

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de Pharmacie



ANNEE 2002



THESE N° 323/1

**ETUDE ANALYTIQUE ET COMPARATIVE
DE DONNEES EVOLUTIVES NEUROLOGIQUES
ET RESPIRATOIRES DE 112 PATIENTS
ATTEINTS DE LA SCLEROSE LATERALE
AMYOTROPHIQUE.**

THESE

Pour le

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 09 septembre 2002

par Cécile GAGNEUX, née le 24 avril 1977 à Châteauroux (36)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX	Président
Monsieur le Professeur Philippe COURATIER	Directeur
Madame le Docteur Marie-Thérèse ANTONINI	Juge
Monsieur le Professeur Boris MELONI	Juge
Monsieur Patrice CARDI, Maître de Conférences	Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES**FACULTE DE PHARMACIE**

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS Madame le Professeur **CHULIA** Dominique
Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE- PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACIE GALENIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

Madame **ROCHE** Doriane

MAITRES DE CONFERENCES

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
EA KIM Leng	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE BERTRAND	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
ROUSSEAU Annick	PHYSIQUE-INFORMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE PHARMACEUTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

ASSISTANT**FAURE Monique****PHARMACIE GALENIQUE****PROFESSEUR CERTIFIE****MARBOUTY Jean-Claude****ANGLAIS****ATER****CALLISTE Claude****BIOPHYSIQUE****MARFAK Abdelghafour****BIOPHYSIQUE****RIAHI DEHKORDI Homayoun****PHYSIOLOGIE-PARASITOLOGIE****TALLET Dominique****PHARMACOLOGIE**

REMERCIEMENTS

A mes parents,

A Nicolas,

A ma famille,

A Françoise et Michel,

A mes amis.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE**Monsieur le Professeur Gérard HABRIOUX****Laboratoire de Biochimie****Faculté de Pharmacie de Limoges.**

Je suis très sensible à l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de présider ce jury.

Soyez assuré de ma profonde gratitude pour les connaissances que vous m'avez apportées tout au long de mes études.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Professeur Philippe COURATIER
Service de Neurologie
C.H.U de Limoges.

Je suis très touchée de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant de diriger cette thèse.

Soyez assuré de ma profonde gratitude pour vos conseils avisés, votre aide, la disponibilité dont vous avez fait preuve à mon égard et qui m'ont permis de réaliser ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma vive reconnaissance pour votre gentillesse, votre soutien ainsi que pour votre accueil chaleureux lors de mon passage dans le service et qui m'a permis de découvrir la pathologie en rencontrant vos patients.

A NOS JUGES

Madame le Docteur Marie-Thérèse ANTONINI

Service des E.F.R.

C.H.U. de Limoges.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance pour avoir accepté la réalisation de ce travail dans le service ainsi que de l'avoir suivi avec toujours beaucoup de patience et de dynamisme. Votre aide, votre expérience et vos explications m'ont permis d'aborder l'aspect respiratoire de ce travail.

Monsieur le Professeur Boris MELONI

Service de Pneumologie

Hôpital du Cluzeau.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de participer au jury de cette thèse.

Monsieur Patrice CARDI

Laboratoire de Physiologie

Faculté de Pharmacie de Limoges.

Je vous remercie de votre présence dans le jury de cette thèse. Merci pour l'enseignement que vous m'avez apporté au cours de mes études.

Que cette thèse soit l'expression de ma gratitude.

JE TIENS A REMERCIER

- Le Docteur J. PARIES pour la réalisation des statistiques de l'étude.

- Monsieur BOUTONAT pour sa précieuse collaboration informatique.

- Mesdames les surveillantes et le personnel des E.F.R. pour leur accueil et leur soutien.

- Annick, infirmière aux consultations S.L.A. pour sa gentillesse au cours de mon passage dans le service de neurologie.

PLAN

INTRODUCTION

1ère PARTIE : ETAT ACTUEL DE LA QUESTION

I-GENERALITES SUR LA S.L.A.

I-1-EPIDEMIOLOGIE

I-2-LA CLINIQUE

I-3-EXAMENS COMPLEMENTAIRES

I-4-ANATOMOPATHOLOGIE

I-5-ETIOPATHOLOGIE

I-6-PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENTS

II-EVALUATION NEUROLOGIQUE

II-1-EVALUATION DU DEFICIT MOTEUR PAR LE TESTING
MUSCULAIRE MANUEL

II-2-EVALUATION DE L'INCAPACITE PAR LES ECHELLES
FONCTIONNELLES

III-S.L.A. ET TROUBLES RESPIRATOIRES

III-1-RAPPELS SUR LE SYSTEME RESPIRATOIRE

III-2-L'ATTEINTE RESPIRATOIRE DANS LA S.L.A.

III-3-LES E.F.R. ET LA S.L.A.

2ème PARTIE : ETUDE CLINIQUE

I- PATIENTS ET METHODES

I-1-DESCRIPTION DE L'ETUDE

I-2-OBJECTIFS DE L'ETUDE

I-3-LES PATIENTS

I-4-LES METHODES

II-RESULTATS

II-1-STATISTIQUES DESCRIPTIVES

II-2-ETUDE DES CORRELATIONS

II-3-EVOLUTION SUR LE TEMPS DE LA VALEUR DES MESURES
D'EXPLORATION

3^{ème} PARTIE : DISCUSSION

I-CORRELATIONS ENTRE LES CRITERES NEUROLOGIQUES ET
LES PARAMETRES SPIROMETRIQUES

II-CORRELATIONS ENTRE LES PARAMETRES SPIROMETRIQUES

II-1-LES VOLUMES

II-2-LES DEBITS

II-3-CHOIX DES PARAMETRES DE SUIVI NEUROLOGIQUE ET
RESPIRATOIRE

4^{ème} PARTIE : CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

La sclérose latérale amyotrophique (S.L.A.) est une affection dégénérative qui appartient au groupe hétérogène des maladies du motoneurone (« Motor neuron diseases » pour les auteurs anglo-saxons) dont elle est la plus fréquente.

Elle porte également le nom de maladie de Charcot (Charcot, 1877).

La dégénérescence touche à la fois les motoneurones du cortex moteur (premier motoneurone), les noyaux des nerfs crâniens de la partie basse du tronc cérébral et/ou les motoneurones de la corne antérieure de la moelle épinière (deuxième motoneurone). L'atteinte des motoneurones centraux est responsable du syndrome pyramidal (spasticité, exagération des réflexes ostéotendineux, rires et pleurs spasmodiques, vivacité du réflexe mentonnier), auquel s'ajoute un syndrome neurogène périphérique, consécutif à la destruction des motoneurones bulbaires ou spinaux (déficit moteur avec amyotrophie progressive des membres supérieurs, inférieurs et/ou des muscles labio-glosso-pharyngés selon les formes cliniques).

Cette pathologie d'étiologie inconnue, progressivement invalidante et responsable de paralysies extensives, reste, à ce jour, incurable. Elle apparaît en moyenne entre 45 et 75 ans, préférentiellement chez l'homme. La mort du patient, inexorable, survient, dans un délai de deux à trois ans, le plus souvent liée à une insuffisance respiratoire.

Dans une première partie, nous rappellerons les principales données actuelles de la maladie : épidémiologie, clinique, anatomopathologie, hypothèses étiologiques et prise en charge du patient. Les moyens pour évaluer le déficit et l'incapacité y seront également présentés ainsi que les mécanismes de l'atteinte respiratoire et les moyens d'évaluation.

Dans une seconde partie, nous rapporterons les résultats d'une étude clinique rétrospective, visant à évaluer les corrélations entre l'état respiratoire évalué par les E.F.R. au cours du suivi du patient et le déficit neurologique. Des données pronostiques de l'état respiratoire sur la survie des patients seront présentées.

Cette étude a été possible grâce à l'informatisation des données évolutives des patients atteints de S.L.A. sur une base ACCESS, développée par le Service de Neurologie du C.H.U. de Limoges.

**1ère PARTIE : ETAT ACTUEL DE LA
QUESTION**

I-GENERALITES SUR LA S.L.A.

I-1-EPIDEMIOLOGIE (Bouche P., Le Forestier N., 1999)

I-1-1-Incidence, prévalence et répartition selon le sexe

L'incidence est le nombre de nouveaux cas survenant chaque année pour 100 000 habitants. Pour la S.L.A., elle varie de 0,96 à 2,25. La moyenne se situerait autour de 1,5.

L'incidence calculée à partir des nouveaux cas répertoriés dans la base de données du C.H.R.U. de Limoges entre 1980 et 1996 était de 1,5 +/- 0,6 (Druet-Cabanac M., 1997). Le taux d'incidence augmente dans tous les pays avec l'âge jusqu'à un pic entre 60 et 75 ans.

La prévalence est le nombre de cas de la maladie observés à un moment donné, pour 100 000 habitants. Dans les pays occidentaux, la moyenne de la prévalence pour la S.L.A. se situerait autour de 4 à 6.

La prévalence calculée à partir des cas répertoriés dans la base de données du C.H.R.U. de Limoges entre 1980 et 1996 était de 5,2 +/- 2,3 (Druet-Cabanac M., 1997).

La S.L.A. touche préférentiellement les hommes avec un sex-ratio de 1,5/1.

I-1-2-Age de début : (Preux P.M., 1992)

L'âge moyen de début varie selon les séries. Il s'agit en général d'une maladie de la sixième décade.

En Limousin, l'âge moyen de début se situe vers 62,7 ans. L'âge de début varie selon les formes de la maladie. Il est plus élevé dans les formes à début bulbaire et chez les femmes.

Les formes à début précoce se rencontrent plutôt dans les formes familiales, bien que des formes sporadiques débutant à l'âge de 30 ans ne soient pas exceptionnelles.

I-1-3-Durée d'évolution, pronostic et facteurs prédictifs de l'évolution

La médiane de survie est proche de 36 mois. Elle est liée à la forme clinique initiale (spinale ou bulbaire) et à l'âge de début de la maladie. Un âge de début tardif et une forme clinique débutant par des signes bulbaires sont deux facteurs de mauvais pronostic. Ces deux facteurs sont indépendants selon Preux et al. (Preux P.M., 1992).

Sur le plan pratique, il est impossible de prédire tout du moins initialement la durée de survie d'un patient. La pente évolutive de la détérioration de la force musculaire des membres et de la capacité vitale sont néanmoins utiles et permettent de séparer de façon schématique les patients à évolution rapide (< 2 ans), les patients à évolution classique (entre 2 et 4 ans) et les patients à évolution lente (> 5 ans).

I-1-4-Mortalité (Bouche P., Le Forestier N., 1999)

Le taux de mortalité pour la S.L.A. varie de 0,5 à 1,1 pour 100 000 habitants, (moyenne = 0,8). Dans 80 % des cas, le décès est secondaire à un trouble respiratoire. Les complications pulmonaires les plus fréquentes responsables de décès dans la S.L.A. sont :

- décompensation d'une insuffisance respiratoire restrictive chronique,
- pneumopathie d'inhalation,
- embolie pulmonaire.

I-1-5-Facteurs de risque :

Des études faites aux Etats-Unis ont montré la résistance de la population noire alors que ce facteur racial n'est pas déterminant dans les régions à haute incidence de S.L.A. du Pacifique Ouest.

D'autres facteurs de risque ont été rapportés à des fréquences variables selon les études :

- Les traumatismes répétés.
- Les activités physiques intenses.
- La vie en communauté rurale.

- L'exposition au plomb.
- Les antécédents de chocs électriques.

La démonstration de l'imputabilité de ces facteurs de risque reste difficile. La réalisation d'études cas-témoins nécessite une méthodologie rigoureuse qui n'est pas appliquée dans la plupart des travaux de la littérature. La recherche d'un facteur environnemental est décevante même si la publication de plusieurs cas conjugaux est un argument pour le suspecter.

I-2-LA CLINIQUE (Bouche P., Le Forestier N., 1999)

Plusieurs formes cliniques peuvent être décrites en fonction du siège initial des lésions.

I-2-1-La forme commune ou forme spinale (De Recondo J., 1995)

La forme la plus fréquente est à début brachial (30 à 40 % des cas), associant un syndrome neurogène périphérique des membres supérieurs à un syndrome pyramidal.

I-2-1-1-Déficit musculaire

Le déficit moteur, accompagné d'une atrophie musculaire débute habituellement à l'extrémité distale du membre supérieur puis suit une évolution ascendante.

Les premiers signes sont l'atrophie des muscles de la main avec une fonte des muscles interosseux et des éminences thénar et hypothénar, le pouce se mettant sur le même plan que les autres doigts pour prendre finalement un aspect classique de « main de singe ». La main peut parfois se déformer en griffe par extension des premières phalanges.

L'atrophie gagne par contiguïté les muscles de l'avant-bras, du bras, de la ceinture scapulaire et également du tronc et de la nuque ; exceptionnellement l'atrophie saute un segment de membre. L'asymétrie est habituelle au début, l'atrophie peut rester localisée longtemps avant de gagner le membre controlatéral puis les membres inférieurs.

I-2-1-2-Crampes

Il est fréquent que les crampes précèdent les premiers signes cliniques d'atrophie musculaire. Elles tendent à disparaître au cours de l'évolution.

I-2-1-3-Fasciculations

Il s'agit de décharges asynchrones d'unités motrices. Ces fasciculations sont un élément précieux de diagnostic bien que non pathognomoniques. Elles tendent à diminuer pour disparaître lorsque s'installe l'amyotrophie. Elles se voient au niveau des membres, de la langue et du thorax.

I-2-1-4-Syndrome pyramidal

Sa présence confère une singularité clinique à l'amyotrophie. En effet, au niveau des territoires atteints, les réflexes tendineux sont conservés au membre supérieur (alors que normalement ils devraient être abolis) voire vifs, polycinétiques et diffusés aux membres inférieurs. Ce syndrome est discret dans la forme classique, surtout au début.

L'hypertonie pyramidale (spasticité) est plus nette aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs où elle est le plus souvent masquée par l'amyotrophie.

Le signe de Babinski (inversion du réflexe cutanéoplantaire), qui traduit une atteinte pyramidale, est inconstant car l'amyotrophie tend à le faire disparaître.

I-2-1-5-Atteinte bulbaire

Dans la forme classique, l'atteinte bulbaire, pratiquement constante, survient quelques mois après l'apparition des troubles. Elle réalise une paralysie labio-glosso-pharyngée.

Il s'agit d'une atteinte bulbaire directe due à une dégénérescence des noyaux bulbaires et d'une paralysie pseudo-bulbaire due au syndrome pyramidal. Sur le plan clinique, elle est diagnostiquée par une atrophie linguale avec fasciculations associées à des signes d'atteinte pseudobulbaire (labilité émotionnelle, exagération du réflexe masséterin). Elle réalise des

troubles de la parole dysarthrique avec dysphonie ; la voix est nasonnée, due à une atteinte de la langue, du voile du palais, des muscles péribuccaux et d'une faiblesse expiratoire. Puis il apparaît des troubles de la déglutition qui aggravent rapidement l'état nutritionnel avec un risque accru de fausses routes (Desport J.C., Preux P.M., Truong T.C., 1999) .

La gêne respiratoire (déficit ventilatoire par l'atteinte des muscles thoraciques et du diaphragme) est discrète au début.

I-2-2-La forme bulbaire : (Rowland L.P., 1991)

Un début bulbaire est retrouvé dans près de 30 % des cas de S.L.A. et apparaît plus fréquent chez la femme et avec un âge de début plus tardif. C'est la forme d'évolution la plus rapide et donc de plus mauvais pronostic.

L'atteinte initiale touche la sphère O.R.L. avec soit une dysarthrie paralytique, soit une difficulté à déglutir, liées à une atteinte des muscles pharyngés et/ou à une atteinte du voile du palais. A la paralysie labio-glosso-pharyngée progressive, qui témoigne des lésions nucléaires, s'associe le plus souvent un syndrome pseudobulbaire (rires et pleurs spasmodiques,...) lié à des lésions bilatérales des voies géniculées. Ce mélange de signes est très évocateur de S.L.A. L'atteinte secondaire de la musculature des membres supérieurs, éventuellement du tronc et des membres inférieurs est presque constante au cours de l'évolution.

En règle générale, les signes bulbaires sont rarement isolés et il est habituel de mettre en évidence, dès les premiers symptômes, des signes d'atteinte de la voie pyramidale avec une exagération des réflexes ostéotendineux, un signe d'Hoffmann uni ou bilatéral, un signe de Babinski.

I-2-3-Autres formes cliniques : (Leigh P.N., Ray-Chaudhui K., 1994)

I-2-3-1-La forme pseudopolynévritique

Un déficit distal, souvent unilatéral, des membres inférieurs avec abolition des réflexes achilléens caractérise cette forme. Elle représente environ 10 à 15 % des cas de S.L.A.. L'évolution est plus lente que la forme classique à début brachial ou que la forme bulbaire.

I-2-3-2-L'atrophie musculaire progressive (A.M.P.) et la sclérose latérale primitive (S.L.P.)

Ces deux entités cliniques sont rares. L'A.M.P. est caractérisée par une atteinte du motoneurone périphérique exclusive tandis que la S.L.P. se présente sur le plan clinique sous la forme d'un syndrome tétrapyrâmidal.

I-2-3-3-S.L.A. familiales (Rosen D.R., Siddique T., Patterson D., 1993)

La fréquence de ces formes varie entre 5 et 10 %.

Plusieurs modes de transmissions géniques sont décrits. Les travaux de Rosen ont permis de mettre en évidence des mutations sur le gène codant pour une enzyme importante dans le métabolisme des radicaux libres, la superoxyde dismutase Cu/Zn (SOD1). Plus de 90 mutations différentes ont été décrites à ce jour. La plupart sont transmises selon un mode autosomique dominant. Néanmoins, les mutations SOD1 ne représentent que 10 à 15 % des formes familiales de la S.L.A.. La recherche d'autres gènes candidats est en cours. En général, les formes familiales débutent plus tôt que les formes sporadiques. Le pronostic est globalement plus mauvais bien que certaines mutations SOD1 soient d'évolution lente.

I-2-3-4-Formes inhabituelles : (Bouche P., Le Forestier N., 1999)

L'association S.L.A.- démence frontotemporale a été de nombreuses fois signalée. La fréquence de cette association est de l'ordre de 5 %.

Les formes associées à un syndrome extrapyramidal sont plus rares. Une association S.L.A.-démence-Parkinson a été décrite dans certains foyers (île de Guam, Péninsule Kii au Japon, Nouvelle Guinée). Un facteur environnemental est suspecté.

I-2-4-Critères de diagnostic

Des critères ont été élaborés par la Fédération Mondiale de Neurologie pour définir le diagnostic de la S.L.A. : ce sont les critères d'El Escorial (World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases, Brooks, 1994). Ils prennent en compte les signes positifs de la maladie et les symptômes d'exclusion.

I-2-4-1-Le diagnostic de la S.L.A. nécessite la présence de :

- ♦ Signes cliniques et/ou électriques d'atteinte du motoneurone périphérique (MP).
- ♦ Signes cliniques d'atteinte du motoneurone central (MC).
- ♦ Une progression constante de l'atteinte (sur un an).

I-2-4-2-Une atteinte dans une ou plusieurs régions :

- ♦ Tronc cérébral.
- ♦ Cervicale ou brachiale
- ♦ Tronc ou thorax.
- ♦ Crurale.

I-2-4-3-Une sous classification des critères diagnostiques :

- ♦ **S.L.A. certaine** : MC + MP dans 3 régions.
- ♦ **S.L.A. probable** : MC + MP dans 2 régions avec des signes MC dans une région rostrale par rapport à l'atteinte MP.
- ♦ **S.L.A. possible** : MC + MP dans 1 région ou MC dans 2 ou 3 régions.
- ♦ **S.L.A. suspectée** : MP dans 2 ou 3 régions.

