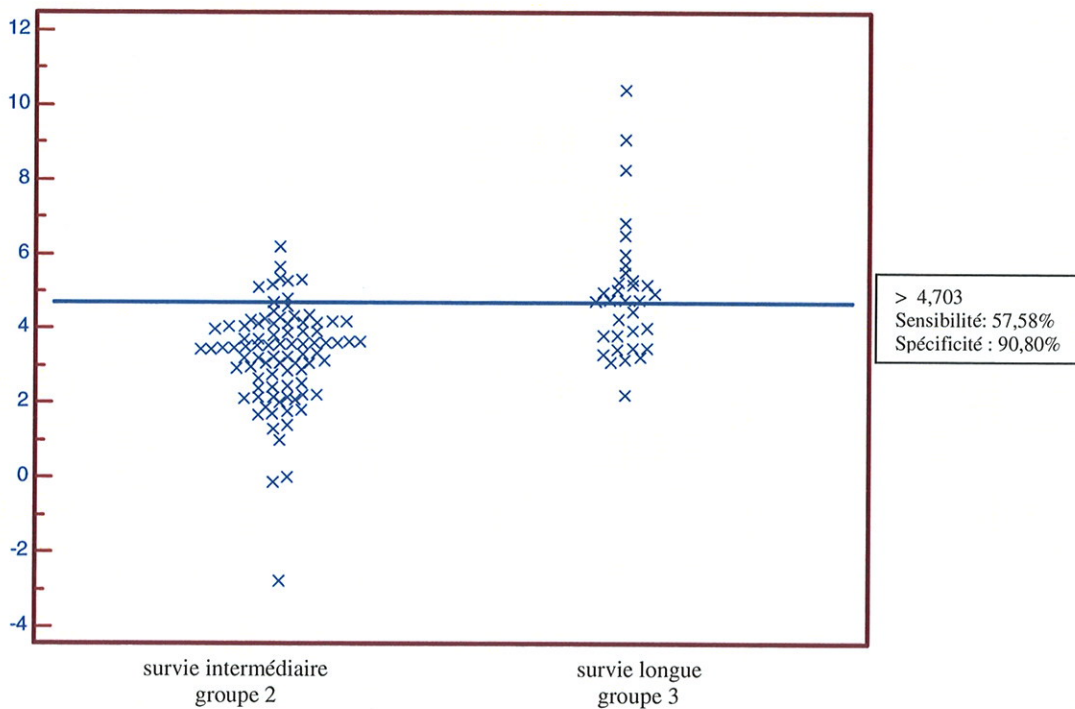


Figure 7 : qualités intrinsèques du score prédictif d'un déclin lent

# **TROISIEME PARTIE**

## **DISCUSSION**

---



## **1. LA POPULATION DE L'ETUDE : UNE COHORTE REPRESENTATIVE :**

### **1.1. LES CARACTERISTIQUES SOCIODEMOGRAPHIQUES DES SUJETS DE L'ETUDE :**

#### **1.1.1. Age :**

L'âge médian dans notre population est de près de 65 ans, ce qui correspond à l'âge retrouvé habituellement puisqu'il existe un pic d'incidence dans la tranche d'âge 65-75 ans.

#### **1.1.2. Sex-ratio :**

On constate comme dans l'ensemble des études, une légère prépondérance de la SLA chez les hommes, 1,25 homme pour 1 femme, ce qui correspond aux données des registres de population.

### **1.2. DELAI ENTRE LE DIAGNOSTIC ET LA PREMIERE EVALUATION :**

Dans notre étude, nous avons souhaité mettre en évidence les facteurs pronostics identifiables dès le diagnostic. Par conséquent, nous avons utilisé les données de la première évaluation clinique (ALSFRS, MMT, CVF, poids). Cependant, pour certains patients, les premières données disponibles étaient réalisées de façon tardive. Cela s'explique notamment par le fait que les patients n'étaient pas toujours adressés au centre SLA dès le diagnostic. Ainsi, il y a notamment un dizaine d'années, les neurologues libéraux ou les neurologues exerçant dans les centres hospitaliers généraux suivaient les patients SLA au début de leur maladie. De plus, certains patients, étaient adressés au centre SLA de Limoges au cours de l'évolution de la maladie à la suite d'un déménagement. Nous avons choisi, de ne pas inclure dans cette étude les patients dont la première évaluation disponible a été réalisée plus de 18 mois après le diagnostic. Ceci a donc éliminé 15 patients, pouvant constituer un biais de sélection (ces patients auraient été répartis dans le groupe 2 ou le groupe 3). Nous avons fait le choix de ces exclusions pour éviter un biais d'information. En effet, il n'apparaissait pas raisonnable de considérer que des données mesurées plus de 18 mois après le diagnostic soient représentatives des valeurs au diagnostic.

Le tableau des délais, pour chaque variable, entre le diagnostic et la première évaluation clinique est disponible en annexe. A titre indicatif, nous avons également rapporté les délais entre l'apparition des premiers symptômes et la première évaluation (*Annexe 5*).

### 1.3.ANALYSE DE LA SURVIE GLOBALE ET SELON LES TROIS GROUPES :

#### 1.3.1. Survie globale :

La médiane de survie par rapport au début des symptômes de notre population est de 31,25 mois, ce qui est conforme aux précédentes études (médiane comprise entre 23 à 36 mois) (24, 25, 37, 57-59).

#### 1.3.2. Répartition de la population selon les 3 groupes de survie.

Dans notre étude, nous avons choisi de répartir les patients en 3 groupes selon leur survie de façon à étudier les facteurs pronostics et de les comparer selon les groupes de survie.

Nous avons défini la survie par le délai entre l'apparition des premiers symptômes et la date de décès. Cependant il est vrai que la date des premiers symptômes est souvent approximative, basée sur l'interrogatoire du patient et/ou de ses proches.

Contrairement à 2 autres études analysant les facteurs pronostic selon le profil évolutif, nous avons choisi 18 et 60 mois pour répartir les sujets en trois groupes.

Dans l'étude de Turner et al en 2003 (26), qui comprenait 985 patients, les auteurs ont choisi de comparer le groupe de patients ayant une survie supérieure à 10 ans (4%) avec les 4% de patients ayant eu la survie la plus courte. Dans l'étude de Zoccollella et al en 2007 (30), les auteurs ont choisi, à partir d'une population de 130 de séparer les groupes en utilisant le dixième percentile. Ainsi, 10% des patients étaient dans le groupe survie courte et 10% des patients dans le groupe survie longue (soit supérieure à 101 mois).

Dans la pratique quotidienne, 18 mois et 5 ans représentent respectivement des délais de survie après le diagnostic proches de 1 an et de 4 ans.

De plus, la répartition entre le groupe survie courte et survie longue avec ces seuils était homogène dans notre étude (groupe 1 : 20,53%, groupe 3 : 21,85%). Le nombre suffisant de patients dans les groupes nous a permis de réaliser des analyses multivariées. Quinze pourcent des 178 patients n'ont pas été inclus dans cette études (notamment lié a des valeurs manquante ou première consultation tardive au centre expert), ce chiffre, bien que limité a pu modifier la

proportion des patients dans les groupes car les patients non inclus auraient été essentiellement répartis dans les groupes 2 et 3.

Dans la littérature, il est difficile de connaître le pourcentage de survie par rapport aux symptômes à 18 mois et à 5 ans. Dans l'étude de Kollewe et al en 2008 (46), 5% des patients ont une survie inférieure à 12 mois et 14% ont une survie supérieure à 5 ans. Dans l'étude de Czaplinski et al en 2005 (36), 28% des patients SLA ont une survie supérieure à 5 ans. Dans l'étude de Chio et al en 2002 (24), le taux de survie à 5 ans est de 24,7%.

## **2. LES FACTEURS PRONOSTIQUES :**

### **2.1.LES FACTEURS PRONOSTIQUES MIS EN EVIDENCE DANS NOTRE ETUDE :**

#### **2.1.1. Délai entre les premiers symptômes et le diagnostic :**

Dans notre étude, le délai entre le début de la maladie et le diagnostic est un facteur pronostic significatif. Ainsi, pour chaque période de 6 mois supplémentaires pour faire le diagnostic, le risque de survie courte (inférieure à 18 mois) diminue de 93% et le risque de survie prolongée au-delà de 5 ans augmente de 67%.

Ces résultats ont déjà été mis en évidence dans de nombreuses études, notamment plus récemment par del Aguila et al, Czaplinski et al en 2006 et par Zoccolella et al en 2008 (25, 27, 30). Ainsi dans l'étude de Czaplinski et al, la survie des patients dont le délai est supérieur à 12 mois est significativement supérieure à celle des patients ayant un délai diagnostique inférieur à 12 mois (respectivement 4,04 et 2,61 ans ;  $p < 0,001$ ) (27). Ce résultat est similaire pour Zoccolella et al en 2008, mais pour un délai diagnostique choisi de 9 mois (30). Cependant, une étude réalisée sur la même cohorte de patients et dont le but était de déterminer les facteurs prédictifs d'une survie longue (dix ans), a montré que le délai diagnostique ne permettait pas de déterminer la survie à quatre ans.

Le délai diagnostique serait le reflet de l'agressivité et de la rapidité de progression de la maladie.

### 2.1.2. La capacité vitale forcée (CVF) :

Lors de la première évaluation, la CVF apparaît comme un facteur pronostique dans l'analyse multivariée. En effet, pour 10% de plus de CVF à la première évaluation (par rapport à un autre patient) diminuent le risque de 25% d'être un déclineur rapide et augmentent le risque de 33% d'être un déclineur lent.

L'état fonctionnel respiratoire initial évalué par la mesure de la capacité vitale (CV) est un facteur pronostique important mis en évidence par de nombreux auteurs (24, 33, 35, 39, 46, 53-56). Récemment trois études ont réalisées sur des données de patients suivis dans des centres spécialisés ont confirmé ces résultats. Kollwe et al (46) ont rapporté une augmentation significative du risque de décès chez les patients présentant une CV initiale inférieure à 80% (1,99 ; 95% IC 1,4-2,9). Des résultats similaires ont été retrouvés par Gil et al (29) avec un risque relatif à 2,3 (95% IC 1,5-3,5). Enfin, Czaplinski et al (36) ont montré également que la CV initiale était un facteur pronostique de survie (médiane de survie de 4,08 et 2,91 ans pour une CV initiale respectivement supérieure et inférieure à 75%,  $p < 0,001$ ).

Cependant, la capacité vitale serait un mauvais facteur pronostic d'après plusieurs auteurs (24, 29, 35, 39, 53-56) car elle est peu sensible pour détecter une faiblesse inspiratoire modérée. En revanche, la PImax (pression inspiratoire maximale) et le sniff test sont plus sensibles que la spirométrie pour déceler une dysfonction des muscles respiratoires. De plus la valeur pronostique a déjà été mise en évidence et serait nettement meilleure que celle de la capacité vitale (102, 103).

### 2.1.3. La variation de poids :

Dans cette étude, nous avons mis en évidence que la perte de poids au diagnostic est un facteur pronostic, puisque par perte de poids de 5%, le risque de survie prolongée diminue de 36%.

L'impact de l'état nutritionnel sur la survie a été démontré (47, 48). Par une analyse de survie portant sur 55 patients SLA, Desport et al. (1999) ont rapporté une augmentation du risque relatif de décès (RR = 7,7 ; IC : 3,0-20,2) chez les patients ayant un indice de masse corporelle inférieur ou égal à 18,5 kg/m<sup>2</sup> (47). De plus, un hypermétabolisme a été rapporté chez 10 à 60% des patients SLA (49-51, 85) et la dépense énergétique de repos est un facteur pronostique de survie (51). Le statut énergétique ne se modifie pas au cours de la maladie pour 80% des patients (131).

Dans une étude en cours de publication, Marin et al montrent qu'une perte de poids de 5% par rapport au poids usuel au diagnostic augmente le risque de décès de 30% et que la dénutrition durant la maladie est corrélée à une survie plus courte ( $p = 0,02$ ).

#### 2.1.4. Le MMT :

Dans notre étude, le MMT dès la première évaluation apparaît comme un facteur prédictif de survie. Ainsi, 5 unités de plus au MMT à la première évaluation diminuent le risque d'être un déclineur rapide de 16%.

D'autres auteurs avaient mis en évidence que la réduction progressive du MMT reflétait la progression de la maladie (29, 33) sans qu'un lien puisse être établi entre le statut fonctionnel et le risque de décès (132).

## 2.2.LES AUTRES VARIABLES ETUDIEES :

#### 2.2.1. L'âge :

Dans notre étude, l'âge au début de la maladie n'apparaît pas comme un facteur pronostic indépendant. Cependant, l'âge de début de la maladie est un facteur prédictif retrouvé dans de nombreuses études (23-28). Gil et al rapportent ainsi en 2007 un risque de décès 2,4 fois supérieur chez les sujets de plus de 55 ans (29).

Nous pouvons expliquer ce résultat dans notre étude, car nous n'avons pas recherché les facteurs pronostiques sur l'ensemble de la population mais en comparant les groupes de survie dans le but de gagner en pertinence clinique. L'âge serait donc un facteur pronostique de survie des patients, mais non majeur au regard du profil évolutif. Cependant, dans l'étude de Turner et al en 2003, comparant comme dans notre étude, les facteurs selon des groupes de survie, l'âge était retrouvé comme facteur pronostic. Cependant ils mettent en évidence aussi qu'un âge avancé au début de la maladie n'exclut pas une survie longue. En effet, dans le groupe de survie supérieure à 10 ans, la médiane de l'âge au début du diagnostic était de 43 ans avec des âges extrêmes allant de 20 à 72 ans (26). Dans l'étude de Zoccollella et al, qui a comparé également un groupe de survie prolongée et un groupe de survie courte avec un groupe de survie intermédiaire, les auteurs ont mis en évidence qu'un âge  $\leq 45$  ans était un facteur prédictif important de survie longue ( $p=0,01$ ).