I-2-4-4-Le diagnostic de la S.L.A. nécessite l'absence de :

- ♦ Signes sensitifs
- ♦ Troubles sphinctériens
- ♦ D'atteinte visuelle
- ♦ D'atteinte du système nerveux autonome
- ♦ De maladie de Parkinson
- ♦ De maladie d'Alzheimer
- ♦ De syndromes dits « A.L.S. mimicking ».

I-2-4-5-Le diagnostic de la S.L.A. est conforté par :

- ♦ La présence de fasciculations dans une ou plusieurs régions.
- ♦ Des signes neurogènes à l'E.M.G.
- ♦ Des vitesses de conduction motrices et sensitives normales.
- ♦ L'absence de bloc de conduction.

I-2-4-6-Les syndromes dits « A.L.S. mimicking » :

- ♦ Gammopathie monoclonale.
- ♦ Autres atteintes dysimmunitaires du MP.
- ♦ Syndromes endocriniens non tumoraux.
- ♦ Lymphomes.
- ♦ Infections aiguës.
- ♦ Syndromes post-infectieux.
- ♦ Déficits enzymatiques génétiques.
- ♦ Atteintes toxiques exogènes.
- ♦ Traumatismes physiques.
- ♦ Syndromes inflammatoires et vascularites.
- ♦ Myélopathie cervicoarthrosique.
- ♦ Atteintes neurogènes post-radiques.
- ♦ Maladies de Creutzfeldt-Jacob et autres maladies à prions.

I-3-EXAMENS COMPLEMENTAIRES (Bouche P., Le Forestier N., 1999)

Le diagnostic est surtout clinique. Les examens complémentaires sont utilisés essentiellement pour éliminer les diagnostics différentiels.

I-3-1-Examen électromyographique et électrophysiologique

Cet examen est indispensable pour le diagnostic de la S.L.A., confirmant la perte en unités motrices et l'atteinte neurogène du déficit.

I-3-1-1-Examen de détection à l'aiguille électrode :

Il permet d'enregistrer les activités de repos et d'effort des muscles.

Au repos, la présence de fasciculations ou de fibrillations est pratiquement constante. Les fasciculations diminuent lorsque la maladie progresse et que les fibres musculaires perdent leurs innervations.

A l'effort, le tracé reflète une perte en unités motrices. La réinnervation latérale (« sprouting ») des fibres nerveuses, entraîne une augmentation de l'amplitude des potentiels d'unités motrices. Cette augmentation est caractéristique d'une atteinte chronique de la corne antérieure, associant un aspect de dénervation-réinnervation.

I-3-1-2-Examen de stimulodétection :

Les vitesses de conduction nerveuse motrice sont habituellement normales chez les patients atteints de la S.L.A.. Cependant, les vitesses de conduction peuvent diminuer parallèlement à l'atrophie musculaire. Les vitesses de conduction sensitive sont normales, de même que l'amplitude des potentiels évoqués sensitifs.

I-3-2-Examen par imagerie

Les I.R.M. cérébrale et médullaire sont pratiquées pour éliminer les diagnostics différentiels. Elles peuvent mettre en évidence des hypersignaux de la substance blanche correspondants à une atteinte des faisceaux corticospinaux.

En spectroscopie R.M.N., une réduction du pic de N-acétylaspartate qui correspond à une perte motoneuronale est mise en évidence au niveau du cortex moteur.

I-3-3-Liquide Céphalo-Rachidien (L.C.R.) (Castaigne P., Lhermitte F., Schuller E. et al., 1971)

Il est le plus souvent normal, montrant une discrète protéinorachie dans seulement 39 % des cas de S.L.A..

Pour le Professeur V. Meininger (1994), la nécessité d'une ponction lombaire se discute. En effet, cet examen est traumatisant et beaucoup de patients rapportent une aggravation de la symptomatologie après la ponction lombaire.

I-3-4-Biopsie neuromusculaire

Dans la majorité des cas, le nerf sensitif est normal, ce qui en présence d'un aspect de dénervation musculaire marquée, est un argument important pour le diagnostic. Les aspects habituellement rencontrés et les plus significatifs sont les suivants : petites fibres angulées, atrophie des fibres de type I et II, mais parfois hypertrophie des fibres II. L'aspect fasciculaire des fibres est constant.

Comme tous les gestes traumatisants, elle peut conduire à une exagération de la symptomatologie, c'est pourquoi elle ne se justifie que dans les formes atypiques.

I-3-5-Biochimie

L'élévation modérée d'une enzyme, la créatine-phospho-kinase (C.P.K.), observée chez 35 à 100 % des malades, reflète le degré d'atrophie musculaire. Cette élévation n'est pas corrélée à la durée d'évolution de la maladie.

I-4-ANATOMOPATHOLOGIE (Bouche P., Le Forestier N., 1999)

La S.L.A. dans sa forme la plus commune, associe une atteinte bilatérale et symétrique des cornes antérieures, de la voie pyramidale et des noyaux bulbaires.

Cette atteinte motrice pure traduit la souffrance des neurones périphériques et centraux.

I-4-1-Disparition progressive du deuxième neurone (ou périphérique)

L'atteinte des cornes antérieures est constante, quoique d'intensité et de répartition variable. La dépopulation neuronale prédomine au renflement cervical. Les noyaux innervant les sphincters urinaires et rectaux sont anatomiquement indemnes.

L'atteinte des noyaux bulbaires est constante et comparable à celle des cellules de la corne antérieure. Les noyaux oculomoteurs sont toujours épargnés.

Les anomalies observées sont une atrophie du motoneurone avec souvent une accumulation excessive d'un lipide pigmenté, la lipofuscine.

I-4-2-Démyélinisation des voies pyramidales

L'atteinte des voies pyramidales est variable selon les niveaux :

- ♦ Les lésions dégénératives les plus intenses sont situées dans les voies pyramidales bulbaires.
- ♦ Dans la moelle, l'atteinte est visible à tous les étages médullaires mais plus particulièrement au niveau du renflement cervical.
- ♦ Dans le cerveau, les lésions sont généralement peu marquées ; elles intéressent la capsule interne où elles prédominent au niveau du bras postérieur. Cette dépopulation, souvent par plages, est accompagnée de gliose.

I-5-ETIOPATHOGENIE (Bouche P., Le Forestier N., 1999)

Beaucoup d'interrogations restent en suspens sur la physiopathologie de la S.L.A., notamment sur le mécanisme impliqué dans la mort des motoneurones.

Si l'étiologie de la S.L.A. demeure inconnue, trois hypothèses sont envisagées :

- ♦ Un mécanisme excito-toxique impliquant le glutamate.
- ♦ L'implication du stress oxydatif.
- ♦ L'implication des facteurs de croissance.

➤ **L'hypothèse d'une excito-toxicité due au glutamate**, neuromédiateur libéré par les terminaisons présynaptiques au cours d'un processus calcium-dépendant, dont l'excès provoquerait l'augmentation du calcium libre intracellulaire est étayée par plusieurs observations :

- Concentration élevée de glutamate dans le L.C.R. des patients.
- Anomalies du métabolisme du glutamate et en particulier du transporteur glial de cet acide aminé.
- Toxicité du L.C.R. des malades sur des cultures cellulaires de motoneurones.
- Efficacité thérapeutique d'un antiglutamate sur la survie : riluzole (Rilutek®).

Une question demeure : pourquoi les motoneurones sont-ils plus vulnérables au glutamate que les autres cellules nerveuses ?

Certains arguments pourraient expliquer cette vulnérabilité. Les motoneurones sont les plus grandes cellules du système nerveux et ont des besoins énergétiques importants. D'autre part, les motoneurones sont dépourvus de protéines tampons du calcium comme la calbindine. Enfin, l'absence de sous-unités GuR2 des récepteurs AMPA/kainate rend perméable ces derniers récepteurs aux ions calcium.

Néanmoins, il n'est pas démontré que le phénomène excito-toxique soit primitif.

➤ **Une autre hypothèse, plus séduisante, impliquerait le stress oxydatif.**

La découverte récente des mutations du gène de la SOD1 dans certaines S.L.A. familiales a démontré l'importance du rôle que pourraient jouer les radicaux libres dans la dégénérescence des motoneurones.

La SOD1 est une protéine dimérique qui encapsule un ion cuivre ou zinc. L'effet délétère de la mutation proviendrait de l'externalisation de ces ions toxiques pour les motoneurones et de la formation de radicaux libres provoquant un stress oxydatif important. Cette mutation pourrait aussi favoriser la formation d'agrégats protéiques anormaux et toxiques.

Le stress oxydatif et les agrégats cellulaires pourraient avoir deux cibles :

- Les mitochondries du motoneurone, siège du métabolisme oxydatif.

Les motoneurones ont un métabolisme très actif donc une activité mitochondriale élevée, impliquant leur plus grande vulnérabilité.

- La phosphorylation anormale des neurofilaments modifierait le transport axonal.

➤ **Enfin la troisième hypothèse pouvant être liée à un déficit en un facteur putatif de croissance.** En effet, les motoneurones ont besoin pour survivre d'un environnement glial et de facteurs de croissance. En fait, un déficit spécifique en un facteur de croissance donné n'a pas été prouvé. Les résultats de plusieurs études expérimentales ont conduit néanmoins à l'élaboration de plusieurs essais thérapeutiques multicentriques.

Sur la base de ces trois hypothèses pathogéniques, plusieurs essais thérapeutiques ont été réalisés :

- Les essais évaluant le blocage excito-toxique : riluzole, gabapentine, lamotrigine.
- Les essais bloquant le stress oxydatif : N-acétyl cystéine, Vitamine E, SOD.
- Les essais évaluant les facteurs neurotrophiques : CNTF, IGF-1, BDNF.

Tous ces essais ont été randomisés. Une seule molécule a montré un effet significatif sur la survie : le riluzole.

I-6-PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENTS

I-6-1-Traitements médicamenteux symptomatiques

La prise en charge symptomatique des patients atteints de S.L.A est essentielle et repose à la fois sur des traitements médicamenteux et physiques (Norris F.H., 1994). Ces symptômes varient selon la dégénérescence des motoneurones dans le cortex, le bulbe et la corne antérieure de la moelle épinière, ce qui induit l'apparition de signes d'atteinte du premier motoneurone (spasticité, signes pseudobulbaires) et des signes d'atteinte du motoneurone spinal (crampes, fasciculations) et/ou bulbaire (hypersalivation, laryngospasme). Des symptômes moins spécifiques comme des douleurs, une fatigue, une constipation, des troubles du sommeil, une anxiété et une dépression sont fréquemment retrouvés au cours de l'évolution.

I-6-1-1-Signes d'atteinte du premier motoneurone

→ Spasticité :

La spasticité est un symptôme dont l'intensité est variable selon les patients mais qui peut devenir invalidant. Avant tout traitement, il faut rappeler que la spasticité peut contribuer au maintien de la posture et une réduction trop importante pourrait induire une incapacité surajoutée.

Le traitement médicamenteux repose essentiellement sur l'utilisation de trois molécules : les benzodiazépines (diazépam/Valium®, clonazépam/Rivotril®), le dantrolène (Dantrium®) et le baclofène (Liorésal®). Leur mode d'action pharmacologique est différent. Les benzodiazépines se fixent sur un site spécifique du récepteur GABA au niveau de la moelle, dont l'activation conduit à une hyperpolarisation neuronale. La posologie initiale est faible, de l'ordre de 2 mg trois fois par jour pour le diazépam et de 5 gouttes (0,5 mg) trois fois par jour pour le clonazépam. L'augmentation de la posologie se fait progressivement en raison du risque sédatif. Le risque d'hypoventilation n'est observé qu'en cas de syndrome restrictif pulmonaire important. Le baclofène est un agoniste GABAergique dont l'action

antispastique est également médullaire. La posologie initiale est de 5 mg trois fois par jour avec une augmentation progressive jusqu'à 30 à 75 mg par jour répartie en trois prises. L'association de diazépam et de baclofène est synergique et permet de réduire les posologies de chaque molécule. Les effets indésirables du baclofène sont une fatigue, une sédation, des troubles gastro-intestinaux, une insomnie, des céphalées, une hypotension et un tremblement. L'arrêt doit être progressif pour éviter des hallucinations et des crises comitiales. Le dantrolène supprime la libération de calcium du réticulum sarcoplasmique. Il induit une fatigabilité proportionnelle à son effet antispastique, ce qui explique pourquoi il reste peu utilisé dans la S.L.A. La dose initiale est de 25 mg deux fois par jour jusqu'à une posologie quotidienne de 100 mg par jour. Ces différents médicaments antispastiques sont en règle générale associés à des mesures physiques telles que des séances d'étirements passifs des membres impliqués plusieurs fois par jour.

→ Signes pseudobulbaires :

La labilité émotionnelle est caractérisée par des accès incontrôlés de rires et de pleurs spasmodiques. Ces symptômes peuvent générer des difficultés relationnelles avec les autres membres de la famille. Ils sont souvent associés à une dysphagie, une dysarthrie et une hypersalivation. Chez quelques patients, l'amytriptyline (Laroxyl®) à une posologie de 50 à 150 mg par jour peut améliorer la labilité émotionnelle. Le carbonate de lithium (Téralithe®) à faible dose, 300 mg deux fois par jour, la lévodopa (Sinemet®) 25 à 100 mg trois fois par jour, peuvent être des thérapeutiques alternatives (Ukada F., Yamos S., Nagata H et al., 1984).

I-6-1-2-Signes d'atteinte du deuxième motoneurone

→ Crampes :

Elles sont fréquentes surtout pour les formes à début spinal et seraient liées à un dysfonctionnement des interneurones GABAergiques (Obi T., Mizogughi K., Matswoka H., 1993). Elles sont présentes au niveau des membres mais aussi sur la poitrine simulant une angine de poitrine, voire sur l'abdomen simulant une cholécystite. En première intention, il est recommandé de mettre en œuvre des techniques de kinésithérapie (étirements, compresses

chaudes au moment du coucher). Les traitements médicamenteux reposent sur l'utilisation de benzoate de quinine (Hexaquine®) à une posologie de 3 comprimés par jour. Certains anticonvulsivants, comme la phénytoïne (Di-hydan®) à 300 mg par jour, la carbamazépine (Tégrétoïl®) 200 mg trois fois par jour et le diazépam (Valium®) 2 à 10 mg trois fois par jour peuvent améliorer ce symptôme.

→ Fasciculations :

Elles sont fréquentes, rarement douloureuses. Il est important d'expliquer au patient qu'elles ne reflètent pas l'évolutivité de la maladie. L'utilisation d'excitants telles que la caféine et la nicotine est à éviter. Elles ne nécessitent pas de traitement spécifique. Le lorazépam (Témesta®) peut réduire l'intensité des fasciculations et avoir un effet anxiolytique surajouté.

→ Hypersalivation :

Elle est présente précocement en cas d'atteinte bulbaire. Elle n'est pas en fait liée à une hyperproduction de salive mais plutôt à une modification de sa consistance. Dans un premier temps, elle oblige le patient à utiliser de manière permanente un mouchoir, ce qui peut entraîner une irritation cutanée périorale. Dans un second temps, l'impact psychologique devient important. L'accumulation de sécrétions oropharyngées est responsable d'une toux et de laryngospasmes. Certains traitements peuvent être proposés dont l'efficacité n'est que partielle. L'aspiration mécanique des sécrétions peut être réalisée à l'aide d'un matériel portable fourni par les associations d'assistance respiratoire à domicile. Par ailleurs, certaines molécules permettent de réduire le flux salivaire. Ce sont en premier lieu les antidépresseurs tricycliques, tels que l'amytriptyline (Laroxyl®), la clomipramine (Anafranil®) à une posologie de 25 à 100 mg par jour. Pour ces trois molécules, il existe un risque d'hypotension orthostatique et de sédation. D'autres médicaments à action anticholinergique sont également efficaces tels que l'atropine N-oxyde (Genatropine®) en solution buvable de 10 à 20 gouttes trois fois par jour, l'oxybutynine (Ditropan®) 2 à 3 comprimés par jour et la scopolamine (Scopoderm TTS®, 0,5 mg en patch rétroauriculaire tous les 3 jours), malheureusement retirée du marché. La diphenhydramine (Nautamine®) sont des alternatives thérapeutiques qui

sont gênantes du fait de leur risque sédatif. Les bêta-bloquants pourraient être une alternative thérapeutique intéressante permettant de réduire la production de salive épaisse (Newall A.R., Orsen R., Hunt M., 1996). L'utilisation de méthodes chirurgicales telles que la section des nerfs tympaniques, de même que l'irradiation des glandes parotides ont été rapportées dans la littérature comme dernier recours. L'emploi de la toxine botulique pourrait être une méthode moins invasive qui demande à être évaluée (Bushara K.O., 1997).

De façon opposée à l'hypersalivation, la xérostomie est en grande partie expliquée par la respiration bouche ouverte pendant le sommeil qui est due à un déficit musculaire facial. Elle peut être également la conséquence des traitements anticholinergiques dont la posologie doit être réduite. Le traitement repose sur l'humidification de l'air respiré, des pulvérisations d'eau glacée et l'application de tampons de glycérine citronnée. L'utilisation d'anétholthritone (Sulfarlem S25®) a un effet mineur.

→ Laryngospasme :

Le laryngospasme peut être déclenché par plusieurs facteurs, tels que la fumée de cigarette, des odeurs fortes, des alcools forts, des aliments épicés et la déglutition de liquides ou de salive. La régression spontanée du laryngospasme doit être expliquée au patient. Des mesures simples, telles que la respiration par le nez, la tête penchée en avant, le menton placé sur le sternum peuvent suffire. Des traitements antiacides sont souvent prescrits pour réduire le risque de reflux gastro-oesophagien (Tagamet®) et sont associés à des anticholinergiques par voie orale (Laroxyl®).

I-6-1-3-Signes généraux

→ Douleur :

Bien que les symptômes sensitifs soient absents chez la plupart des patients, la douleur est assez fréquente surtout en cas d'atteinte prédominante du premier motoneurone. La fatigue et la spasticité peuvent conduire à une immobilisation des articulations, en particulier de l'épaule, responsable de capsulite rétractile, de bursite et de tendinite. La difficulté à changer de position chez des patients tétraplégiques peut induire une hyperpression douloureuse sur la

peau, les os et les articulations. La douleur peut affecter également le cou, le dos et les membres. Elle est décrite de façon variable par les patients comme une sensation de décharge électrique, de brûlure ou de douleur diffuse. En cas de douleurs articulaires, le traitement majeur est la kinésithérapie. La mobilisation passive des membres permet de prévenir des contractures. Le traitement médicamenteux repose sur l'utilisation des antalgiques et des anti-inflammatoires non stéroïdiens. En cas de douleurs par déafférentation, certains anticonvulsivants (phénytoïne, carbamazépine, clonazépam) et certains antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, nortriptyline) ont une efficacité relativement rapide en quelques jours (Carascio J.T., Cohen J.A., Gudesblatt M., 1985). En cas d'échec de tous ces traitements, il est possible d'avoir recours aux opiacés. La codéine s'avère parfois efficace. Les américains utilisent la méthadone en raison de sa longue durée d'action, de son coût peu élevé, de son efficacité comparable à la morphine et en phase terminale, ils utilisent des patchs de fentanyl (Durogésic®) tous les deux ou trois jours. En France, le recours à la buprénorphine (Temgésic®) et au chlorhydrate de morphine est plus fréquent.

→ Troubles trophiques, phlébite :

Les troubles trophiques sont fréquents. Il s'agit d'œdèmes, d'acrodynies et d'acrocyanose. En revanche, les escarres sont absentes. L'explication est la mise en évidence d'un épaissement du derme secondaire à une accumulation de matériel amorphe (Kolde G., Bachus R., Ludolph A.C., 1996). Les œdèmes deviennent importants quand les déficits sont marqués alors que les acrodynies peuvent être rapportées par les patients avant l'apparition du déficit neurogène. Les œdèmes sont améliorés par le drainage lymphatique. Les traitements médicamenteux sont inefficaces. L'acrocyanose reste également sans traitement. Il est par contre très important de rechercher une phlébothrombose des membres inférieurs, surtout en cas de spasticité importante. Une prévention par héparine de bas poids moléculaire doit être systématiquement prescrite chez ces patients afin d'éviter une embolie pulmonaire qui représente encore entre 10 et 20 % des causes de décès.

→ Fatigue :

La fatigue est fréquente dans cette pathologie. Il faut rappeler aux patients que l'effort musculaire induit une hyperactivité des motoneurones survivants et peut ainsi aggraver le déficit neurogène (Sharma K.R., Kent-Braun J.A., Majumbar S., 1995). Le traitement repose sur des activités quotidiennes de manière à éviter une surcharge de travail musculaire. Certaines molécules peuvent améliorer de façon temporaire l'asthénie. Il s'agit de la pyridostigmine (Mestinon®) ou de l'amantadine (Mantadix®).

→ Troubles du sommeil :

Les causes des troubles du sommeil (insomnie, réveils nocturnes) sont multiples (syndrome d'apnées du sommeil, mouvements anormaux des membres, anxiété et dépression) et doivent être identifiées avant tout traitement (Hetta J., Jansson I., 1997). Elles peuvent être analysées au mieux par une étude du sommeil. Si cette étude n'est pas réalisée, la mesure de l'oxymétrie nocturne est utile. En cas d'apnées du sommeil d'origine centrale, le traitement repose sur une ventilation non invasive. Les mouvements anormaux des membres peuvent être améliorés par la L-Dopa (Sinemet®) et la codéine.

→ Constipation :

La constipation peut devenir le symptôme le plus gênant dans cette pathologie, responsable de douleurs abdominales, de nausées. Les causes sont liées à une diminution des apports hydriques, de consommation de fruits, de légumes et de l'exercice physique. La constipation est de plus aggravée par les thérapeutiques anticholinergiques. Le traitement repose sur l'utilisation de laxatifs osmotiques (lactulose/Duphalac®) et de laxatifs par voie rectale (suppositoires à la glycérine, Eductyl®). L'évacuation manuelle du fécalome peut être nécessaire évitant un syndrome occlusif.

→ Anxiété et dépression :

L'annonce du diagnostic est un stress majeur, le plus souvent suivi d'anxiété et de dépression. Le risque suicidaire doit être clairement abordé au cours des consultations (Ganzini L., Johnston W.S., Mc Farland B.H. et al., 1998). La prise en charge doit être précoce et consiste à développer une relation de soutien et d'information entre le patient et l'équipe soignante. Il est souvent nécessaire d'avoir recours à un traitement médicamenteux. Les benzodiazépines à longue durée d'action sont recommandées, car le risque de dépendance est moindre (chlordiazépoxyde/Librax®, clorazépate/Tranxène®, diazépam/Valium®). La posologie est répartie en plusieurs prises. Si les benzodiazépines sont mal tolérées, il est possible d'utiliser la buspirone (Buspar®) en sachant que l'efficacité thérapeutique est différée de 4 à 6 semaines. En cas de dépression, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine sont utilisés en première intention en raison de l'absence d'effets anticholinergique, histaminergique, α adrénergique et cardiotoxique.

Les effets indésirables les plus fréquents sont l'agitation et l'insomnie. Dans ce cas, il est utile de recourir à d'autres antidépresseurs plus sédatifs tels que les antidépresseurs tricycliques.

Le traitement symptomatique doit permettre une amélioration de la qualité de vie des patients atteints de S.L.A. Le recours à des filières de soins multidisciplinaires est le plus souvent nécessaire et permet de prendre les mesures thérapeutiques les plus adaptées le plus tôt possible.

I-6-2-RILUTEK® riluzole

Le riluzole est une benzothiazole développée par les laboratoires AVENTIS (anciennement Rhône-Poulenc Rorer). Le riluzole est le seul traitement actuel à avoir obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché en 1996, dans le traitement de la S.L.A. L'indication de l'A.M.M. est la suivante : prolongation de la durée de survie ou retard au recours à une ventilation mécanique assistée.

Dans les études précliniques, cette 2-amino-6-trifluorométhoxy-benzothiazole possédait une activité potentielle sur la transmission glutamatergique (Doble et al., 1992). Le profil

pharmacodynamique est à la fois pré et post-synaptique. Les mécanismes d'action ne sont pas totalement élucidés (figure 1). Ils sont au nombre de quatre :

- inactivation des canaux sodiques voltage-dépendants (A),
- inhibition de la libération du glutamate (B),
- blocage indirect non compétitif des récepteurs glutamatergiques (C),
- activation d'une voie métabolique dépendante des protéines G (D).

Il n'est pas prouvé que l'effet neuroprotecteur du riluzole dans la S.L.A. soit exclusivement lié à une action anti-glutamate isolée, car d'autres molécules anti-glutamatergiques comme le dextrometorphan (antagoniste du N-méthyl-D-aspartate ou NMDA) ou la lamotrigine (inhibiteur de la libération du glutamate) n'ont pas démontré un effet thérapeutique sur la survie.

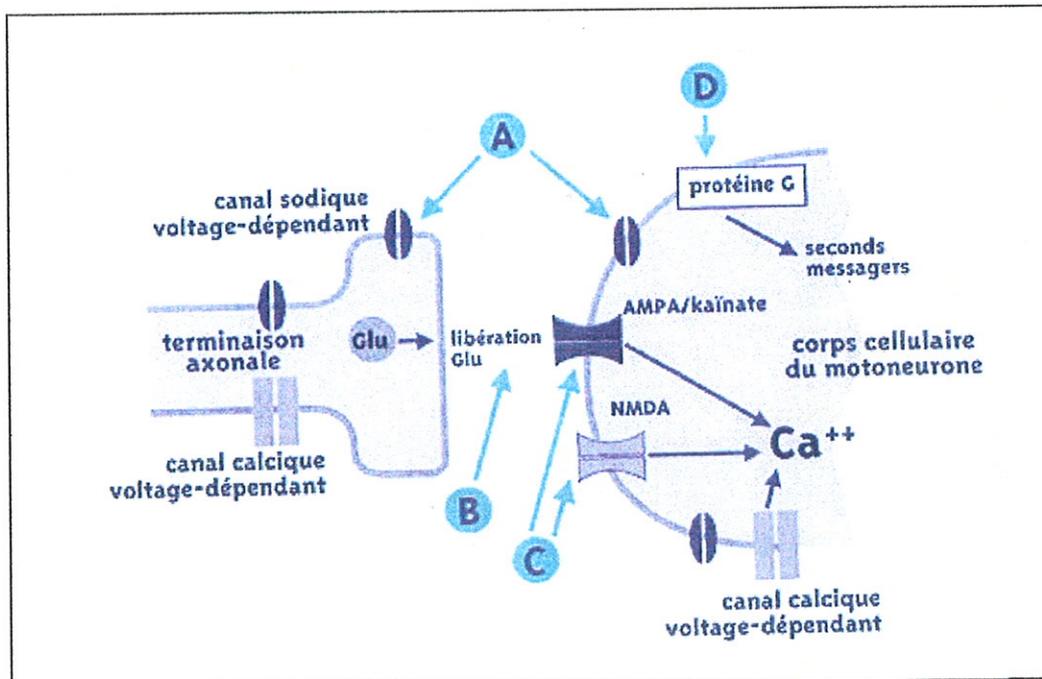


Figure 1 : Mécanismes d'action du riluzole.

Deux études de phase II (Bensimon et al., 1994) et une étude de phase III (Lacomblez et al., 1996a) sont concordantes et démontrent un effet du riluzole sur la survie. L'analyse en survie sans ajustement (log-rank) après 12 mois de traitement montre des effets significatifs à la posologie de 100 mg par jour versus placebo, avec dans la première étude 74 % de survivants sous riluzole contre 58 % sous placebo et dans la deuxième étude, 74 % de survivants sous riluzole et 63 % sous placebo. Après ajustement sur les facteurs de risque (âge de début, durée de la maladie), les résultats de la méthode Cox exprimés en risque relatif sont à 12 mois, respectivement dans les deux études de 0,43 et 0,57. L'effet à 12 mois est maintenu à 18 mois avec une diminution du risque de décès de 43 % à 12 mois et 35 % à 18 mois (Lacomblez et al., 1996b). Une autre façon de présenter les résultats a été rapportée par Meininger (1997) : il faut traiter pendant un an, 6 à 9 patients pour éviter un décès. L'effet sur la dégradation de la force musculaire est plus contradictoire. La première étude multicentrique (Bensimon et al., 1994) avait montré un effet de 33 % sur la pente de dégradation de la force musculaire. Les deux études ne permettent pas de conclure sur la qualité de vie des patients.

Depuis la commercialisation du riluzole, plusieurs travaux ont confirmé l'effet protecteur de la molécule (Rivière et al., 1998). Des études réalisées sur des bases de données de patients suivis dans les centres S.L.A. montrent une médiane de survie proche de 50 mois contre 36 mois pour les patients non traités.

En pratique le riluzole commercialisé sous le nom de RILUTEK® est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et nécessite une prescription annuelle réservée aux neurologues hospitaliers ou de ville.

La posologie quotidienne recommandée chez l'adulte est de 100 mg par jour répartis en deux prises. Une alimentation riche en graisses ralentissant l'absorption du riluzole, il est recommandé d'administrer les comprimés à distance des repas. Chez l'enfant et l'adolescent, l'efficacité du riluzole n'a pas été prouvée. L'usage du riluzole n'est pas recommandé chez les insuffisants rénaux en raison d'une élimination à 90 % dans les urines et en l'absence d'étude chez ces patients. Le riluzole doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents de dysfonctionnement hépatique ou chez les patients présentant une élévation des transaminases sériques jusqu'à trois fois la normale, de la bilirubine ou des gamma-GT.

Le taux des transaminases doit être contrôlé avant la mise sous traitement, puis tous les mois pendant les trois premiers mois, puis tous les trois mois pendant la première année et périodiquement ensuite. Le traitement doit être interrompu si le taux d'A.L.A.T. est supérieur ou égal à 5 fois la limite supérieure normale. En cas d'élévation comprise entre 3 fois et 5 fois la normale, une réduction de la posologie est préconisée avec surveillance du taux des transaminases.

Au niveau de la tolérance, les principaux effets indésirables sont une asthénie et des nausées. Une neutropénie peut être exceptionnellement observée de même que des réactions anaphylactiques et des oedèmes angioneurotiques. Il n'existe pas d'étude clinique évaluant les interactions médicamenteuses. Les contre-indications sont la femme enceinte ou qui allaite, une maladie hépatique avec augmentation des transaminases supérieure à trois fois la normale avant le début du traitement ou des antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité au riluzole.

II-EVALUATION NEUROLOGIQUE

II-1-EVALUATION DU DEFICIT MOTEUR PAR LE TESTING MUSCULAIRE MANUEL

La quantification de la force musculaire est un élément primordial de l'évaluation de l'état neurologique. Une échelle semi-quantitative est utilisée pour quantifier la dégradation de la force musculaire. Le testing manuel bien qu'assez peu sensible offre l'avantage de sa bonne reproductibilité chez un même cotateur. Les muscles sont cotés de 0 à 5, 0 étant considéré comme absence de contraction musculaire et 5 une force musculaire normale. Pour diminuer le manque de sensibilité, trente muscles différents sont explorés (7 muscles à chaque membre et 2 muscles axiaux du cou). Le total maximum du testing manuel est donc de 150.

II-2-EVALUATION DE L'INCAPACITE PAR LES ECHELLES FONCTIONNELLES (annexe 1)

L'échelle ALSFRS (Amyotrophic Lateral Sclerosis Functionnal Rating Scale) est une échelle à 10 items cotés de 0 à 4. Trois items explorent la sphère bulbaire (parole, salivation, déglutition). Six items explorent les membres supérieurs (écriture, couper la viande, habillage et hygiène, se tourner dans le lit) et les membres inférieurs (marcher, monter les escaliers). Un seul item explore la fonction respiratoire proprement dite. Le maximum est coté 40.

Cette échelle a été utilisée dans plusieurs essais thérapeutiques. Elle offre l'avantage d'être souple à remplir et permet de quantifier de façon globale l'état neurologique du patient, contrairement aux échelles fonctionnelles de Norris qui n'explorent qu'une fonction à la fois (bulbaire ou membres). De plus, les échelles de Norris sont des échelles d'interrogatoire qui comportent un certain degré de subjectivité. L'échelle ALSFRS est donc préférée aux échelles fonctionnelles de Norris.

ALS FUNCTIONAL RATING SCALE (ALSFRS)

I. SPEECH

- 4 Normal speech processes
- 3 Detectable speech disturbance
- 2 Intelligible with repeating
- 1 Speech combined with nonvocal communication
- 0 Loss of useful speech

2. SALIVATION

- 4 Normal
- 3 Slight but definite excess of saliva in mouth; may have nighttime drooling
- 2 Moderately excessive saliva; may have minimal drooling
- 1 Marked excessive of saliva with some drooling
- 0 Marked drooling; requires constant tissue or handkerchief

3. SWALLOWING

- 4 Normal eating habits
- 3 Early eating problems; occasional choking
- 2 Dietary consistency changes
- 1 Needs supplemental tube feeding (subject must be excluded from the study)
- 0 NPO (exclusively parenteral or enteral feeding) (subject must be excluded from the study)

4. HANDWRITING (with dominant hand prior to ALS onset)

- 4 Normal
- 3 slow or sloppy; all words are legible
- 2 Not all words are legible
- 1 Able to grip pen but unable to write
- 0 Unable to grip pen

5a. CUTTING FOOD AND HANDLING UTENSILS (Subjects without gastrostomy)

- 4 Normal
- 3 Somewhat slow and clumsy, but no help needed
- 2 Can cut most foods, although clumsy and slow, some help needed
- 1 Food must be cut by someone, but can still feed slowly
- 0 Needs to be fed

5b. CUTTING FOOD AND HANDLING UTENSILS (Subjects with gastrostomy)

- 4 Normal
- 3 Clumsy but able to perform all manipulations independently
- 2 Some help needed with closures and fasteners
- 1 Provides minimal assistance to caregiver
- 0 Unable to perform any aspect of task

6. DRESSING AND HYGIENE

- 4 Normal function
- 3 Independent and complete self-care with effort or decrease in efficiency
- 2 Intermittent assistance or substitute methods
- 1 Need attendant for self-care
- 0 Total dependence

7. TURNING IN BED /ADJUSTING BEDCLOTHES

- 4 Normal
- 3 Somewhat slow and clumsy, but no help needed
- 2 Can turn alone or adjust sheets, but with great difficulty
- 1 Can initiate, but not turn or adjust sheets alone
- 0 Helpless

8. WALKING

- 4 Normal
- 3 Early ambulation difficulties
- 2 Walks with assistance (any assistive device, including AFOs)
- 1 Nonambulatory functional movement only
- 0 No purposeful leg movement

9. CLIMBING STAIRS

- 4 Normal
- 3 Slow
- 2 Mild unsteadiness or fatigue
- 1 Needs assistance (including handrail)
- 0 Cannot do

10. BREATHING

- 4 Normal
- 3 Shortness of breath with minimal exertion (e.g., walking, talking)
- 2 Shortness of breath at rest
- 1 Intermittent (e.g. nocturnal) ventilatory assistance
- 0 Ventilator dependent

III-S.L.A. ET TROUBLES RESPIRATOIRES

III-1-RAPPELS SUR LE SYSTEME RESPIRATOIRE (Derenne J.P., 1981, Wanger J., 1996)

La fonction principale des muscles respiratoires est de générer les forces nécessaires au maintien de la ventilation.

Trois groupes musculaires sont essentiels pour une ventilation alvéolaire efficace : les muscles inspiratoires, expiratoires et les muscles contrôlant les voies aériennes supérieures.

L'inspiration est un mécanisme actif produit par la contraction des muscles respiratoires. **Le muscle respiratoire principal est le diaphragme**, innervé par le nerf phrénique, qui lorsqu'il se contracte, pousse vers le bas l'abdomen. D'autres muscles respiratoires, dont les muscles intercostaux externes, les scalènes et les sterno-cléidomastoïdiens, augmentent le diamètre latéral et antéropostérieur du thorax.

Pendant la respiration calme, l'expiration est passive, se produisant par le relâchement des muscles respiratoires et le retour des poumons et du thorax à leur volume de repos. Cependant, pendant la respiration rapide ou profonde, l'expiration devient active et les muscles abdominaux se contractent, poussant le diaphragme vers le haut. De plus, pendant la respiration rapide, profonde, les muscles intercostaux internes tirent les côtes vers le bas et l'intérieur, diminuant le diamètre du thorax. (figures 2 et 3).

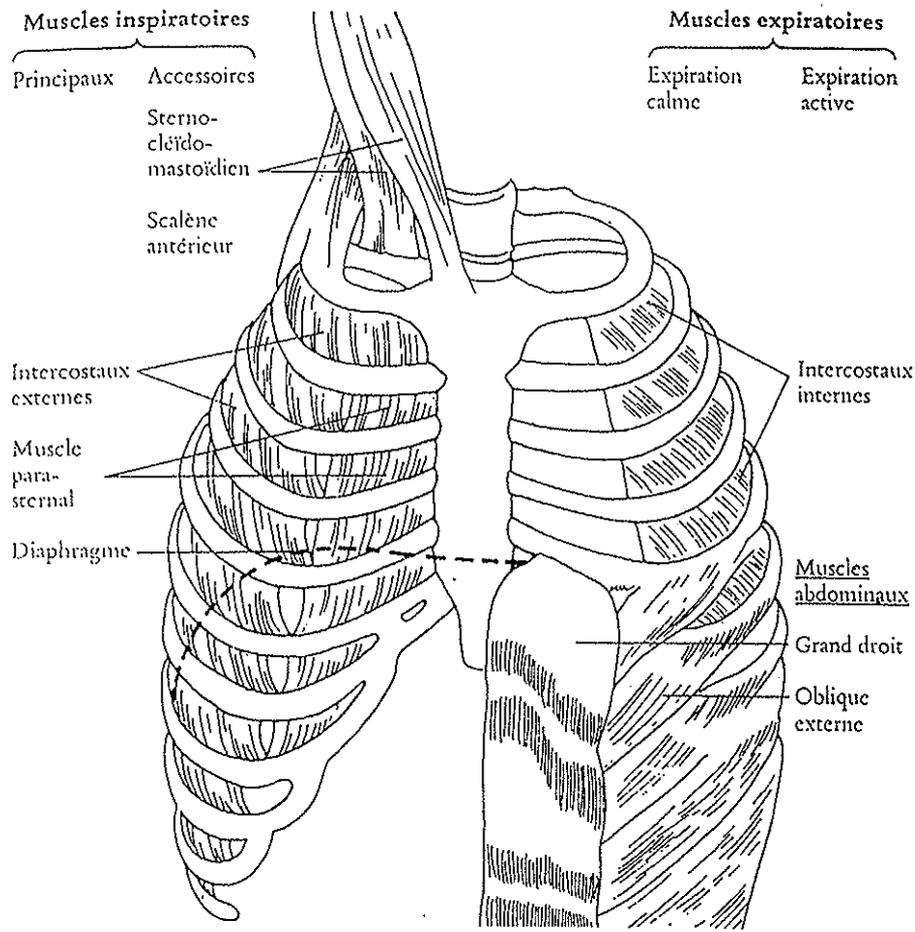


Fig. 2 : Les muscles respiratoires (Wanger J., 1996).