(30). En revanche, les autres tranches d'âge ne sont pas des facteurs prédictifs indépendants et significatifs.

#### 2.2.2. Sexe :

Comme dans la majorité des études (23, 33, 35-40), notre analyse ne met pas en évidence de relation entre le sexe et le pronostic. Seules quelques études ont retrouvé que le sexe masculin est un facteur pronostic favorable (25, 41, 42). Ceci serait lié à une survenue plus fréquente de formes spinales chez les sujets de sexe masculin.

#### 2.2.3. Forme clinique de début :

La forme clinique de début (bulbaire vs spinale) de notre population ne permet pas de mettre en évidence de différence significative entre les trois groupes de survie.

Cependant, beaucoup d'auteurs constatent que la présence de signes bulbaires dès le début de la maladie est un facteur de mauvais pronostic (24, 25, 27, 28, 30, 32-34). Dans l'étude de Czaplinski et al (27), la survie des patients ayant initialement une atteinte des membres était significativement supérieure à celle des patients présentant initialement des signes bulbaires (respectivement 3,74 ans et 2,80 ans,  $p < 0,001$ ). Cependant comme dans notre étude, en analyse multivariée, le site de début des symptômes n'est pas retrouvé en facteur pronostic significatif.

Certains auteurs ont ainsi suggéré que l'effet pronostic des signes d'atteinte bulbaire puisse être en rapport avec un effet confondant de l'âge (23, 133). En effet les patients plus âgés présentent plus fréquemment des formes de début bulbaire (31, 37). En revanche, pour Zoccollela et al en 2008 (44), l'âge au moment du diagnostic n'influence pas la survie des patients bulbaires. Ils indiquent ainsi que l'existence de signes bulbaires au début de l'évolution est un facteur indépendant de mauvais pronostic.

#### 2.2.4. ALSFRS :

Lors de l'analyse univariée, la comparaison de l'ALSFRS entre le groupe de survie courte et de survie intermédiaire retrouve une différence statistiquement significative. Cependant, lors de l'analyse multivariée, l'ALSFRS n'apparaît pas comme un facteur pronostique.

Trois études récentes ont montré qu'un score ALSFRS-R élevé au moment du diagnostic était corrélé à une survie plus longue (38, 45, 46). Dans l'étude de Kollwe, il a été analysé le rapport

entre le score ALSFRS-R au diagnostic et celui moins de 100 jours plus tard (46). Ce rapport, plus fiable que le rapport où l'on se base sur la date des premiers symptômes, est également corrélé à la survie.

#### 2.2.5. Critères diagnostiques :

Dans notre étude, le stade diagnostique d'après les critères d'Airlie House, n'apparaît pas comme un facteur pronostique de survie.

Certaines études de population ont identifié que le stade « certain » était un facteur de mauvais pronostic (24, 28). En revanche comme dans notre étude, Traynor et al en 2000, Turner et al en 2000 et Zocollela en 2008 ne retrouve pas de différence significative entre la survie et le stade défini par les critères El Escorial (43, 44). Turner et al montrent même qu'un stade « certain » au diagnostic est compatible avec une survie supérieure à 10 ans (31). Zocolella et al mettent en évidence dans leur étude que près de 70% des patients ayant une survie prolongée (>102 mois) étaient classés dans les stades « certain » et « probable » (30). La faiblesse des critères diagnostiques n'est pas surprenante car ils ont été établis pour déterminer la probabilité de la maladie et non la progression de la maladie.

#### 2.2.6. Dyslipidémie :

Il a été montré récemment dans l'étude de Dupuis et al (52) que l'hypercholestérolémie est un facteur pronostic en faveur d'une survie plus longue. Pour cela les auteurs ont analysé le rapport LDL/HDL. Dans notre étude, comme il s'agit d'une étude rétrospective, nous n'avons pas pu analyser cette variable du fait d'un nombre trop important de données manquantes. En effet, nous avons inclus les patients dont le diagnostic de SLA a été fait en 1997, période où le bilan lipidique n'était pas réalisé de façon systématique et souvent il se limitait au cholestérol total. Nous avons retrouvé dans les dossiers des bilans lipidiques complets pour 44 patients sur les 151 de notre population.

### **3. LES SCORES PREDICTIFS :**

Nous avons établis des scores prédictifs de survie à partir des résultats de l'étude. L'objectif était de proposer au clinicien un outil facilement utilisable lors de la première évaluation de façon à estimer la survie du patient. Il ne s'agit évidemment pas de dire au patient et à ses proches lors de la consultation à la suite de l'annonce du diagnostic que son espérance de vie est inférieure à 18 mois. Cependant, cela peut permettre au clinicien d'organiser le suivi au mieux, et de proposer les mesures thérapeutiques adaptées depuis la phase diagnostique jusqu'à la fin de vie. A notre connaissance, il n'existe pas de scores prédictifs de survie validés à ce jour.

Nous avons donc établi, à partir de la population de l'étude, un score prédictif de survie courte (< 18 mois) et un score prédictif de survie prolongée (> 5 ans).

Le score prédictif de survie courte obtenu a une sensibilité de 90,32% et une spécificité de 74,71%. Il paraît donc très intéressant à exploiter. En revanche, le score prédictif de survie prolongée, avec une sensibilité de 57,58% et une spécificité de 90,80%, paraît moins exploitable en pratique clinique quotidienne.

Il s'agit de scores utilisant les 4 covariables déterminées comme facteurs pronostiques à l'analyse multivariée (délai entre les premiers symptômes et le diagnostic, le score MMT, la variation de poids et la CVF). Cependant l'utilisation de ces scores nécessite un outil informatique avec lequel la simple entrée des 4 données permettrait de donner immédiatement le résultat. Ce score pourrait éventuellement être directement déterminé sur la base de données nationale disponible sur internet.

En plus d'évaluer à l'échelle individuelle le profil évolutif, l'intérêt d'un score prédictif de survie est la possibilité de créer des groupes de patients selon leur profil évolutif pour les essais thérapeutiques. Ainsi, des groupes de patients plus homogènes permettraient d'obtenir pour les molécules testées des résultats mieux interprétables avec l'espoir de pouvoir contrôler la progression de la maladie.

Enfin, il est nécessaire de valider le score prédictif de survie courte à partir d'une autre population de patient SLA.



#### **4. PERSPECTIVES :**

Ce travail initial a permis d'établir un score prédictif de déclin rapide qui doit être maintenant validé sur une deuxième population SLA. Ainsi, nous avons besoin d'une autre population de patients SLA. Avec au moins 70 patients dans les deux groupes (groupe 1 survie inférieure à 18 mois, groupe 2 survie  $\geq$  18 mois). Si les qualités du test (sensibilité et spécificité) restent semblables, nous pourrions proposer ce score à l'échelle nationale et réaliser une étude à partir de la base de données nationale. Ce n'est qu'au terme de cette validation, que ce score pourrait être utilisé dans la pratique quotidienne des neurologues des centres experts.