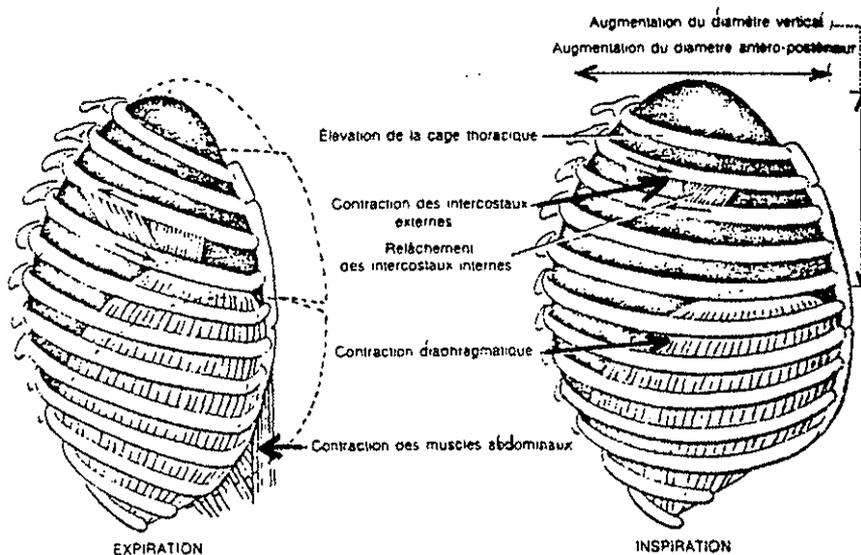


Fig. 3 : Les muscles principaux de l'expiration et de l'inspiration ; changement de la cage thoracique au cours de l'expiration et de l'inspiration (Wanger J., 1996).

III-2-L'ATTEINTE RESPIRATOIRE DANS LA S.L.A.

(Marchand E., Decramer M., 1999)

Les complications respiratoires sont les causes les plus fréquentes de décès dans la S.L.A. L'atteinte respiratoire est constante dans l'évolution de la maladie, rarement révélatrice. En effet, la symptomatologie de l'atteinte respiratoire apparaît le plus souvent à un stade avancé de la maladie (Roa M., 1998).

La mécanique de cette défaillance repose sur la dégénérescence des cellules des cornes antérieures de la moelle épinière qui entraîne une atrophie des muscles respiratoires. Ces derniers ont une puissance et une endurance réduites, c'est-à-dire qu'ils sont plus sujets à la fatigue. Afin de maintenir une ventilation alvéolaire normale, les groupes musculaires encore sains doivent augmenter leur travail. Ainsi, lors de l'évolution de la maladie, l'intrication de la paralysie et de la fatigabilité des muscles inspiratoires est à l'origine du **syndrome restrictif** (diminution de l'aptitude à remplir les poumons, liée à une diminution de l'expansion pulmonaire).

Ce syndrome restrictif évolue vers un tableau d'hypoventilation alvéolaire avec hypercapnie et hypoxémie (figure 4). De plus, existent des anomalies du rapport ventilation/perfusion qui sont la conséquence de microatéléctasies favorisées par la paralysie diaphragmatique (Raphaël J.C., 1989).

L'atteinte des muscles expiratoires et des voies aérodigestives participent indirectement à la constitution de l'insuffisance respiratoire en entraînant des troubles de la déglutition et une toux inefficace avec encombrement bronchique.

TROUBLE VENTILATOIRE RESTRICTIF

Diminution de la compliance pulmonaire thoracique
Augmentation du travail respiratoire.



Mécanismes compensateurs

Augmentation de la fréquence respiratoire
Diminution du volume courant.



HYPOVENTILATION ALVEOLAIRE

Hypoxémie – hypercapnie

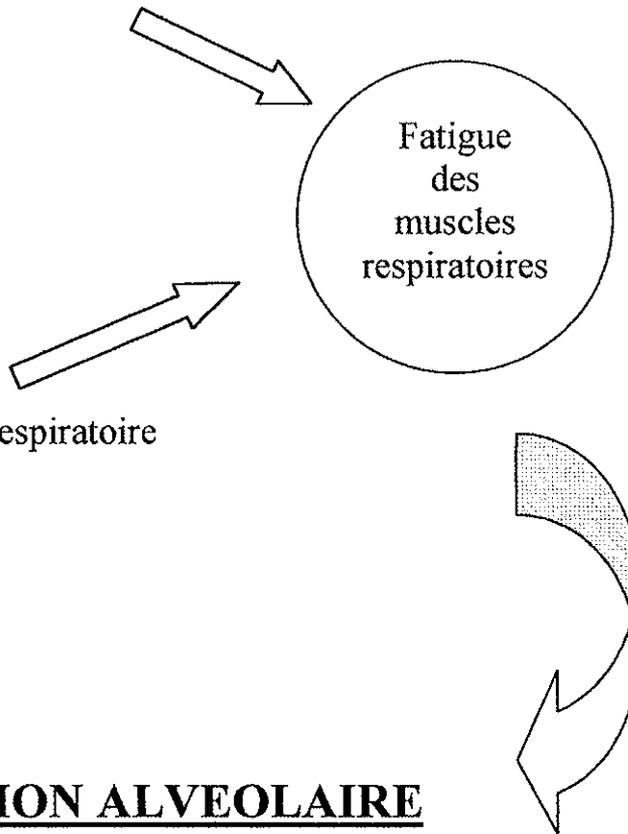


Fig. 4 : Schéma physiopathologique global des troubles ventilatoires restrictifs (d'après Brambilla I., 1982).

III-3-LES E.F.R. ET LA S.L.A. (Derenne J.P., 1981)

III-3-1-Intérêts des E.F.R. (Druet-Cabanac M., 1997)

Le déficit ventilatoire est souvent déjà prononcé alors qu'il n'existe que peu de gêne respiratoire. Il est ainsi nécessaire d'explorer régulièrement les capacités respiratoires par spirométrie.

La spirométrie est essentielle pour suivre l'évolution de la maladie, mettre en évidence un déficit ventilatoire restrictif, quantifier l'insuffisance respiratoire afin de décider du moment opportun d'une assistance ventilatoire. Enfin, elle peut détecter une maladie pulmonaire concomitante qui peut être traitée.

Les troubles ventilatoires ont une influence prédominante sur le pronostic de la maladie. Cependant, il apparaît que c'est bien plus le rythme d'aggravation de ces troubles que leur intensité qui est en cause. Certains patients installant un syndrome restrictif très progressivement sont capables de supporter pendant plusieurs années des atteintes restrictives majeures. Au contraire, d'autres perdant très vite leurs fonctions ventilatoires font des troubles respiratoires conduisant à la mort ou à une assistance ventilatoire avec des déficits parfois modérés.

L'atteinte des muscles ventilatoires peut-être évaluée par des techniques simples et d'autres plus invasives.

III-3-2-La spirométrie (Godard P., Bousquet J., Michel F.B., 1993)

III-3-2-1-Mesures réalisées (Brambilla I., 1982)

Cet examen sert à mesurer les volumes pulmonaires et les débits bronchiques lors des manœuvres d'expiration et d'inspiration forcées. C'est la technique d'exploration fonctionnelle respiratoire la plus simple.

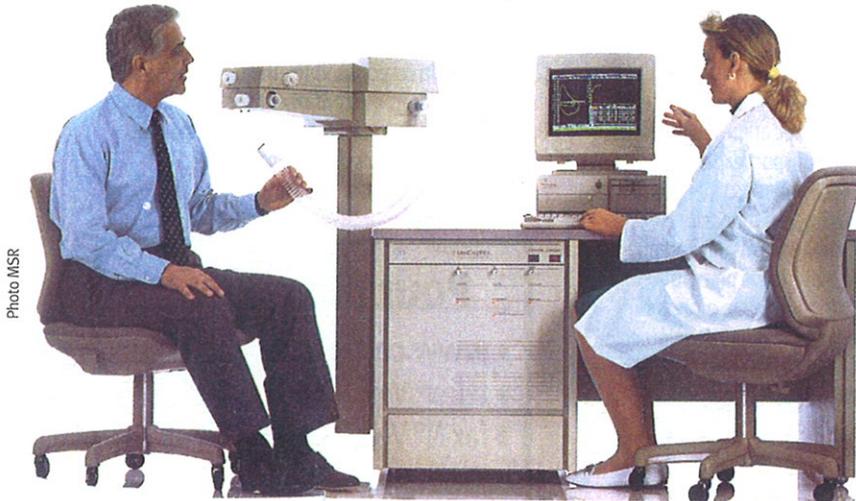


Photo MSR

Le sujet est assis, le nez bouché par une pince et place dans sa bouche un embout stérile relié par un tuyau à un appareil de mesure.

Le matériel de mesure le plus utilisé actuellement est le **pneumotachographe** informatisé : il mesure des débits et par intégration on obtient des volumes.

- **Etude des volumes pulmonaires** : (figure 5)

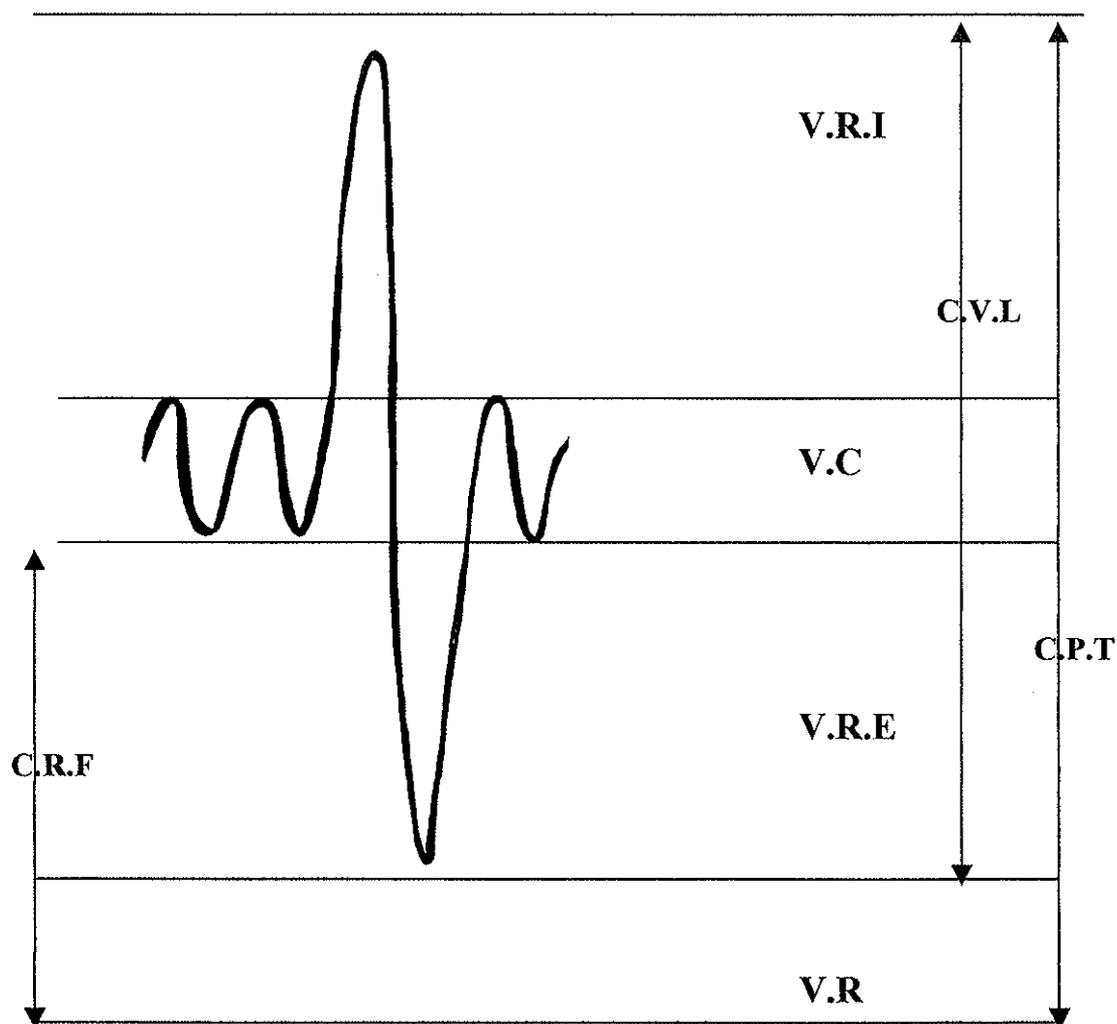
La paralysie des muscles respiratoires provoque une diminution des volumes pulmonaires caractérisant le **syndrome restrictif**.

- **La Capacité Vitale Lente (C.V.L.)** représente le plus grand volume d'air qu'un sujet peut mobiliser entre une expiration lente forcée et une inspiration lente forcée.

La C.V.L. dépend des muscles respiratoires et de la compliance pulmonaire : la C.V.L. diminue s'il existe une diminution de la force des muscles respiratoires ou si la compliance pulmonaire est diminuée par la présence de microatélectasies (Howard R.S., Wiles C.M., Loh L., 1989). Elle ne permet pas une détection précoce de l'atteinte des muscles respiratoires à un stade infraclinique (Schiffman P.L., Belsh M.D., 1993). Elle offre un suivi évolutif et reste le facteur pronostic le plus sensible : la vitesse de diminution est estimée entre 3,5 et 4 % par mois mais il existe une très grande variabilité individuelle (Fallat R.J., Jewitt B., Bass M. et al., 1979).

Syndrome restrictif :

- C.P.T diminuée
- C.V.L diminuée
- V.R diminué



C.P.T : Capacité Pulmonaire Totale
 V.R : Volume Résiduel
 C.R.F : Capacité Résiduelle Fonctionnelle
 C.V.L : Capacité Vitale Lente
 V.R.I : Volume de Réserve Inspiratoire
 V.R.E : Volume de Réserve Expiratoire
 V.C : Volume Courant

Fig. 5 : Représentation schématique des volumes pulmonaires en spirométrie.

- **Les volumes de réserve :**

- **Le Volume de Réserve Expiratoire (V.R.E.)** est le volume d'air que le sujet, en partant du niveau de fin d'expiration habituelle, arrive à expirer jusqu'à atteindre le Volume Résiduel (le V.R. est le volume d'air restant dans les poumons après une expiration la plus forcée). La diminution du V.R.E. reflète l'atteinte des muscles abdominaux.
- **Le Volume de Réserve Inspiratoire (V.R.I.)** est le volume d'air que le sujet, en partant du niveau de fin d'expiration habituelle, arrive à inspirer jusqu'à atteindre la Capacité Pulmonaire Totale (C.P.T.). Sa diminution reflète l'atteinte du diaphragme.

- **La Capacité Pulmonaire Totale (C.P.T.)** représente le volume d'air contenu dans les poumons quand le sujet les remplit au maximum. Elle dépend de la compliance pulmonaire et des muscles inspiratoires. Sa diminution définit le syndrome restrictif. Ce volume se calcule en faisant la somme du V.R. et de la C.V.L.

- Etude des débits bronchiques : (figure 6)

- **Le Volume Expiratoire Maximal par Seconde (V.E.M.S.)** est défini comme le plus grand volume d'air qui peut être expiré pendant la 1^{ère} seconde après une inspiration forcée. Il dépend des résistances au débit aérien (en particulier celle des grosses bronches) et des volumes pulmonaires.

Le syndrome obstructif se traduit par une diminution du V.E.M.S. suggérant une réduction du calibre bronchique.

- **L'indice de Tiffeneau** est le rapport du V.E.M.S. sur la C.V.L., donné en pourcentage. Ce coefficient est égal à environ 80 % à 20 ans, ce qui veut dire qu'un sujet de 20 ans doit souffler 80 % de sa C.V. en une seconde. Il indique le pourcentage de la C.V.L. rapidement mobilisable. Sa diminution définit le syndrome obstructif.

Syndrome d'obstruction :

- V.E.M.S diminué
- Tiffeneau diminué
- D.E.M 50 diminué

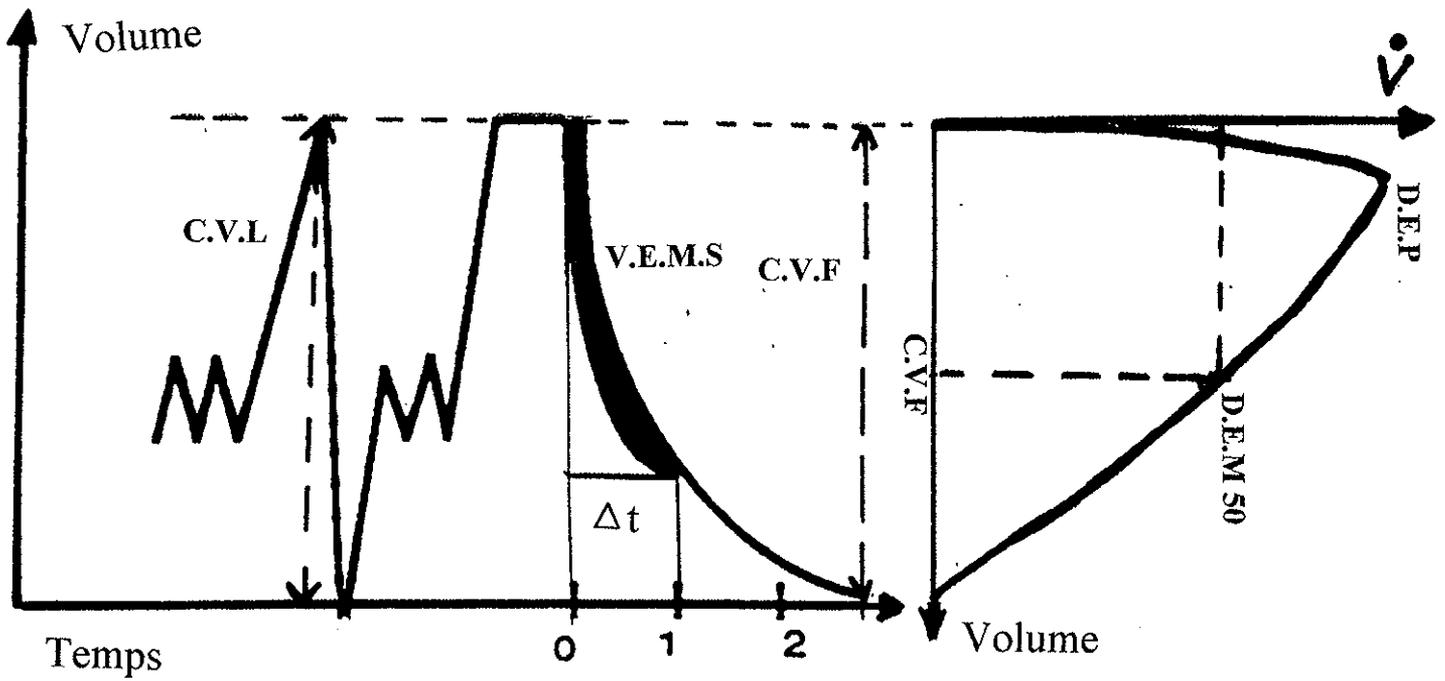


Fig. 6 : Les débits bronchiques

- **La courbe débit-volume expiratoire** : (Quanjer P.H., Tammeling G.J., Cotes O.F. et al., 1993)

Il s'agit d'un enregistrement du débit ventilatoire instantané, en fonction du volume pulmonaire (figure 7).

La manœuvre est la même que celle du V.E.M.S. Elle apporte des renseignements complémentaires à la spirométrie. Elle peut être interprétée quantitativement et qualitativement.

Elle permet de calculer des débits instantanés à différents niveaux de l'expiration :

- **Le débit de Pointe (D.E.P.)** est le débit instantané maximal réalisé au cours d'une manœuvre d'expiration forcée exécutée à partir de la position d'inspiration complète. Cet indice reflète le calibre des voies aériennes « centrales » (grosses bronches) et la force exercée par les muscles expiratoires.
- **La Capacité Vitale Forcée (C.V.F.)** est le volume gazeux expiré au cours d'une expiration forcée de la position d'inspiration complète à celle d'expiration complète. Chez un sujet normal, la C.V.F. est égale à la C.V.L. En cas de syndrome obstructif la C.V.F. est inférieure à la C.V.L. (« trapping » gazeux à l'expiration forcée).
- **Les Débits Expiratoires Médiants (D.E.M.) 25, 50 et 75** sont des débits instantanés mesurés à 25, 50 et 75 % de la C.V.F. Situés sur la partie descendante de la courbe débit-volume ils sont représentatifs de l'état des voies aériennes « périphériques ». La diminution de ces débits permet d'évoquer un trouble obstructif périphérique ou global comme cela est le cas dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives (figure 8).