# CONCLUSION

---

Nous avons souhaité, dans un premier temps, déterminer les facteurs pronostiques selon les profils évolutifs. Pour cela, nous avons réalisé une étude épidémiologique sur une cohorte de 151 patients SLA diagnostiqués entre 1997 et 2003 et suivis au centre SLA du CHU de Limoges. Ils ont été répartis en trois groupes selon leur survie. 31 patients (20,53%) avaient une survie < 18 mois, 87 patients (57,58%) une survie comprise entre 18 et 60 mois et 33 patients (21,95%) une survie  $\geq$  60 mois.

Les variables indépendamment et significativement associées au profil évolutif étaient le délai diagnostique ( $p < 0,0001$ ), la capacité vitale forcée (CVF) ( $p = 0,0005$ ), la variation de poids ( $p = 0,032$ ) et le score MMT ( $p = 0,016$ ) lors de la première évaluation.

Dans un second temps, à partir de ces 4 variables, nous avons établi deux scores prédictifs de survie (score prédictif de déclin rapide et score prédictif de déclin lent). Le score prédictif de déclin rapide avec une sensibilité de 90,32% et une spécificité de 74,71% paraît intéressant.

Il est maintenant nécessaire de valider ce score à partir d'une autre population dans le but de l'utiliser en pratique clinique quotidienne. Cet outil pourra aider le clinicien à anticiper la prise en charge des patients et en particulier sur les facteurs potentiellement accessibles à une stratégie thérapeutique symptomatique. Enfin, ce score, une fois validé, permettrait dans les essais thérapeutiques d'étudier la réponse au traitement selon des groupes de malades ayant un profil évolutif homogène.

# **BIBLIOGRAPHIE**

---

1. Beghi E, Logroscino G, Chio A et al. The epidemiology of ALS and the role of population-based registries. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Nov-Dec;1762(11-12):1150-7.
2. Soriani MH, Desnuelle C. [Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Aug-Sep;165(8-9):627-40.
3. Seljeseth YM, Vollset SE, Tysnes OB. Increasing mortality from amyotrophic lateral sclerosis in Norway? *Neurology*. 2000 Nov 14;55(9):1262-6.
4. Noonan CW, White MC, Thurman D et al. Temporal and geographic variation in United States motor neuron disease mortality, 1969-1998. *Neurology*. 2005 Apr 12;64(7):1215-21.
5. Forbes RB, Colville S, Parratt J et al. The incidence of motor neuron disease in Scotland. *J Neurol*. 2007 Jul;254(7):866-9.
6. Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology*. 2007 Mar 27;68(13):1002-7.
7. Vazquez MC, Ketzoian C, Legnani C et al. Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in Uruguay: a population-based study. *Neuroepidemiology*. 2008;30(2):105-11.
8. Kamel F, Umbach DM, Hu H et al. Lead exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis*. 2005;2(3-4):195-201.
9. Gil J, Funalot B, Torny F et al. [Exogenous risk factors in sporadic ALS: a review of the literature]. *Rev Neurol (Paris)*. 2007 Nov;163(11):1021-30.
10. Kurland LT, Radhakrishnan K, Smith GE et al. Mechanical trauma as a risk factor in classic amyotrophic lateral sclerosis: lack of epidemiologic evidence. *J Neurol Sci*. 1992 Dec;113(2):133-43.
11. Armon C. An evidence-based medicine approach to the evaluation of the role of exogenous risk factors in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2003 Jul-Aug;22(4):217-28.
12. Longstreth WT, McGuire V, Koepsell TD et al. Risk of amyotrophic lateral sclerosis and history of physical activity: a population-based case-control study. *Arch Neurol*. 1998 Feb;55(2):201-6.
13. Piazza O, Siren AL, Ehrenreich H. Soccer, neurotrauma and amyotrophic lateral sclerosis: is there a connection? *Curr Med Res Opin*. 2004 Apr;20(4):505-8.
14. Chio A, Benzi G, Dossena M et al. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain*. 2005 Mar;128(Pt 3):472-6.
15. Abel EL. Football increases the risk for Lou Gehrig's disease, amyotrophic lateral sclerosis. *Percept Mot Skills*. 2007 Jun;104(3 Pt 2):1251-4.
16. Horner RD, Grambow SC, Coffman CJ et al. Amyotrophic lateral sclerosis among 1991 Gulf War veterans: evidence for a time-limited outbreak. *Neuroepidemiology*. 2008;31(1):28-32.

17. Weiskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML et al. Prospective study of military service and mortality from ALS. *Neurology*. 2005 Jan 11;64(1):32-7.
18. Nelson LM, Matkin C, Longstreth WT et al. Population-based case-control study of amyotrophic lateral sclerosis in western Washington State. II. Diet. *Am J Epidemiol*. 2000 Jan 15;151(2):164-73.
19. Morozova N, Weiskopf MG, McCullough ML et al. Diet and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology*. 2008 Mar;19(2):324-37.
20. Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ et al. Intake of polyunsaturated fatty acids and vitamin E reduces the risk of developing amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Apr;78(4):367-71.
21. Ascherio A, Weiskopf MG, O'Reilly E J et al. Vitamin E intake and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2005 Jan;57(1):104-10.
22. Longnecker MP, Kamel F, Umbach DM et al. Dietary intake of calcium, magnesium and antioxidants in relation to risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*. 2000 Jul-Aug;19(4):210-6.
23. Norris F, Shepherd R, Denys E, U Ket al. Onset, natural history and outcome in idiopathic adult motor neuron disease. *J Neurol Sci*. 1993 Aug;118(1):48-55.
24. Chio A, Mora G, Leone M et al. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology*. 2002 Jul 9;59(1):99-103.
25. del Aguila MA, Longstreth WT, Jr., McGuire V et al. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology*. 2003 Mar 11;60(5):813-9.
26. Turner MR, Parton MJ, Shaw CE et al. Prolonged survival in motor neuron disease: a descriptive study of the King's database 1990-2002. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Jul;74(7):995-7.
27. Czaplinski A, Yen AA, Simpson EP et al. Predictability of disease progression in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2006 Dec;34(6):702-8.
28. Millul A, Beghi E, Logroscino G et al. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in a population-based registry. *Neuroepidemiology*. 2005;25(3):114-9.
29. Gil J, Preux PM, Alioum A et al. Disease progression and survival in ALS: first multi-state model approach. *Amyotroph Lateral Scler*. 2007 Aug;8(4):224-9.
30. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G et al. Predictors of long survival in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Sci*. 2008 May 15;268(1-2):28-32.
31. Turner M, Al-Chalabi A. Early symptom progression rate is related to ALS outcome: a prospective population-based study. *Neurology*. 2002 Dec 24;59(12):2012-3; author reply 3.

32. Preux PM, Couratier P, Boutros-Toni F et al. Survival prediction in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. Age and clinical form at onset are independent risk factors. *Neuroepidemiology*. 1996;15(3):153-60.
33. Magnus T, Beck M, Giess R et al. Disease progression in amyotrophic lateral sclerosis: predictors of survival. *Muscle Nerve*. 2002 May;25(5):709-14.
34. Chio A, Mutani R, Mora G. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology*. 2003 Dec 23;61(12):1826-7; author reply 7.
35. Louwse ES, Visser CE, Bossuyt PM et al. Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. The Netherlands ALS Consortium. *J Neurol Sci*. 1997 Oct;152 Suppl 1:S10-7.
36. Czaplinski A, Yen AA, Appel SH. Amyotrophic lateral sclerosis: early predictors of prolonged survival. *J Neurol*. 2006 Nov;253(11):1428-36.
37. Christensen PB, Hojer-Pedersen E, Jensen NB. Survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis in 2 Danish counties. *Neurology*. 1990 Apr;40(4):600-4.
38. Kaufmann P, Levy G, Thompson JL et al. The ALSFRS-R predicts survival time in an ALS clinic population. *Neurology*. 2005 Jan 11;64(1):38-43.
39. Stambler N, Charatan M, Cedarbaum JM. Prognostic indicators of survival in ALS. ALS CNTF Treatment Study Group. *Neurology*. 1998 Jan;50(1):66-72.
40. Tysnes OB, Vollset SE, Aarli JA. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Hordaland county, western Norway. *Acta Neurol Scand*. 1991 May;83(5):280-5.
41. Caroscio JT, Mulvihill MN, Sterling R et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Its natural history. *Neurol Clin*. 1987 Feb;5(1):1-8.
42. Chancellor AM, Slattery JM, Fraser H et al. The prognosis of adult-onset motor neuron disease: a prospective study based on the Scottish Motor Neuron Disease Register. *J Neurol*. 1993 Jun;240(6):339-46.
43. Traynor BJ, Codd MB, Corr B. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Arch Neurol*. 2000 Aug;57(8):1171-6.
44. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G et al. Analysis of survival and prognostic factors in amyotrophic lateral sclerosis: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jan;79(1):33-7.
45. Kimura F, Fujimura C, Ishida S et al. Progression rate of ALSFRS-R at time of diagnosis predicts survival time in ALS. *Neurology*. 2006 Jan 24;66(2):265-7.
46. Kollwe K, Mauss U, Krampfl K et al. ALSFRS-R score and its ratio: a useful predictor for ALS-progression. *J Neurol Sci*. 2008 Dec 15;275(1-2):69-73.

47. Desport JC, Preux PM, Truong TC et al. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology*. 1999 Sep 22;53(5):1059-63.
48. Lo Coco D, Marchese S, Pesco MC et al. Noninvasive positive-pressure ventilation in ALS: predictors of tolerance and survival. *Neurology*. 2006 Sep 12;67(5):761-5.
49. Kasarskis EJ, Berryman S, Vanderleest JG et al. Nutritional status of patients with amyotrophic lateral sclerosis: relation to the proximity of death. *Am J Clin Nutr*. 1996 Jan;63(1):130-7.
50. Desport JC, Preux PM, Truong CT et al. Nutritional assessment and survival in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000 Mar;1(2):91-6.
51. Desport JC, Torny F, Lacoste M et al. Hypermetabolism in ALS: correlations with clinical and paraclinical parameters. *Neurodegener Dis*. 2005;2(3-4):202-7.
52. Dupuis L, Corcia P, Fergani A et al. Dyslipidemia is a protective factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 2008 Mar 25;70(13):1004-9.
53. Schiffman PL, Belsh JM. Pulmonary function at diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Rate of deterioration. *Chest*. 1993 Feb;103(2):508-13.
54. Haverkamp LJ, Appel V, Appel SH. Natural history of amyotrophic lateral sclerosis in a database population. Validation of a scoring system and a model for survival prediction. *Brain*. 1995 Jun;118 ( Pt 3):707-19.
55. Thijs V, Peeters E, Theys P et al. Demographic characteristics and prognosis in a Flemish amyotrophic lateral sclerosis population. *Acta Neurol Belg*. 2000 Jun;100(2):84-90.
56. Armon C, Graves MC, Moses D et al. Linear estimates of disease progression predict survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2000 Jun;23(6):874-82.
57. Tysnes OB, Vollset SE, Larsen JP et al. Prognostic factors and survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology*. 1994;13(5):226-35.
58. Traynor BJ, Alexander M, Corr B et al. Effect of a multidisciplinary amyotrophic lateral sclerosis (ALS) clinic on ALS survival: a population based study, 1996-2000. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003 Sep;74(9):1258-61.
59. Sorenson EJ, Stalker AP, Kurland LT et al. Amyotrophic lateral sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1925 to 1998. *Neurology*. 2002 Jul 23;59(2):280-2.
60. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M et al. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):CD001447.
61. Forbes RB, Colville S, Swingler RJ. Frequency, timing and outcome of gastrostomy tubes for amyotrophic lateral sclerosis/motor neurone disease--a record linkage study from the Scottish Motor Neurone Disease Register. *J Neurol*. 2004 Jul;251(7):813-7.

62. Mathus-Vliegen LM, Louwse LS, Merkus MP et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy in patients with amyotrophic lateral sclerosis and impaired pulmonary function. *Gastrointest Endosc*. 1994 Jul-Aug;40(4):463-9.
63. Mazzini L, Corra T, Zaccala M et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy and enteral nutrition in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 1995 Oct;242(10):695-8.
64. Chio A, Finocchiaro E, Meineri P et al. Safety and factors related to survival after percutaneous endoscopic gastrostomy in ALS. ALS Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Study Group. *Neurology*. 1999 Sep 22;53(5):1123-5.
65. Mitsumoto H, Davidson M, Moore D et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) in patients with ALS and bulbar dysfunction. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2003 Sep;4(3):177-85.
66. Pinto AC, Evangelista T, Carvalho M et al. Respiratory assistance with a non-invasive ventilator (Bipap) in MND/ALS patients: survival rates in a controlled trial. *J Neurol Sci*. 1995 May;129 Suppl:19-26.
67. Lechtzin N, Scott Y, Busse AM et al. Early use of non-invasive ventilation prolongs survival in subjects with ALS. *Amyotroph Lateral Scler*. 2007 Jun;8(3):185-8.
68. Lyall RA, Donaldson N, Fleming T et al. A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. *Neurology*. 2001 Jul 10;57(1):153-6.
69. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006 Feb;5(2):140-7.
70. Mustfa N, Walsh E, Bryant V et al. The effect of noninvasive ventilation on ALS patients and their caregivers. *Neurology*. 2006 Apr 25;66(8):1211-7.
71. Chio A, Bottacchi E, Buffa C et al. Positive effects of tertiary centres for amyotrophic lateral sclerosis on outcome and use of hospital facilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Aug;77(8):948-50.
72. Zoccolella S, Beghi E, Palagano G et al. ALS multidisciplinary clinic and survival. Results from a population-based study in Southern Italy. *J Neurol*. 2007 Aug;254(8):1107-12.
73. Gil J, Funalot B, Verschueren A et al. Causes of death amongst French patients with amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Eur J Neurol*. 2008 Nov;15(11):1245-51.
74. Praline J, P C. Génétique de la sclérose latérale amyotrophique. In: SAS EM, editor. EMC. Paris; 2008.
75. [Case management of amyotrophic lateral sclerosis patients. Consensus development conference, Nice, France, 23-24 November 2005. French Neurology Society. Association of Independent French-speaking Neurologists]. *Rev Neurol (Paris)*. 2006 Apr;162(4):544-8.