Des courbes débit-volume ont été décrites comme étant caractéristiques de la S.L.A. (figure 9) ; elles ont été attribuées essentiellement à :

- La paralysie de muscles expiratoires (exemple B)
- L'incoordination des muscles des voies aériennes supérieures entraînant leur occlusion, en particulier chez les patients atteints de la forme bulbaire de la S.L.A. (exemple C)

La morphologie de ces courbes débit-volume est très différente de celle du sujet normal (exemple D) et du patient avec un trouble obstructif bronchique (exemple A).

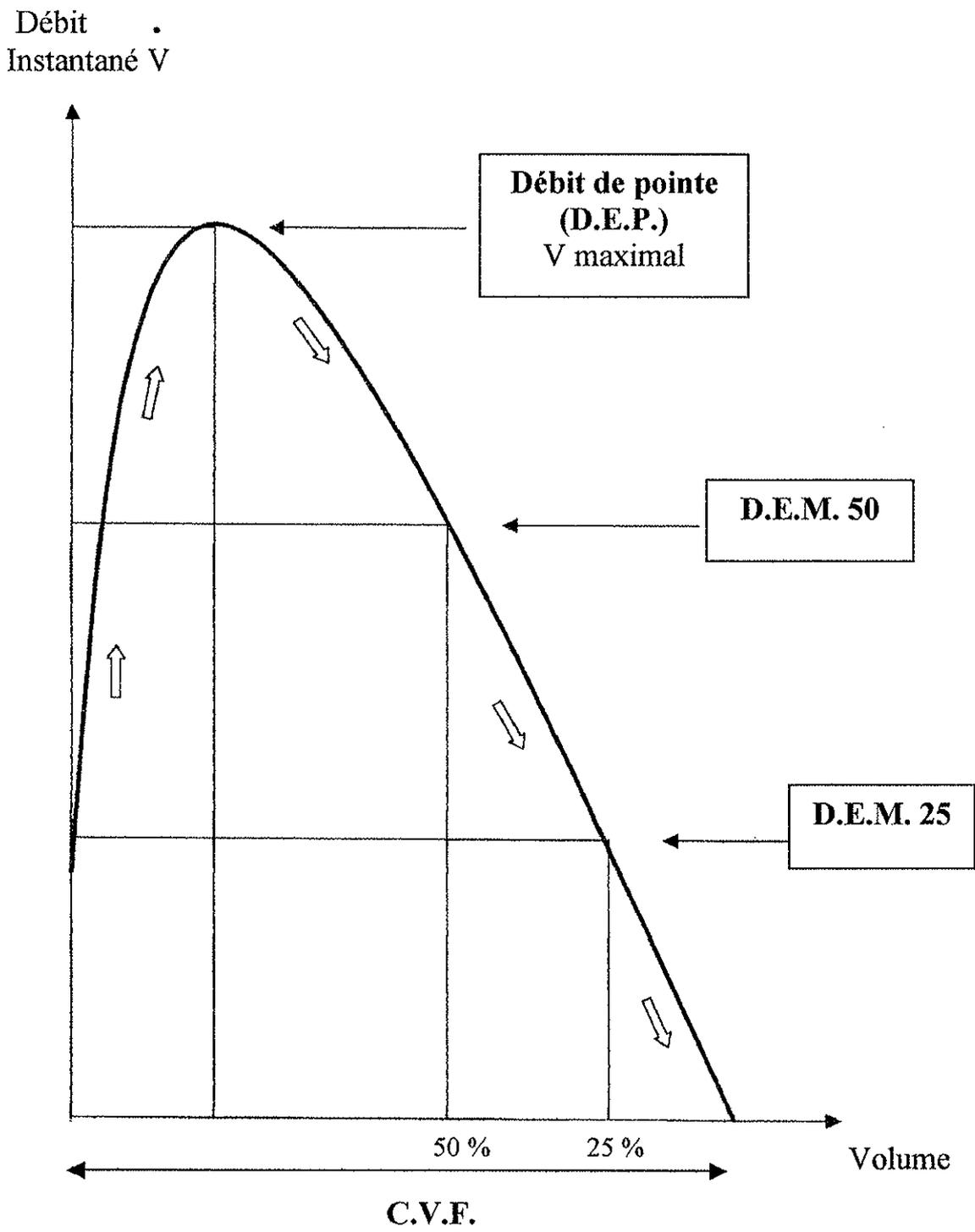


Fig. 7 : La courbe débit-volume (partie expiratoire).

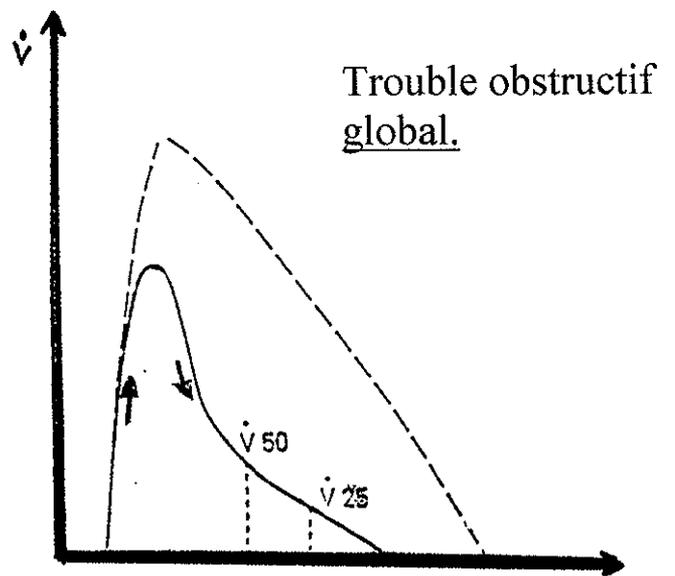
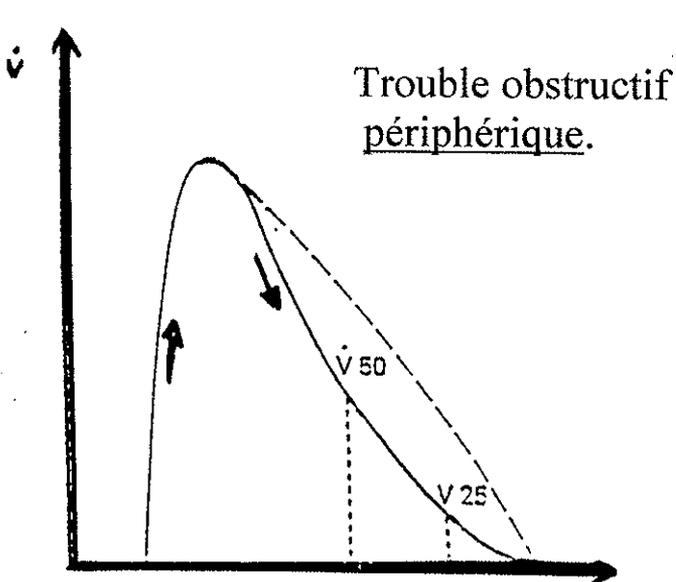
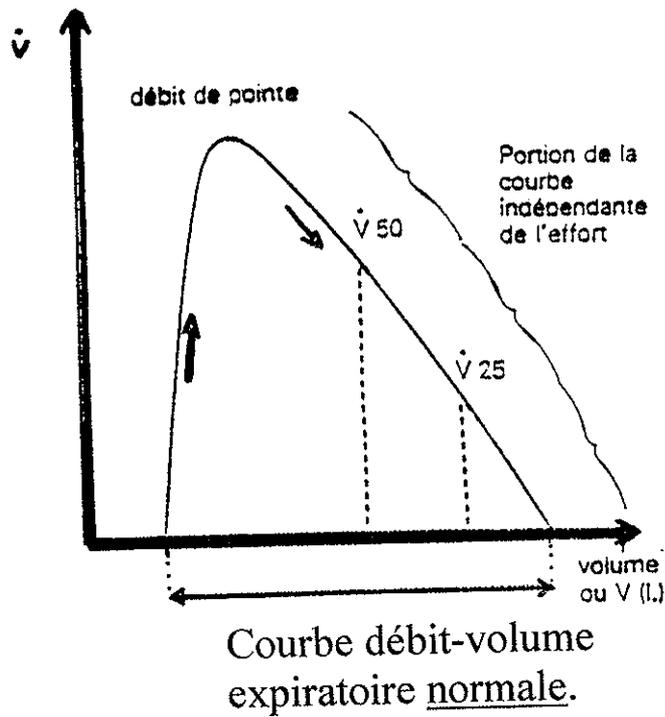


Fig. 8 : Interprétation de la courbe débit-volume.

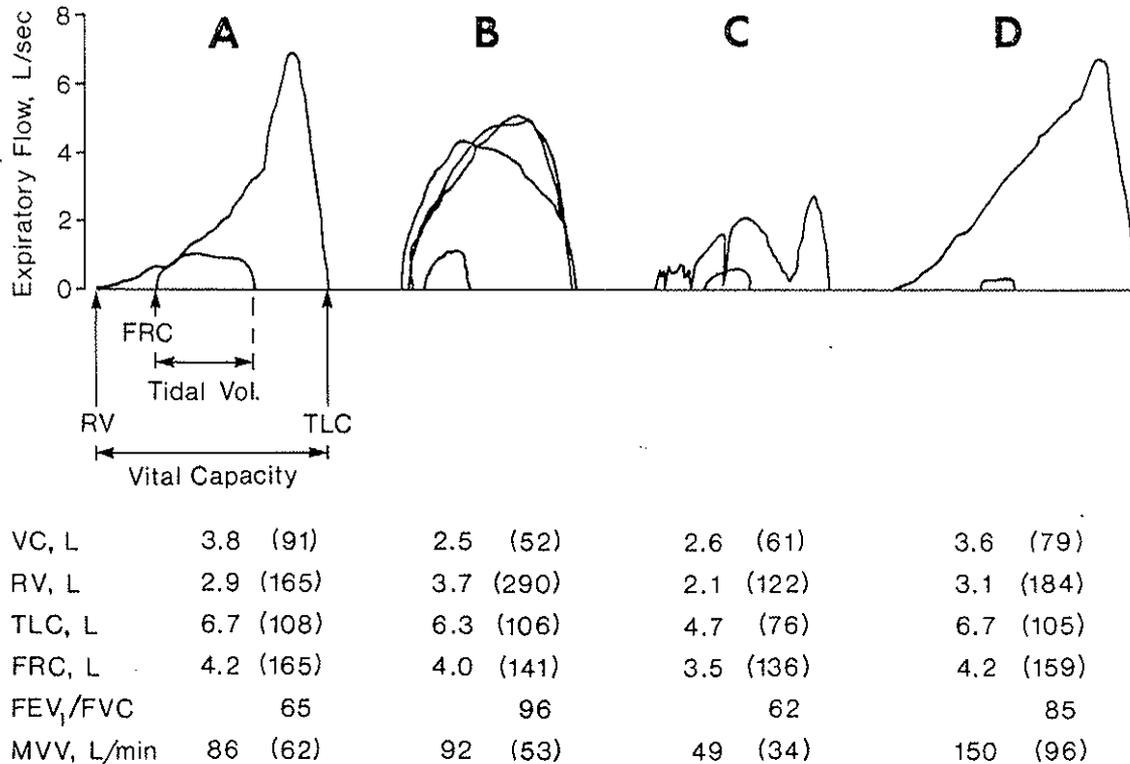


Fig. 9 : Aspects caractéristiques de la courbe débit-volume dans la S.L.A. (Fallat R.J. , Jewitt B., Bass M. , 1979).

A : Sujet présentant un trouble obstructif bronchique, visible dès le début de la courbe (C.V.normale).

B : Expiration terminée prématurément par le patient. (paralysie des muscles expiratoires).

C : Expiration d'un sujet atteint d'une S.L.A. bulbaire.

D : Courbe normale du V.E.M.S. , au début de la maladie.

III-3-2-2-Analyse critique et contrôle de qualité

L'exactitude du spiromètre a été déterminée à l'aide d'une seringue de trois litres après affichage de la pression barométrique et de la température de la pièce. Le compte rendu de la calibration est imprimé et examiné (Wanger J., 1996).

L'examen des courbes volume-temps est d'une grande aide pour la précision des résultats.

Les recommandations de l'American Thoracic Society (A.T.S., 1994) pour la standardisation de la spirométrie en vue d'obtenir des courbes correctes en termes d'**acceptabilité** et de **reproductibilité** sont les suivantes :

- **Pour la C.V.L. :**

Lorsqu'on travaille avec un pneumotachographe qui enregistre inspiration et expiration, il faut s'assurer de la stabilité du volume courant et noter un plateau à la C.P.T. et au V.R. indiquant que le patient a réalisé une inspiration et une expiration maximales (figure 10).

La toux peut altérer les résultats (figure 11).

En ce qui concerne la reproductibilité : les deux meilleures C.V.L. des trois tests techniquement acceptables doivent concorder à 5 % ou 100 mL (figures 12a et 12b). Cependant, ce critère n'est pas utilisé pour exclure le patient d'une étude : le critère d'acceptabilité prévaut sur le critère de reproductibilité.

Occasionnellement, un patient peut avoir un spasme bronchique induit par la spirométrie se traduisant par une diminution de la C.V.L. d'un test à l'autre : le meilleur test doit alors être choisi (figure 13).

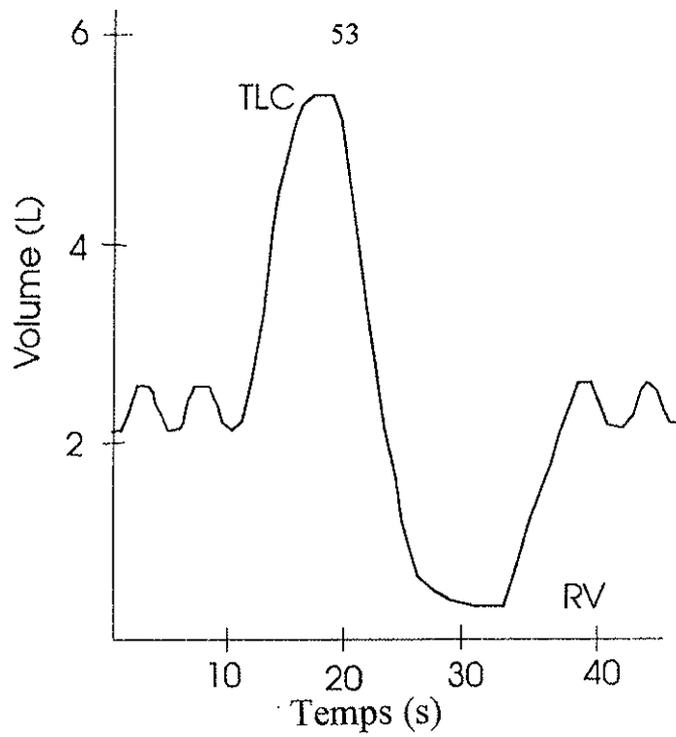


Fig. 10 : Courbe de mesure de la C.V.L. chez un sujet sain.

T.L.C. : Capacité Pulmonaire Totale
 R.V. : Volume de Réserve.

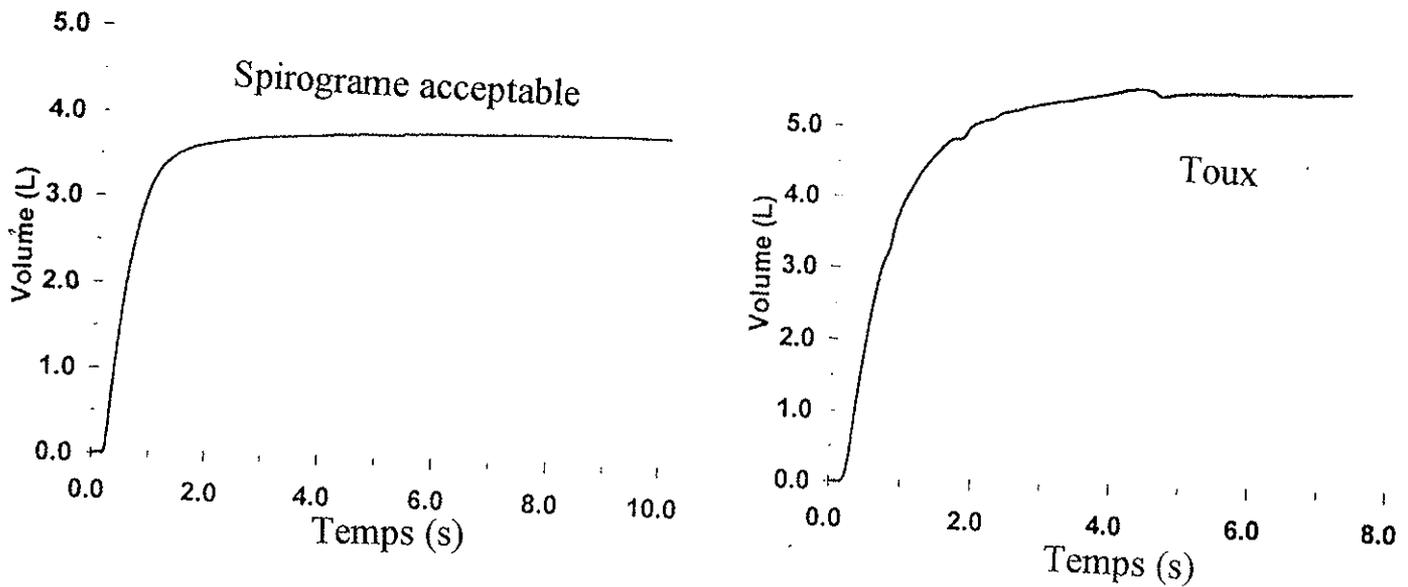


Fig. 11 : - Courbe temps-volume acceptable (à gauche).

- Courbe temps-volume avec une toux pendant la première seconde d'expiration (à droite).

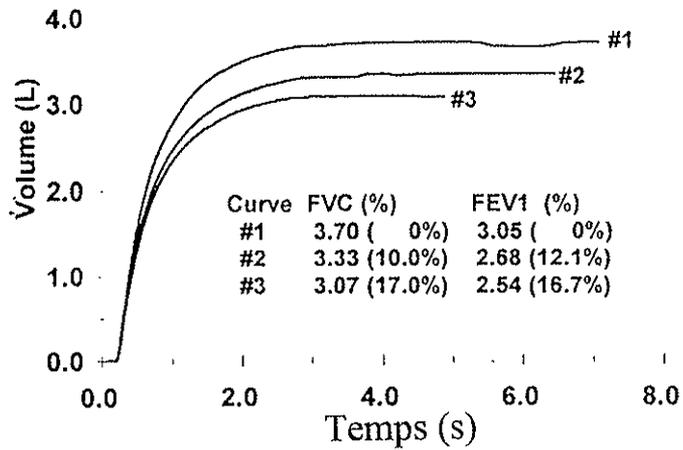


Fig. 12 a: Test non reproductible avec 3 courbes volume-temps acceptables.

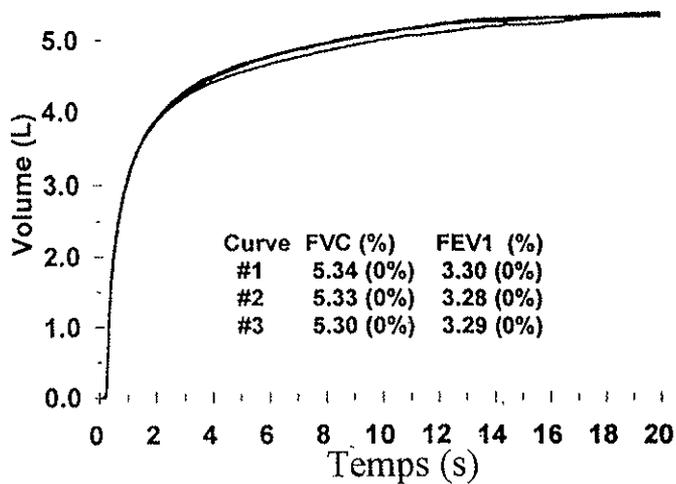


Fig. 12 b: Test reproductible avec 3 courbes volume-temps acceptables.

F.V.C. = C.V.F.
 F.E.V.1 = V.E.M.S.

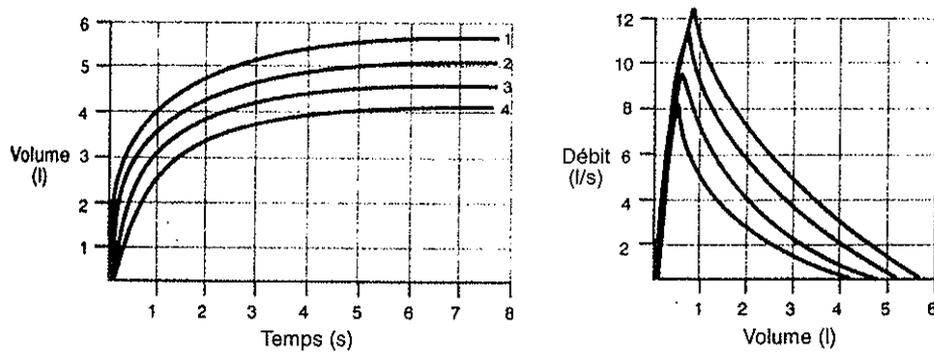


Figure 13 : Spirométrie forcée d'un patient dont l'état se détériore d'un effort à l'autre. L'effort 1 précède l'effort 2 etc.

(Wanger J., 1996)

- Pour la courbe débit-volume et le V.E.M.S. :

Il existe quatre critères d'acceptabilité principaux qui sont les suivants :

- Bon départ de l'épreuve c'est-à-dire rapide et énergique.
- Absence de toux.
- Pas de fin prématurée de l'expiration.
- Bonne reproductibilité (5 % ou 100 mL).

III-3-3-Techniques volontaires non invasives (Marchand E., Decramer M., 1999)

Ces techniques, plus sensibles que la spirométrie pour mettre en évidence une atteinte de la force des muscles ventilatoires comportent les mesures de :

- *La Pression Inspiratoire Maximale (PIMAX) et de
La Pression Expiratoire Maximale (PEMAX) :*

La force générée par les muscles inspiratoires et expiratoires peut-être globalement explorée par l'étude des pressions statiques mesurées au niveau de la bouche. La variation primitive des volumes pulmonaires modifie la valeur des pressions maximales (Raphaël J.C., 1989).

La mesure des pressions statiques est la référence pour l'étude de la force des muscles respiratoires. On demande au patient de fournir une inspiration maximale contre résistance à partir du VR : on obtient PIMAX.

La PEMAX est donnée quand le patient effectue une expiration maximale contre résistance à partir d'une inspiration forcée.

L'interprétation de ces pressions est fonction de l'âge, du sexe et des volumes pulmonaires du sujet. Une diminution de la PIMAX détecte **de façon précoce** une diminution de la force des muscles respiratoires et en particulier de celle du diaphragme. Une diminution de la PEMAX détecte une diminution de la force des muscles abdominaux en particulier.

Cette technique d'investigation de la fonction des muscles respiratoires est aisée à réaliser même si elle demande la collaboration du sujet, assez reproductible mais se heurte à des difficultés de réalisation dès qu'apparaissent les troubles bulbaires avec une paralysie labio-glosso-pharyngée car les fuites entraînent des résultats peu fiables.

Les pressions maximales statiques sont moins intéressantes pour le suivi que la C.V. car elles sont souvent très réduites dès les premiers examens.

- La pression inspiratoire lors d'un reniflement forcé : c'est le Sniff Nasal Inspiratory Pressure (S.N.I.P.) ou « sniff test » : (Fitting J.W., Paillex R., Hirt L., 1999)

Cette mesure consiste à recueillir à l'aide d'un cathéter muni d'un tampon occluant une narine (l'autre restant libre) le pic inspiratoire obtenu lors d'un reniflement maximal bref. C'est une autre méthode d'évaluation de la force musculaire inspiratoire globale et représente une alternative séduisante à celle de la PIMAX car donne un meilleur reflet de la force des muscles inspiratoires par meilleur recrutement musculaire. Cette méthode reste possible même à un stade tardif de la maladie. (Roa M., 1998)

Cependant, elle est courte et dynamique ce qui peut sous-estimer les pressions chez les patients présentant une résistance nasale élevée.

III-3-4-Techniques volontaires plus invasives : (Marchand E., Decramer M., 1999)

Elles sont **plus spécifiques** de l'atteinte des muscles respiratoires mais plus invasives, ce qui explique qu'elles soient réservées à des centres spécialisés et non encore réalisées en pratique courante.

- La pression transdiaphragmatique (Raphaël J.C., 1989):

De tous les muscles respiratoires, le diaphragme est le seul dont l'activité mécanique puisse être directement étudiée. La mesure simultanée de la pression oesophagienne et de la pression gastrique grâce à la pose de deux cathéters munis de ballonnets, permet de déterminer la pression transdiaphragmatique (Pdi) qui ne dépend que de la seule contraction diaphragmatique.

Bien que la méthode soit invasive, contraignante et qu'elle nécessite la coopération active du malade ainsi que l'absence de troubles de la déglutition, c'est la seule méthode qui puisse préciser exactement la force musculaire du diaphragme.

C'est une méthode de référence qui est malheureusement difficilement utilisable dans le cadre d'une surveillance rapprochée.

- *Stimulation du nerf phrénique par stimulus électrique :*

Le recueil de l'électromyogramme diaphragmatique se fait grâce aux électrodes de surface posées au cou. Cette technique est longue et parfois douloureuse.

- *Stimulation du nerf phrénique par stimulus magnétique :*

Cette technique consiste à mesurer la pression buccale obtenue sous stimulation phrénique magnétique cervicale. Cette méthode n'est pas invasive mais rarement disponible en pratique quotidienne.

En conclusion, les techniques d'exploration spécifique des muscles respiratoires (pressions inspiratoires, SNIP, stimulation phrénique) représentent des paramètres de détection plus précoce du dysfonctionnement musculaire respiratoire dont la valeur pronostique est confirmée par plusieurs études.

Leur pertinence dans l'indication d'une ventilation non invasive reste à évaluer. En effet, la prise en charge de l'insuffisance respiratoire peut améliorer la durée et la qualité de vie : elle serait d'autant plus efficace qu'elle serait proposée tôt dans l'évolution de la maladie.

2ème PARTIE : ETUDE CLINIQUE

I-PATIENTS ET METHODES

I-1-DESCRIPTION DE L'ETUDE

Il s'agit d'une analyse rétrospective des données cliniques neurologiques et spirométriques de 112 patients atteints de S.L.A., suivis de façon prospective dans le service de neurologie au C.H.U. de Limoges.

Ces patients ne sont pas tous originaires du Limousin.

I-2-OBJECTIFS DE L'ETUDE

La finalité de notre étude tient en deux points :

- Recherche et analyse des corrélations entre les données de l'examen spirométrique d'une part et entre les données de l'examen spirométrique et de l'examen neurologique d'autre part.
- Recherche des données spirométriques et neurologiques les plus pertinentes pour le suivi évolutif du patient.

I-3-LES PATIENTS

I-3-1-Les critères d'inclusion

Les patients inclus dans la base S.L.A. depuis 1990 et répondant aux critères suivants ont été inclus :

- Sujets présentant une S.L.A. répondant aux critères de forme certaine ou probable d'El Escorial.
- Agés d'au moins 18 ans.
- Sujets suivis en consultation neurologique avec au moins deux consultations par an.

- Délai entre la consultation neurologique et l'évaluation spirométrique inférieur ou égal à 1 mois.
- Sans ventilation mécanique assistée à la date d'inclusion.
- Traités par riluzole (100 mg/jour) au cours de l'évolution.

I-3-2-Les critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude :

- Les patients ne répondant pas aux critères de forme certaine ou probable de S.L.A.
- Les patients pour lesquels le délai entre la consultation neurologique et les E.F.R. était supérieur à un mois.
- Les patients pour lesquels nous ne disposions que d'une seule consultation neurologique couplé à un examen spirométrique.
- Les patients de moins de 18 ans.
- Les patients non traités par riluzole au cours de leur évolution.
- Les patients sous ventilation mécaniquement assistée à la date d'inclusion.

I-3-3-Données générales recueillies pour chaque patient

Pour chaque patient il a été noté :

- **Données identitaires** : initiales du patient, date de naissance et sexe.
- **Données cliniques de la maladie** : date de début des premiers symptômes, forme clinique (bulbaire ou spinale), date de diagnostic, âge au moment du diagnostic, délai diagnostique (durée séparant la date des premiers symptômes de la date du diagnostic).
- **Données évolutives** : durée d'évolution (durée séparant la date des dernières nouvelles, ou du décès, de la date des premiers symptômes), date des dernières nouvelles, date du décès mentionnant si le décès est en rapport avec la S.L.A., date des événements suivants : assistance ventilatoire non invasive, trachéotomie, gastrostomie.
- **Données de suivi clinique** : date de l'examen neurologique, total du testing musculaire (maximum 150), échelle fonctionnelle ALSFRS (maximum 40).

- **Données du suivi respiratoire** : date de l'examen spirométrique, données des E.F.R. exprimées en volume et en pourcentage de la valeur théorique soit :
 - C.V.L.
 - C.V.F
 - V.E.M.S.
 - Indice de Tiffeneau (V.E.M.S./C.V.L.)
 - V.R.E.
 - D.E.P.
 - D.E.M. 50 %

I-4-LES METHODES

I-4-1-Evaluation neurologique

A chaque consultation neurologique, le clinicien évalue le déficit moteur du patient par la mesure de la force musculaire de 30 muscles au testing musculaire (score maximale 150) et ses incapacités fonctionnelles par l'échelle ALSFRS (score maximal 40). Ces données sont enregistrées pendant la consultation dans un dossier patient, informatisé, après accord préalable du patient.

I-4-2-Evaluation spirométrique

L'évaluation spirométrique est réalisée dans le service d'épreuves fonctionnelles respiratoires.

Les E.F.R. sont réalisées systématiquement par des techniciennes entraînées et connaissant bien la pathologie neuromusculaire et validées par un fonctionnaliste respiratoire. Les temps de repos entre les E.F.R. et la consultation neurologique ont été respectés.

I-4-2-1-Le matériel

La spirométrie a été réalisée avec un **appareil fixe**, localisé dans le service d'explorations fonctionnelles respiratoires : le 1070 Medical graphics (U.S.A.).

Le système 1070 permet des mesures de spiropgraphie en circuit ouvert avec un pneumotachographe de type HANS-RUDOLF PH 3813 informatisé. Ce pneumotachographe **bidirectionnel** à 3 grilles permet notamment de mesurer le volume **inspiré et expiré**. Il est **linéarisé** par logiciel pour permettre des mesures de volume avec une précision meilleure que 3 % dans une gamme de débit comprise entre 0 et 16 L/s.

Le pneumotachographe est chauffé à 38-39° C.

I-4-2-2-Méthodologie

L'examen spirométrique se déroule dans le respect des règles de l'assurance qualité recommandées par l'A.T.S. :

→ Etalonnage du pneumotachographe :

Il est réalisé avec une seringue de trois litres et la valeur mesurée doit correspondre à +/- 3 %. Cet étalonnage est réalisé quotidiennement.

La fiche d'étalonnage est examinée par le technicien et validée par le fonctionnaliste respiratoire puis archivée.

→ Installation du patient :

Le patient est installé sur une chaise s'il est valide, le dos bien droit appuyé au dossier, les pieds à plat par terre et les épaules baissées.

Si le patient est sur un brancard, on le met en position semi-assise pour qu'il soit plus à l'aise.

Si le patient est en fauteuil roulant, il faudra préciser si les pieds sont à terre ou sur les cales-pieds.

Le patient est informé de l'intérêt de l'exploration spirométrique et des modalités pratiques de la réalisation de cet examen.

→ Mesures spirométriques :

On réalise au moins trois mesures dont deux doivent être reproductibles à 5 %.

La meilleure valeur est ensuite retenue.

- La C.V.L. est mesurée en inspiration et en expiration.
- Le V.E.M.S. est mesuré avec enregistrement conjoint de la courbe débit-volume (C.V.F.-D.E.M. 50-D.E.P.).
- Selon les critères de l'A.T.S., on retient la valeur du V.E.M.S. dont la courbe débit-volume a la meilleure somme C.V.F. plus V.E.M.S.

→ L'analyse critique :

L'analyse critique des tracés est instantané et l'opérateur peut choisir celui qui a la meilleure qualité.

Dans certains cas où la réalisation de l'examen est très difficile (par exemple, pour les patients présentant un déficit moteur des muscles faciaux inférieurs responsables de fuites d'air du fait de difficultés à serrer l'embout), le calcul réalisé par l'ordinateur est erroné. L'opérateur peut faire un calcul plus précis sur le papier et en particulier pour la C.V.L.

→ Les valeurs théoriques :

Ce sont celles de la CECA de 1993 (Quanjer) : la limite inférieure de la normale est appréciée par la méthode des 80 % (pourcentage de prédit, soit valeur observée que divise la valeur théorique).

→ Les valeurs observées :

Elles sont données en litres B.T.P.S. (Body Temperature Pression Saturation en vapeur d'eau). Cela veut dire que chaque jour, la pression barométrique et la température ambiante sont notées dans l'appareil. A partir de ces valeurs, une correction automatique est réalisée pour être conforme aux données B.T.P.S.

II-RESULTATS

II-1-STATISTIQUES DESCRIPTIVES

II-1-1-Données cliniques et évolutives générales de la population

S.L.A.

Les caractéristiques générales de la population étudiée figurent dans le tableau 1, qui mentionne également les évènements à savoir l'assistance ventilatoire non invasive, la trachéotomie et la gastrostomie.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population S.L.A. (n = 112).

Sex-ratio	60 ♂/52 ♀
Age au diagnostic (ans)	61 ± 12
Délai du diagnostic (jours)	390 ± 383
Durée d'évolution (mois)	45 ± 33
Décès	n = 67
Evènements :	
- Assistance ventilatoire non invasive	n = 6
- Trachéotomie	n = 5
- Gastrostomie	n = 21

II-1-2-Données cliniques en fonction de la forme (bulbaire/spinale)

Le tableau 2 reprend les caractéristiques générales en fonction des deux formes clinique de la maladie.

Tableau 2 : Caractéristiques en fonction de la forme clinique

	bulbaire n = 31	spinale n = 81
Sex-ratio	11 ♂/20 ♀	49 ♂/32 ♀
Age au diagnostic (ans)	66 ± 9	59 ± 14
Délai du diagnostic (jours)	272 ± 233	435 ± 419
Durée d'évolution (mois)	35 ± 34	49 ± 31

II-2-ETUDE DES CORRELATIONS

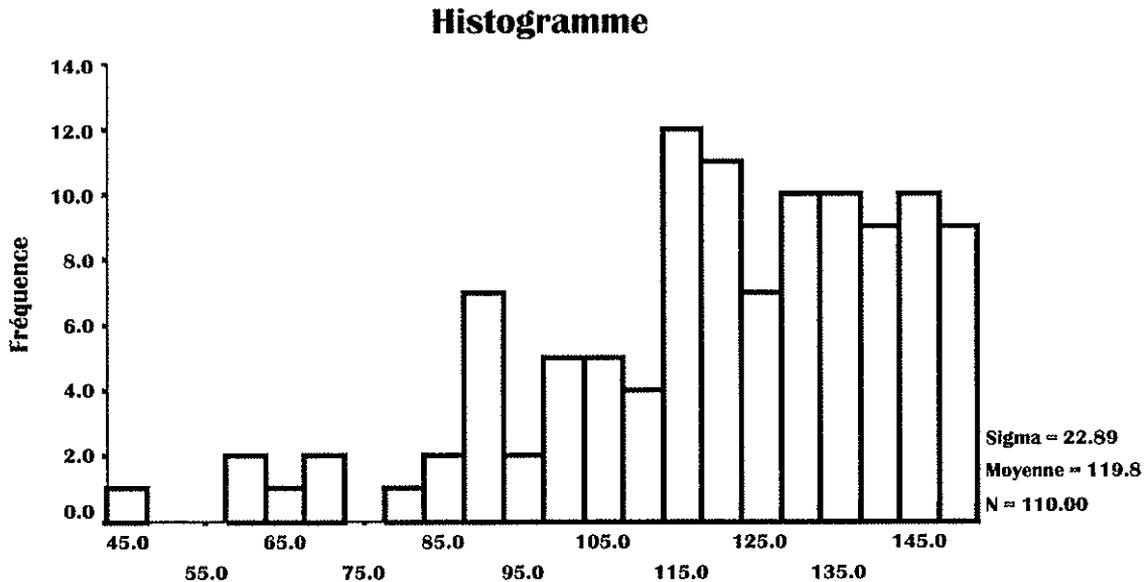
Le suivi longitudinal des patients comprend le suivi neurologique et le suivi respiratoire. Des corrélations ont été établies entre les items suivants :

Total du testing musculaire (/150)
Total ALS FRS (/40)
CVL (mL)
CVL (%)
CVF (mL)
CVF (%)
VEMS (mL)
VEMS (%)
DEP (mL/sec)
DEP (%)
Tiffeneau (%)
VRE (mL)
VRE (%)
DEM 50 (mL/sec)
DEM 50 (%)

Une présentation des histogrammes des différentes mesures au temps T1 (date de la première évaluation neurologique et respiratoire) est rapportée ci-après.