76. Cintas P. [What electroneuromyographic criteria are required for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis?]. *Rev Neurol (Paris)*. 2006 Jun;162 Spec No 2:4S43-4S9.
77. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial "Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis" workshop contributors. *J Neurol Sci*. 1994 Jul;124 Suppl:96-107.
78. Brooks BR, Miller RG, Swash M et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2000 Dec;1(5):293-9.
79. Iwasaki Y, Ikeda K, Kinoshita M. The diagnostic pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2001 Sep;2(3):123-6.
80. Brooks BR. Earlier is better: the benefits of early diagnosis. *Neurology*. 1999;53(8 Suppl 5):S53-4; discussion S5-7.
81. Traynor BJ, Codd MB, Corr B. Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: a population-based study. *Arch Neurol*. 2000 Jan;57(1):109-13.
82. Magistris MR. [Amyotrophic lateral sclerosis: differential diagnosis and frontier forms]. *Rev Neurol (Paris)*. 2006 Jun;162 Spec No 2:4S67-4S80.
83. Cedarbaum JM, Stambler N, Malta E et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci*. 1999 Oct 31;169(1-2):13-21.
84. Desport JC, Couratier P. [Nutritional assessment in amyotrophic lateral sclerosis patients]. *Rev Neurol (Paris)*. 2006 Jun;162 Spec No 2:4S173-4S6.
85. Slowie LA, Paige MS, Antel JP. Nutritional considerations in the management of patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *J Am Diet Assoc*. 1983 Jul;83(1):44-7.
86. Desport JC, Preux PM, Magy L et al. Factors correlated with hypermetabolism in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Clin Nutr*. 2001 Sep;74(3):328-34.
87. Silani V, Kasarskis EJ, Yanagisawa N. Nutritional management in amyotrophic lateral sclerosis: a worldwide perspective. *J Neurol*. 1998 Aug;245 Suppl 2:S13-9; discussion S29.
88. Leigh PN, Ray-Chaudhuri K. Motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994 Aug;57(8):886-96.
89. Organization WH. Regional nutrition program advisory group. 1995; 1995.
90. Desport J. C, F M. Nutrition et sclérose latérale amyotrophique (SLA). *Nutr Clin Metabol*. 2002;16:91-6.
91. Perez T. [Amyotrophic lateral sclerosis (ALS): evaluation of respiratory function]. *Rev Neurol (Paris)*. 2006 Jun;162 Spec No 2:4S188-4S94.

92. Pinet C. [Evaluation of ventilatory functions in amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. 2006 Jun;162 Spec No 2:4S195-4S9.
93. Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology*. 1999 Apr 22;52(7):1311-23.
94. Fallat RJ, Jewitt B, Bass M et al. Spirometry in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 1979 Feb;36(2):74-80.
95. Bourke SC, Bullock RE, Williams TL et al. Noninvasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology*. 2003 Jul 22;61(2):171-7.
96. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81.
97. Bourke SC, McColl E, Shaw PJ et al. Validation of quality of life instruments in ALS. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2004 Mar;5(1):55-60.
98. Newsom-Davis IC, Lyall RA, Leigh PN et al. The effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on cognitive function in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Oct;71(4):482-7.
99. Benditt JO. Respiratory complications of amyotrophic lateral sclerosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2002 Jun;23(3):239-47.
100. Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: predictors for prolongation of life by noninvasive respiratory aids. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995 Sep;76(9):828-32.
101. Traynor BJ, Zhang H, Shefner JM et al. Functional outcome measures as clinical trial endpoints in ALS. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1933-5.
102. Vitacca M, Clini E, Facchetti D et al. Breathing pattern and respiratory mechanics in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Respir J*. 1997 Jul;10(7):1614-21.
103. Morgan RK, McNally S, Alexander M et al. Use of Sniff nasal-inspiratory force to predict survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 1;171(3):269-74.
104. Jackson CE, Rosenfeld J, Moore DH et al. A preliminary evaluation of a prospective study of pulmonary function studies and symptoms of hypoventilation in ALS/MND patients. *J Neurol Sci*. 2001 Oct 15;191(1-2):75-8.
105. Brooks BR. Natural history of ALS: symptoms, strength, pulmonary function, and disability. *Neurology*. 1996 Oct;47(4 Suppl 2):S71-81; discussion S-2.
106. Lechtzin N, Rothstein J, Clawson L et al. Amyotrophic lateral sclerosis: evaluation and treatment of respiratory impairment. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2002 Mar;3(1):5-13.

107. Varrato J, Siderowf A, Damiano P et al. Postural change of forced vital capacity predicts some respiratory symptoms in ALS. *Neurology*. 2001 Jul 24;57(2):357-9.
108. Tzeng AC, Bach JR. Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest*. 2000 Nov;118(5):1390-6.
109. Sancho J, Servera E, Diaz J et al. Efficacy of mechanical insufflation-exsufflation in medically stable patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*. 2004 Apr;125(4):1400-5.
110. Fitting JW, Paillex R, Hirt L et al. Sniff nasal pressure: a sensitive respiratory test to assess progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 1999 Dec;46(6):887-93.
111. Arnulf I, Similowski T, Salachas F et al. Sleep disorders and diaphragmatic function in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Mar;161(3 Pt 1):849-56.
112. Velasco R, Salachas F, Munerati E et al. [Nocturnal oxymetry in patients with amyotrophic lateral sclerosis: role in predicting survival]. *Rev Neurol (Paris)*. 2002 May;158(5 Pt 1):575-8.
113. Pinto A, de Carvalho M, Evangelista T et al. Nocturnal pulse oximetry: a new approach to establish the appropriate time for non-invasive ventilation in ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2003 Apr;4(1):31-5.
114. Elman LB, Siderowf AD, McCluskey LF. Nocturnal oximetry: utility in the respiratory management of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2003 Nov;82(11):866-70.
115. Suarez AA, Pessolano FA, Monteiro SG et al. Peak flow and peak cough flow in the evaluation of expiratory muscle weakness and bulbar impairment in patients with neuromuscular disease. *Am J Phys Med Rehabil*. 2002 Jul;81(7):506-11.
116. Pinto AC, Evangelista T, de Carvalho M et al. Respiratory disorders in ALS: sleep and exercise studies. *J Neurol Sci*. 1999 Oct 31;169(1-2):61-8.
117. Ferguson KA, Strong MJ, Ahmad D et al. Sleep-disordered breathing in amyotrophic lateral sclerosis. *Chest*. 1996 Sep;110(3):664-9.
118. Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: prolongation of life by noninvasive respiratory AIDS. *Chest*. 2002 Jul;122(1):92-8.
119. Aboussouan LS, Khan SU, Banerjee M et al. Objective measures of the efficacy of noninvasive positive-pressure ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2001 Mar;24(3):403-9.
120. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med*. 1994 Mar 3;330(9):585-91.
121. Pradat PF, Camdessanche JP, Carlier L et al. [Update on fundamental and clinical research in amyotrophic lateral sclerosis]. *Rev Neurol (Paris)*. 2009 Jun-Jul;165(6-7):532-41.