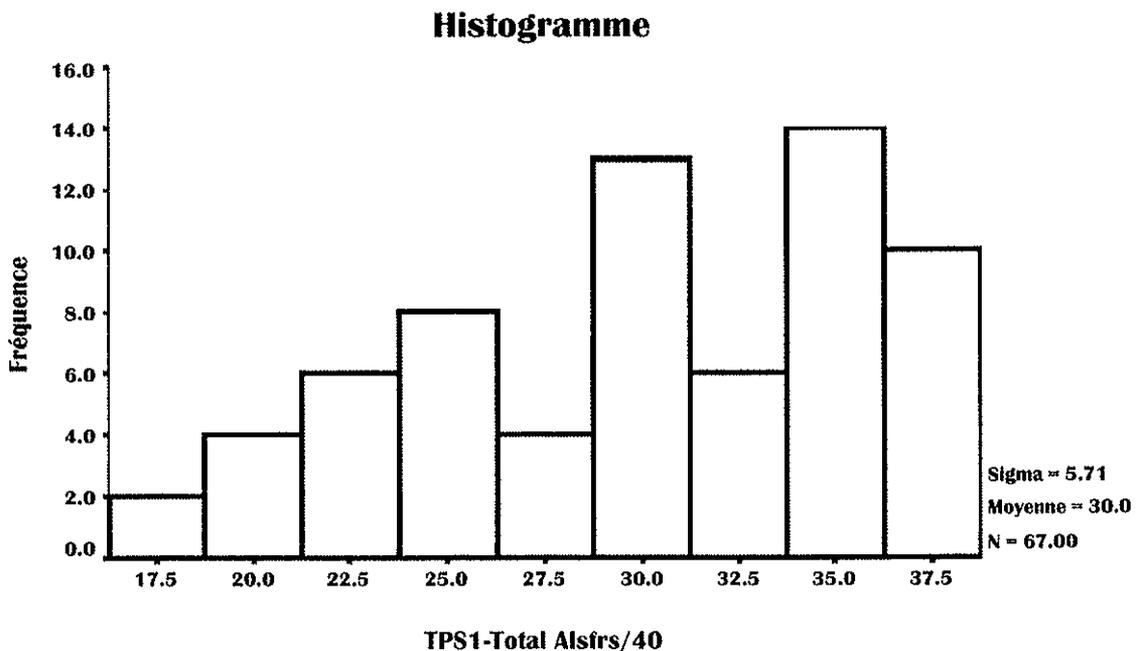
EXPLORATIONS FONCTIONNELLES AU TEMPS 1

Total Testing Musculaire/150

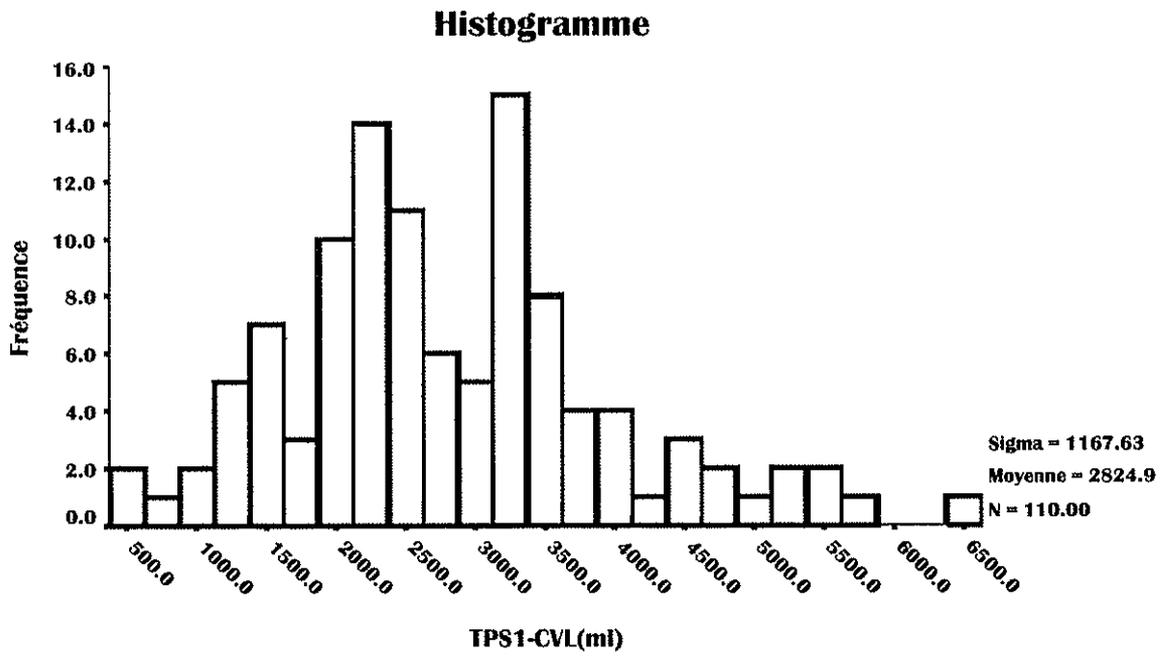


TPS1-Total Testing Musculaire/150

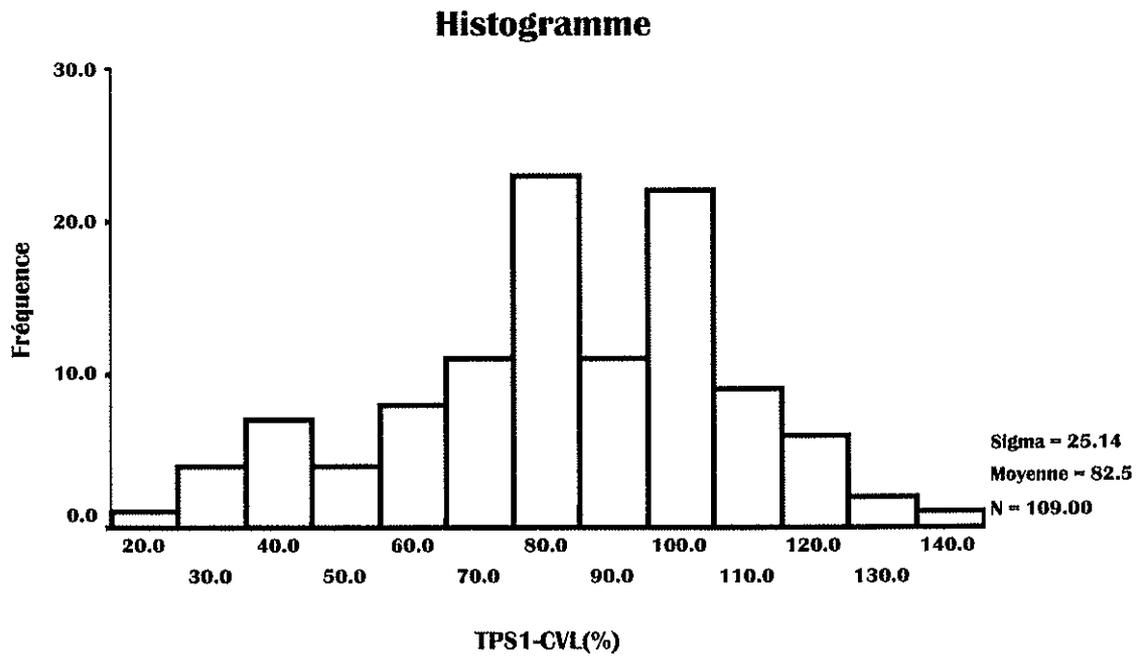
Total Aisfrs/40



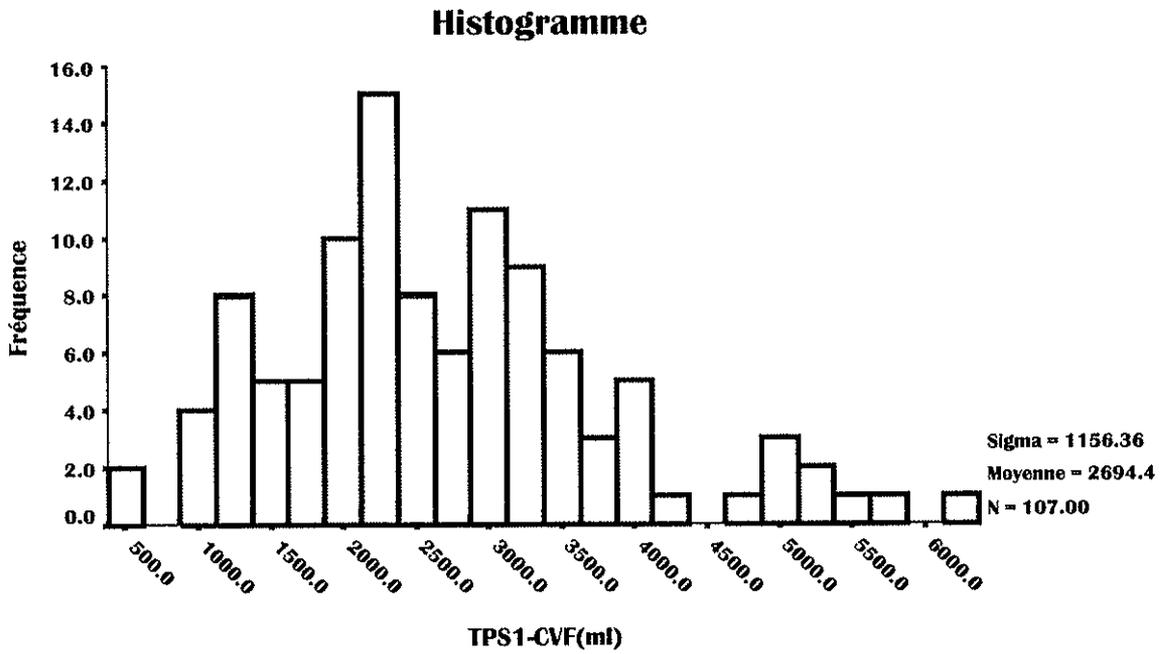
CVL(ml)



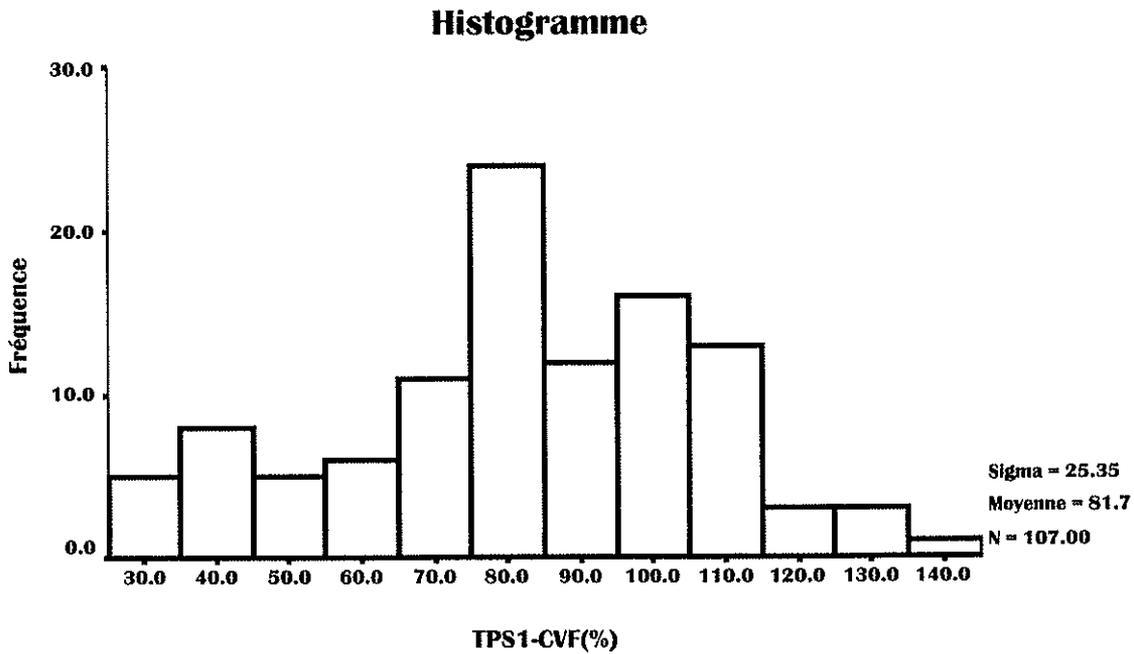
CVL(%)



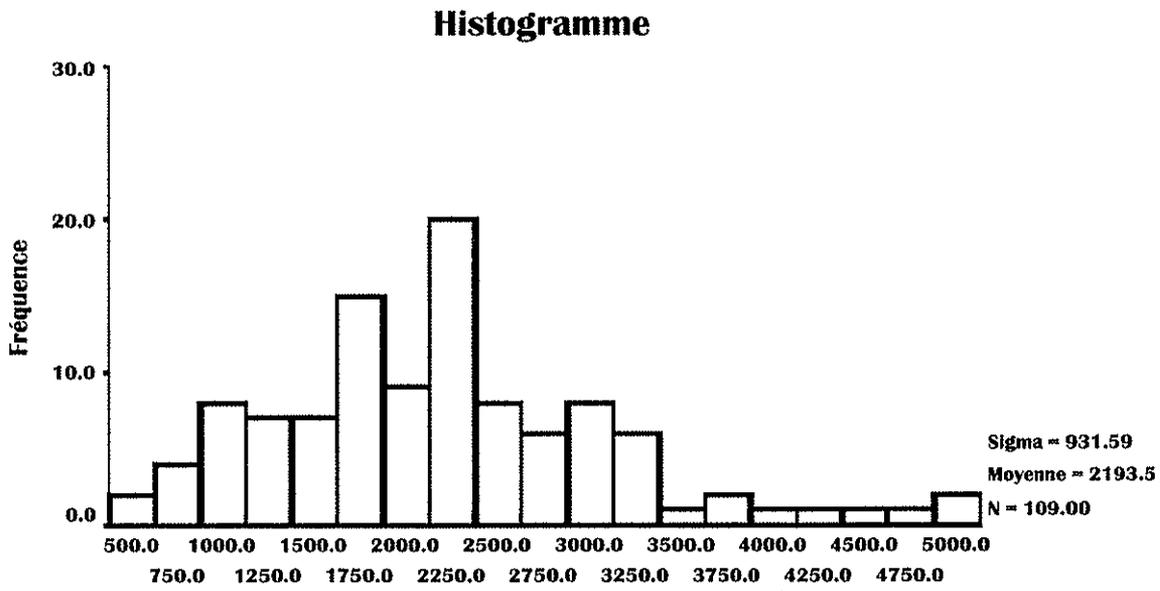
CVF(ml)



CVF(%)

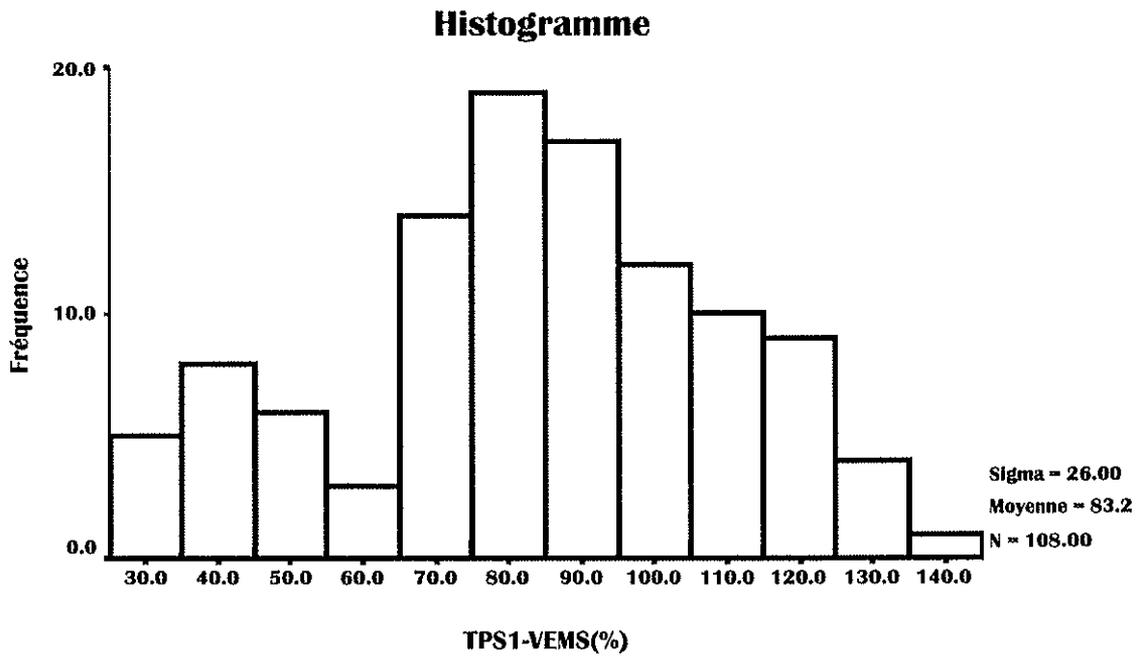


VEMS(ml)



TPS1-VEMS(ml)

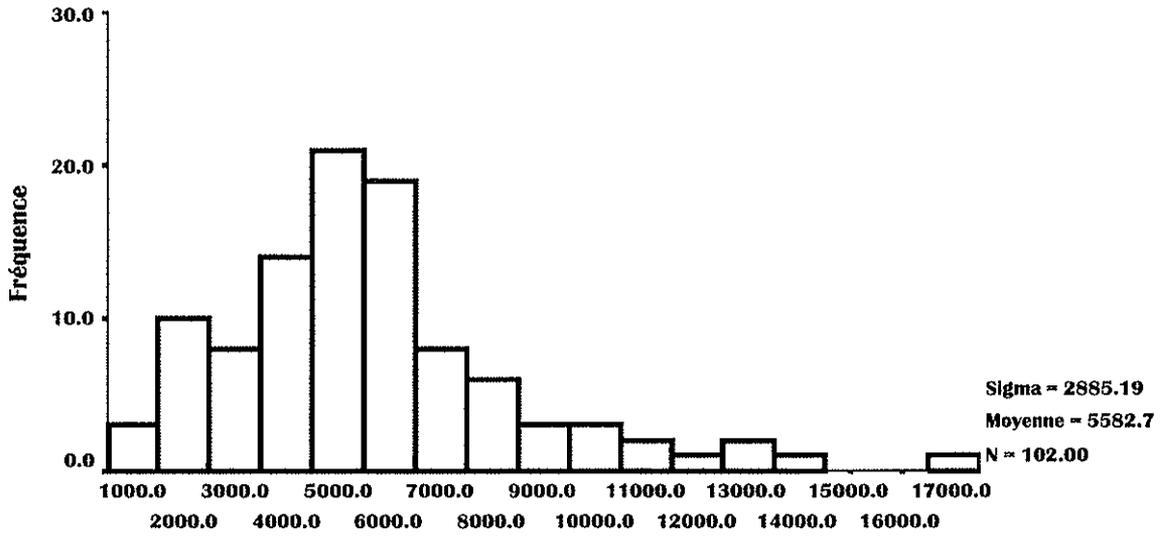
VEMS(%)



TPS1-VEMS(%)

DEP (mL/sec)