122. Fornai F, Longone P, Cafaro L et al. Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Feb 12;105(6):2052-7.
123. Cudkowicz ME, Shefner JM, Simpson E et al. Arimoclomol at dosages up to 300 mg/day is well tolerated and safe in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2008 Jul;38(1):837-44.
124. Vercelli A, Mereuta OM, Garbossa D et al. Human mesenchymal stem cell transplantation extends survival, improves motor performance and decreases neuroinflammation in mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiol Dis*. 2008 Sep;31(3):395-405.
125. Mazzini L, Mareschi K, Ferrero I et al. Stem cell treatment in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008 Feb 15;265(1-2):78-83.
126. Zanette G, Forgione A, Manganotti P et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance, fatigue and quality of life in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008 Jul 15;270(1-2):18-22.
127. Mitchell JD, Borasio GD. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2007;369:2031-41.
128. McClelland S, 3rd, Bethoux FA, Boulis NM et al. Intrathecal baclofen for spasticity-related pain in amyotrophic lateral sclerosis: efficacy and factors associated with pain relief. *Muscle Nerve*. 2008 Mar;37(3):396-8.
129. Brooks BR, Thisted RA, Appel SH et al. Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/quinidine: a randomized trial. *Neurology*. 2004 Oct 26;63(8):1364-70.
130. Costa J, Rocha ML, Ferreira J et al. Botulinum toxin type-B improves sialorrhea and quality of life in bulbar-onset amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2008 Apr;255(4):545-50.
131. Bouteloup C, Desport JC, Clavelou P et al. Hypermetabolism in ALS patients: an early and persistent phenomenon. *J Neurol*. 2009 Aug;256(8):1236-42.
132. Meininger V. Survival endpoint: summary. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2002;3 Suppl 1:S41-4.
133. Eisen A, Schulzer M, MacNeil M. Duration of amyotrophic lateral sclerosis is age dependent. *Muscle Nerve*. 1993 Jan;16(1):27-32.

# ANNEXES

---

## Annexe 1 : Critères diagnostiques.

---

### Critères El Escorial 1994

---

Le diagnostic de SLA est :

- **CERTAIN** : signes d'atteinte des NMP et NMC :
    - Région bulbaire et 2 régions spinales
    - Ou 3 régions spinales
  - **PROBABLE** : signes d'atteinte des NMP et NMC dans au moins 2 régions avec les signes d'atteinte du NMC rostraux par rapport aux signes périphériques.
  - **POSSIBLE** :
    - signes d'atteinte des NMP et NMC dans une seule région
    - ou signes d'atteinte des NMC dans 2 régions ou plus
    - ou signes d'atteinte des NMP rostrale par rapport aux signes d'atteinte des NMC (NMP rostral/NMC)
  - **SUSPECT** : signes d'atteinte NMP dans 2 régions ou plus
- 

### Critères diagnostiques de SLA (critères d'Airlie House, 1998).

Critères d'Airlie House (ou critères d'El Escorial révisés) (1998)	Définition clinique
SLA cliniquement définie	NMC* + NMP § dans 3 régions spinales <i>ou</i> 2 régions spinale et bulbaire
SLA cliniquement probable	NMC + NMP dans 2 régions au moins avec NMC rostral/NMP
SLA cliniquement probable étayée par des examens paracliniques	NMC + NMP dans 1 région <i>ou</i> NMC dans 1 région et NMP par ENMG dans au moins 2 membres
SLA cliniquement possible	NMC + NMP dans 1 région <i>ou</i> NMC dans 2 régions <i>ou</i> NMP rostral/NMC
SLA suspectée	exclue

\* NMC : atteinte du neurone moteur central ; § NMP : atteinte du neurone moteur périphérique.

## Annexe 2 : ALS functional rating scale – R

*Cedarbaum JM et al., 1999*

### 1 PAROLE

- 4 — normale
- 3 — perturbations détectables
- 2 — intelligible avec répétition
- 1 — utilise occasionnellement une communication non verbale
- 0 — perte de la parole

### 2 SALIVATION

- 4 — normale
- 3 — hypersialorrhée discrète avec bavage nocturne
- 2 — hypersialorrhée modérée mais permanente
- 1 — hypersialorrhée gênante
- 0 — bavage continu nécessitant l'utilisation d'un mouchoir

### 3 DEGLUTITION

- 4 — alimentation normale
- 3 — quelques fausses routes
- 2 — consistance des aliments modifiée
- 1 — suppléments alimentaires
- 0 — alimentation parentérale exclusive

### 4 ÉCRITURE

- 4 — normale
- 3 — lente et imprécise mais compréhensible
- 2 — tous les mots ne sont pas compréhensibles
- 1 — tient un stylo mais incapable d'écrire
- 0 — incapable de tenir un stylo

### 5 HYGIENE

- 4 — normale
- 3 — autonome mais avec efficacité diminuée
- 2 — assistance occasionnelle ou substitution
- 1 — assistance d'une tierce personne requise
- 0 — assistance permanente totale

### 6A PREPARATION DES ALIMENTS

- 4 — normale
- 3 — lente et maladroite mais seul
- 2 — aide occasionnelle pour couper les aliments
- 1 — les aliments sont préparés mais mange seul
- 0 — doit être nourri

### 6B EN CAS DE GASTROSTOMIE

- 4 — utilisation normalement autonome
- 3 — maladroit mais toutes les manipulations sont effectuées seul
- 2 — aide nécessaire pour la mise en place
- 1 — fourni une aide minime aux soignants
- 0 — doit être nourri

### 7 MOBILISATION AU LIT

- 4 — normale
- 3 — lenteur et maladresse mais autonome
- 2 — ajuste les draps avec difficulté
- 1 — peut bouger mais pas se retourner dans le lit
- 0 — dépendant

### 8 MARCHE

- 4 — normale
- 3 — difficultés de déambulation
- 2 — marche avec assistance
- 1 — mouvements sans déambulation
- 0 — pas de mouvement des jambes

### 9 MONTEE D'ESCALIERS

- 4 — normale
- 3 — lente
- 2 — fatigue
- 1 — aide nécessaire
- 0 — impossible

### 10 RESPIRATION

- 4 — Normale
- 3 — Dyspnée avec effort modéré
- 2 — Dyspnée de repos
- 1 — Ventilation intermittente
- 0 — Ventilation continue

## Annexe 3 : MMT Manual Muscle Testing

	GAUCHE	DROITE
<b>Membre supérieurs :</b>		
• Adduction pouce		
• Flexion phalanges P3		
• Flexion main		
• Extension main		
• Flexion avant bras		
• Extension avant bras		
• Abduction bras		
<i>Total membres supérieurs ( /70)</i>		
<b>Membres inférieurs ( /70) :</b>		
• Flexion des orteils		
• Flexion plantaire du pied		
• Dorsiflexion du pied		
• Flexion jambe		
• Extension jambe		
• Flexion hanche		
• Abduction hanche		
<i>Total membres inférieurs ( /70)</i>		
<b>Cou :</b>		
• Flexion		
• extension		
<i>Total cou ( /10)</i>		
<b>TOTAL ( /150)</b>		

### Cotation par muscle :

5 : Normal

4 : mouvement actif contre pesanteur et contre résistance

3 : mouvement actif contre pesanteur mais pas contre résistance

2 : mouvement actif mais pas contre pesanteur

1 : contraction musculaire sans mouvement

0 : pas de contraction musculaire



## Annexe 4

### **Protocole d'exploration électrophysiologique proposé par la coordination nationale des centres SLA.**

*Conférence de consensus Nice 2005 (75)*

#### **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 5 : description des délais de l'évaluation clinique.

	Population globale (N = 151)		Groupe 1 (N = 31) (survie < 18 mois)		Groupe 2 (N = 87) (18 mois ≤ survie < 60 mois)		Groupe 3 (N = 33) (survie ≥ 60 mois)	
	Médiane	IQR	Médiane	IQR	Médiane	IQR	Médiane	IQR
<b>EVALUATION CLINIQUE</b>								
<b>ALSFRS</b>								
délai entre l'ers symptômes et 1ère évaluation (mois)	12,04	(7,60 - 16,48)	7,27	(5,06 - 8,75)	12,57	(8,29 - 16,48)	16,32	(11,64 - 24,41)
délai entre le diagnostic et la 1ère évaluation (mois)	1,94	(0,33 - 4,18)	1,35	(0,59 - 3,09)	1,94	(0,23 - 4,24)	2,76	(0,53 - 6,64)
<b>MMT</b>								
délai entre l'ers symptômes et 1ère évaluation (mois)	12,04	(7,48 - 16,48)	7,27	(5,06 - 8,75)	12,57	(8,16 - 16,48)	16,32	(11,64 - 24,41)
délai entre le diagnostic et la 1ère évaluation (mois)	1,78	(0,33 - 4,14)	1,35	(0,59 - 3,09)	1,78	(0,20 - 4,24)	2,34	(0,53 - 6,64)
<b>CVF</b>								
délai entre l'ers symptômes et 1ère évaluation (mois)	10,76	(10,58 - 17,20)	5,89	(4,47 - 8,29)	12,73	(7,96 - 17,83)	16,58	(9,44 - 32,93)
délai entre le diagnostic et la 1ère évaluation (mois)	1,74	(0,06 - 5,33)	0,79	(0,00 - 3,22)	1,68	(0,07 - 6,08)	3,16	(0,56 - 7,14)
<b>EVALUATION NUTRITIONNELLE</b>								
délai entre l'ers symptômes et 1ère évaluation (mois)	12,17	(8,16 - 18,16)	7,47	(5,49 - 9,97)	14,41	(8,42 - 18,03)	18,16	(9,51 - 27,80)
délai entre le diagnostic et la 1ère évaluation (mois)	2,50	(0,46 - 5,89)	2,20	(0,39 - 4,31)	2,57	(0,72 - 6,28)	2,50	(0,00 - 6,84)

légende : IQR : interquartile range, ALSFRS : Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Score, MMT : Manual Muscular Testing, CVF : Capacité vitale forcée.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins, sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères.

Conscient de mes responsabilités envers mes patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples ;

Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3106

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Yu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

---

## RESUME

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neuro-dégénérative progressive dont l'évolution naturelle aboutit au décès avec une médiane d'environ 30 mois. Cependant, il existe d'importantes différences évolutives.

Les objectifs de notre étude étaient de déterminer les facteurs pronostics selon les profils évolutifs et de déterminer un score prédictif de survie utilisable dès le diagnostic de la maladie.

151 patients SLA diagnostiqués entre 1997 et 2003 et suivis au centre SLA du CHU de Limoges ont été inclus et répartis en trois groupes selon leur survie. 31 patients (20,53%) avaient une survie < 18 mois, 87 patients (57,58%) une survie comprise entre 18 et 60 mois et 33 patients (21,95%) une survie  $\geq$  60 mois. Les variables indépendamment et significativement associées au profil évolutif étaient le délai diagnostic ( $p < 0,0001$ ), la capacité vitale forcée (CVF) ( $p = 0,0005$ ), la variation de poids ( $p = 0,032$ ), le score MMT ( $p = 0,016$ ) lors de la première évaluation. A partir de ces 4 variables, nous avons établi à partir de la population de l'étude, un score prédictif de déclin rapide avec une sensibilité de 90,32% et une spécificité de 74,71%. De la même façon, le score prédictif de déclin lent permet d'obtenir une sensibilité de 57,58% et une spécificité de 90,80%.

Dans cette étude de cohorte, il est confirmé que le délai entre le début de la maladie et le diagnostic, la CVF, la variation de poids et le score MMT sont des facteurs pronostics. Ces variables permettent d'établir des score prédictif de survie courte et prolongée avec des sensibilités et spécificités qui nous incitent à poursuivre la validation des ces scores à partir d'autres populations.

---

## TITLE

Differential evolutionary profiles in an incident cohort of patients with amyotrophic lateral sclerosis

---

## ABSTRACT

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a progressive neuro-degenerative disease with natural history leads to the death with a median range of 30 months. However, there are significant evolutionary differences. The aims of our study were to determine the prognostic factors according to the evolutionary profiles and determine a predictive score of survival when used in the diagnosis of disease.

151 ALS patients diagnosed between 1997 and 2003 and followed in the ALS Center University Hospital of Limoges were included and divided into three groups according to their survival. 31 patients (20.53%) had a survival <18 months, 87 patients (57.58%) survival of between 18 and 60 months and 33 patients (21.95%) survival  $\geq$  60 months. The variables independently and significantly associated with evolutionary profile were diagnostic delay ( $p < 0.0001$ ), forced vital capacity (FVC) ( $p = 0.0005$ ), weight change ( $p = 0.032$ ), the MMT score ( $p = 0.016$ ) during the first evaluation. From these 4 variables, we established from the study population, a score predictive of rapid decline with a sensitivity of 90.32% and a specificity of 74.71%. Similarly, the predictive score of slow decline achieves a sensitivity of 57.58% and a specificity of 90.80%. In this cohort study, it is confirmed that the delay between onset and diagnosis, FVC, weight change and the MMT score were prognostic factors. These variables can establish predictive score of short and prolonged survival with sensitivities and specificities that encourage us to continue the validation of these scores from other populations.

---

## THESE DE MEDECINE, NEUROLOGIE

---

MOTS-CLES : sclérose latérale amyotrophique, facteurs pronostics, score prédictif de survie

KEYS-WORDS: amyotrophic lateral sclerosis, prognostics factors, survival predictif score

---

Département de Neurologie, Hôpital Dupuytren, avenue Marin Luther King, 87042 Limoges

---