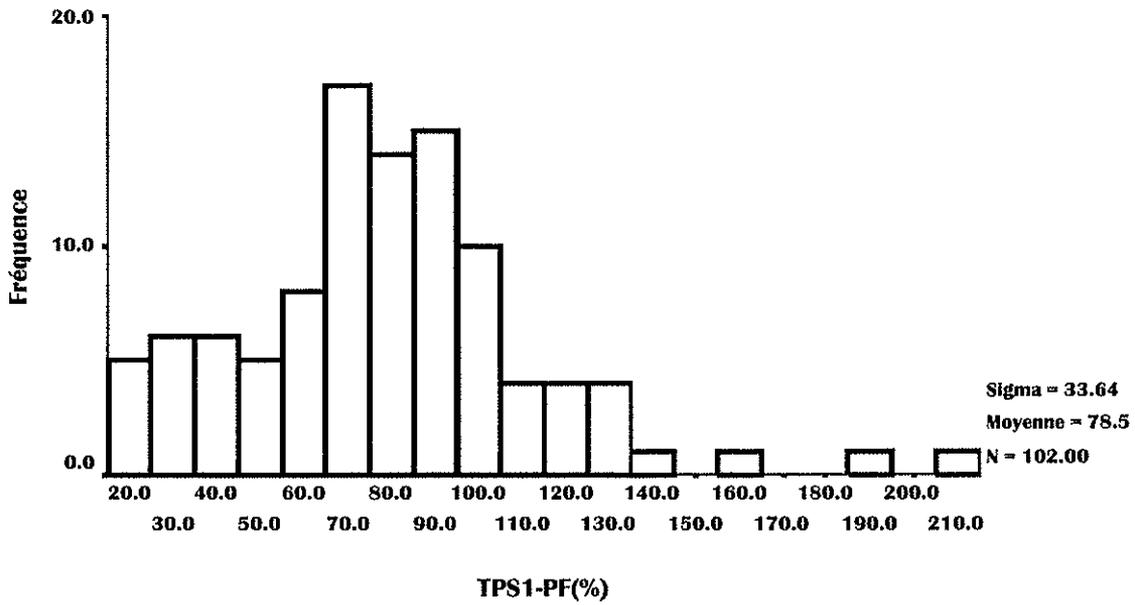
Histogramme



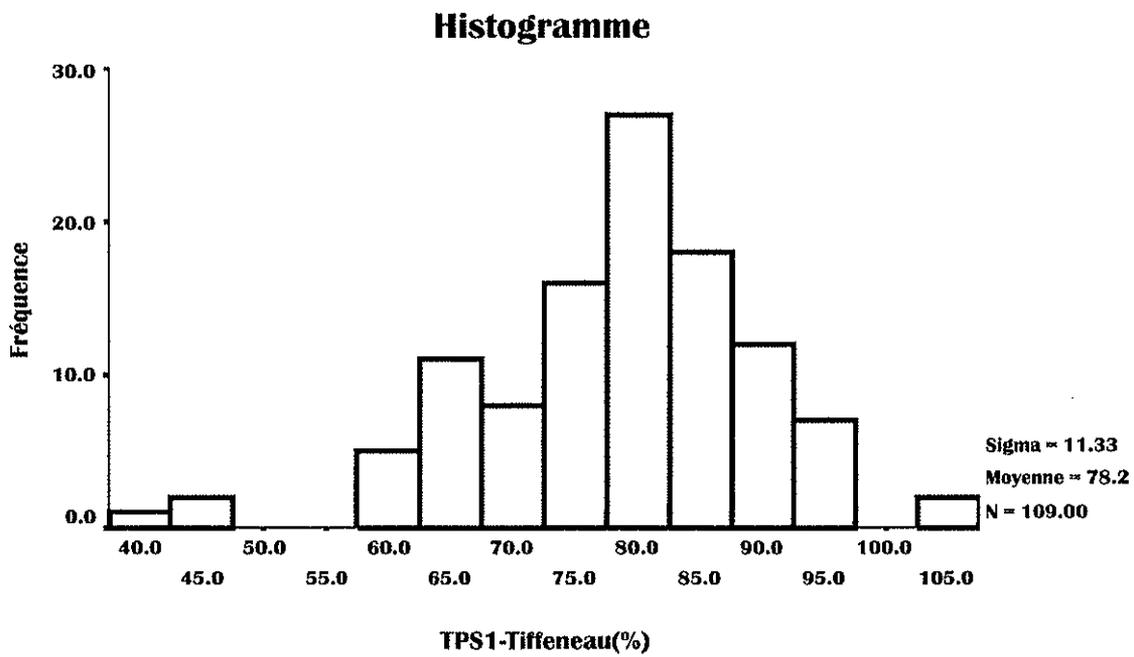
TPS1-PF(mL/sec)

DEP (%)

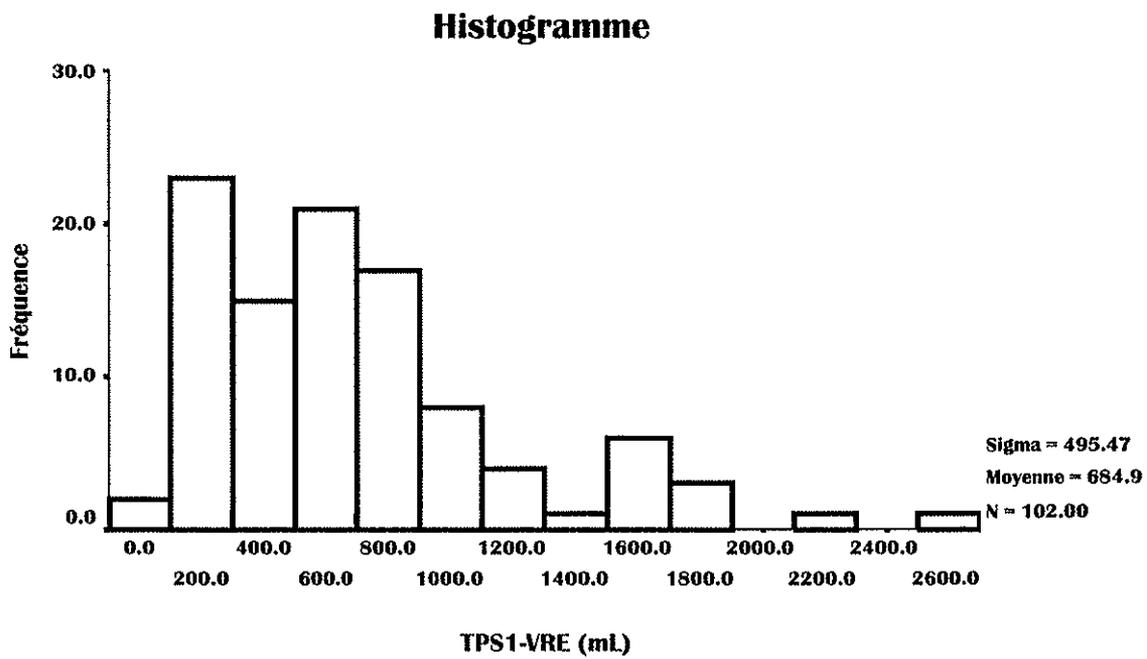
Histogramme



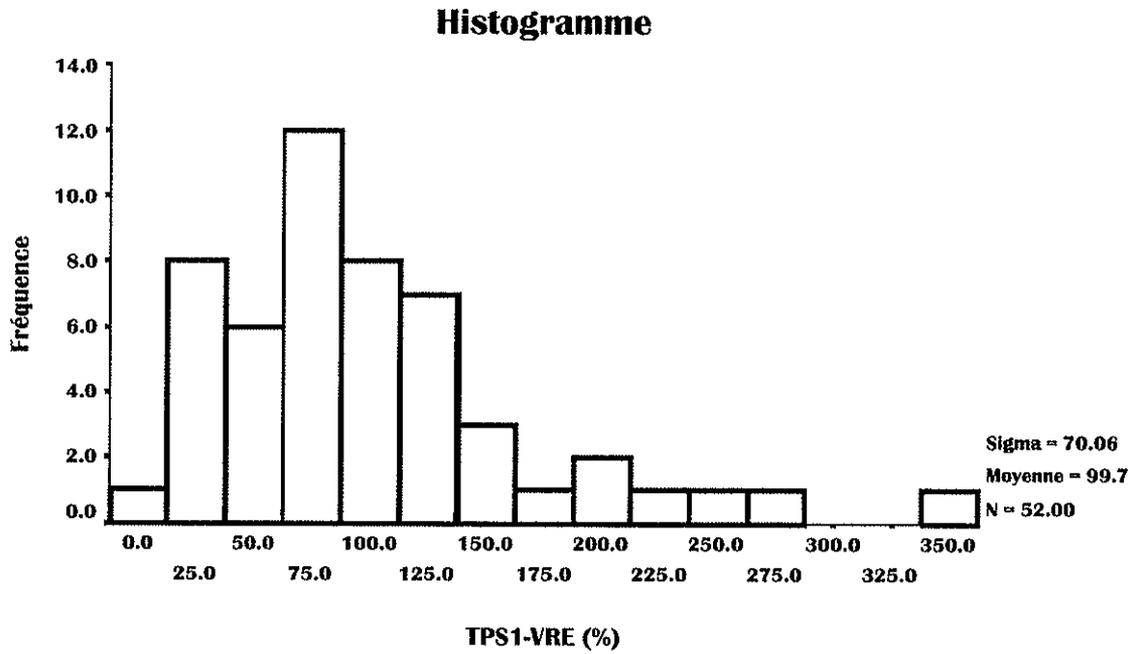
Tiffeneau(%)



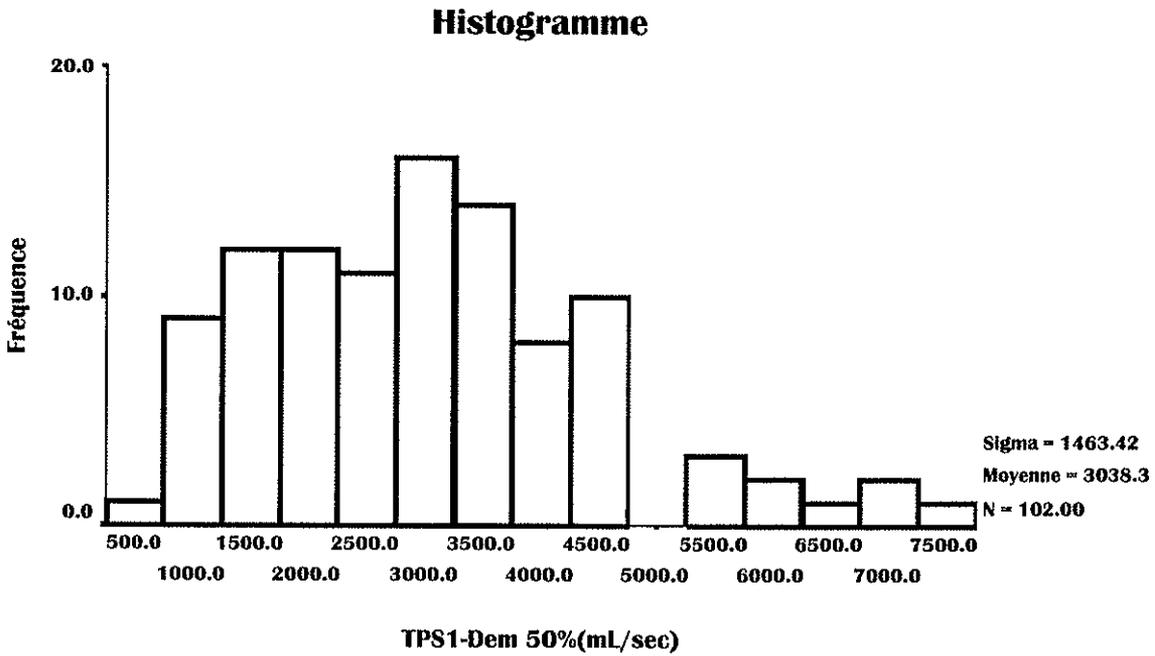
VRE (mL)



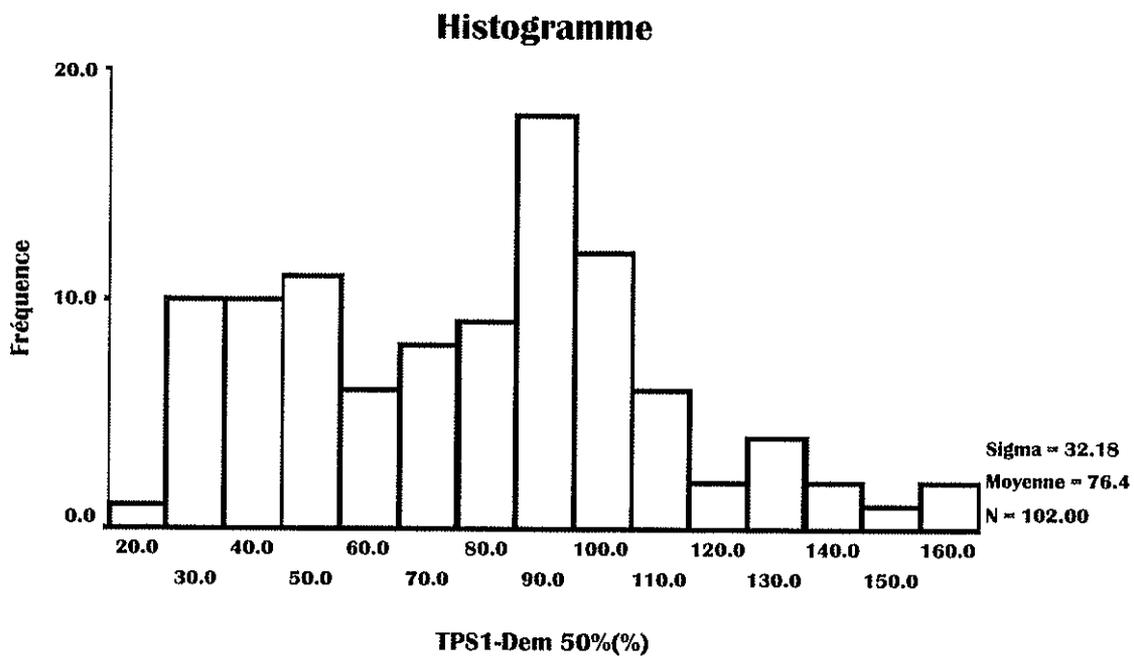
VRE (%)



DEM 50%(mL/sec)



DEM 50%(%)



Les corrélations ont été analysées pour tous les critères spirométriques exprimés en pourcentage de la théorie. Le raisonnement sur les volumes (mL) ou les débits (mL/sec) donne globalement des résultats similaires. Néanmoins, les résultats exprimés en millilitres ou millilitres par seconde diffèrent selon le sexe :

	Khi-deux	p
Total du testing musculaire	0,751	0,386
Total ALS FRS	0,453	0,501
CVL (mL)	21,83	0,000
CVL (%)	1,39	0,237
CVF (mL)	17,37	0,000
CVF (%)	3,10	0,078
VEMS (mL)	13,10	0,000
VEMS (%)	2,80	0,094
DEP (mL/sec)	17,30	0,000
DEP (%)	0,55	0,455
Tiffeneau (%)	9,18	0,002
VRE (mL)	7,95	0,005
VRE (%)	1,03	0,310
DEM 50 (mL/sec)	5,27	0,022
DEM 50 (%)	0,015	0,904

Les résultats exprimés en volume ou débit diffèrent également selon la forme clinique (bulbaire versus spinal) :

	Khi-deux	p
Total du testing musculaire	10,012	0,002
Total ALS FRS	0,103	0,748
CVL (mL)	11,460	0,001
CVL (%)	2,377	0,123
CVF (mL)	12,389	0,000
CVF (%)	3,241	0,072
VEMS (mL)	14,971	0,000
VEMS (%)	3,216	0,073
DEP (mL/sec)	15,353	0,000
DEP (%)	6,896	0,009
Tiffeneau (%)	0,000	1
VRE (mL)	5,929	0,015
VRE (%)	0,277	0,598
DEM 50 (mL/sec)	8,717	0,003
DEM 50 (%)	4,125	0,042

II-2-1-Corrélations entre les explorations neurologiques et les paramètres spirométriques

Tableau 3 : Corrélations entre les explorations neurologiques et les paramètres spirométriques

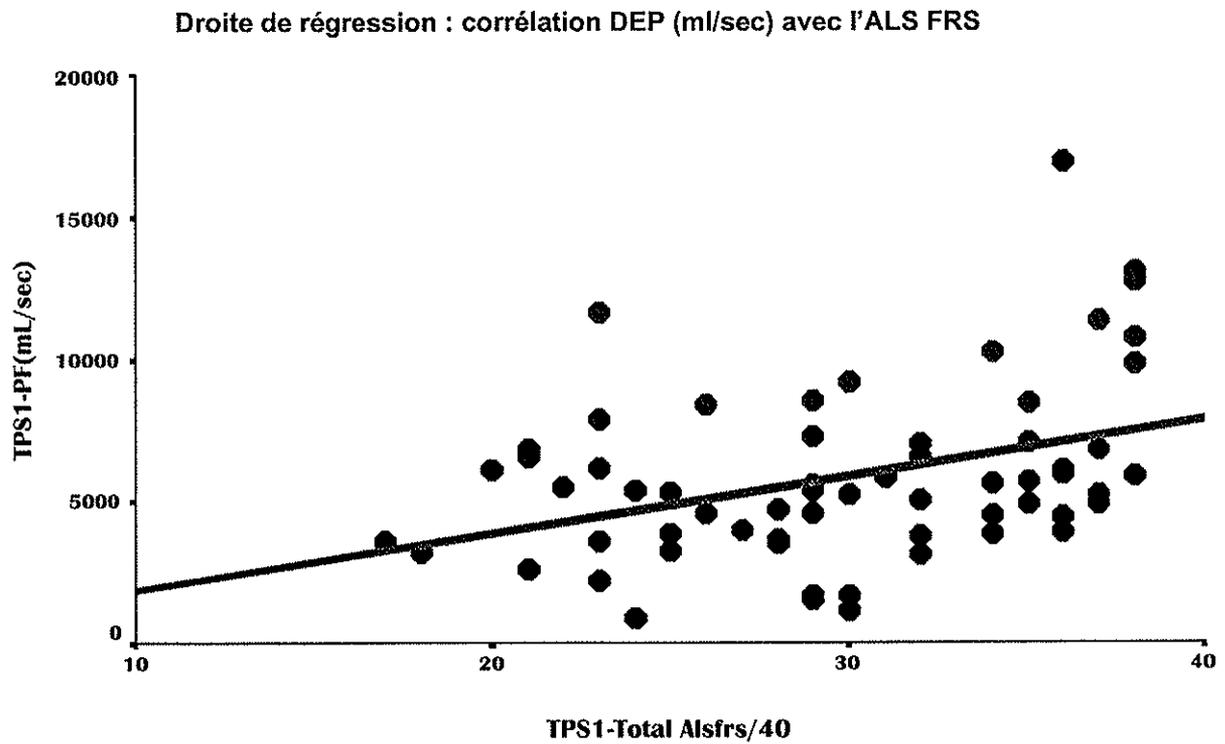
		CVL %	CVF %	VEMS %	DEP %	Tiffeneau %	VRE %	DEM 50 %
testing	r	0,332	0,331	0,275	0,321	0,107	0,043	0,129
musculaire	p	0,000	0,001	0,004	0,001	0,266	0,765	0,197
(/150)		S	S	S	S	NS	NS	NS
	r	0,306	0,313	0,280	0,462	0,090	0,101	0,222
ALS FRS	p	0,012	0,010	0,023	0,000	0,473	0,479	0,076
(/150)		S	S	S	S	NS	NS	NS

S = significatif

NS = non significatif

r = coefficient de corrélation

p = degré de significativité (on considère que ceux notés 0,000 valent en moyenne $p < 0,001$)



Un exemple de la relation entre l'ALS FRS et le DEP (ou Peak Flow) au temps T1, dont le nuage a une forme satisfaisante, est rapporté ci-dessus.

II-2-2-Corrélations entre les paramètres spirométriques.

Tableau 4 : Corrélations entre les paramètres spirométriques

		CVL	CVF	VEMS	DEP	Tiffeneau	VRE	DEM 50
		%	%	%	%	%	%	%
CVL	r		0,948	0,905	0,718	0,097	0,427	0,493
	%		0,000	0,000	0,000	0,316	0,002	0,000
			S	S	S	NS	S	S
CVF	r	0,948		0,930	0,712	0,072	0,457	0,534
	%	0,000		0,000	0,000	0,460	0,001	0,000
		S		S	S	NS	S	S
VEMS	r	0,905	0,930		0,779	0,261	0,499	0,696
	%	0,000	0,000		0,000	0,006	0,000	0,000
		S	S		S	S	S	S
DEP	r	0,718	0,712	0,779		0,154	0,358	0,655
	%	0,000	0,000	0,000		0,122	0,010	0,000
		S	S	S		NS	S	S
Tiffeneau	r	0,097	0,072	0,261	0,154		0,108	0,505
	%	0,316	0,460	0,006	0,122		0,450	0,000
		NS	NS	S	NS		NS	S
VRE	r	0,427	0,457	0,499	0,358	0,108		0,536
	%	0,002	0,001	0,000	0,010	0,450		0,000
		S	S	S	S	NS		S
DEM 50	r	0,493	0,534	0,696	0,655	0,505	0,536	
	%	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	
		S	S	S	S	S	S	

II-2-3-Corrélations avec le décès

Le test du Khi-deux, dont les résultats sont rapportés dans le tableau ci-dessous, montre qu'au temps T1 seuls le DEP et l'indice de Tiffeneau sont corrélés à la survie des patients. Les scores neurologiques (testing musculaire et échelle ALS FRS) ne sont pas corrélés au décès.

	Khi-deux	p
Total du testing musculaire	0,867	0,352
Total ALS FRS	0,850	0,356
CVL (mL)	0,414	0,520
CVL (%)	1,429	0,232
CVF (mL)	0,591	0,442
CVF (%)	2,923	0,087
VEMS (mL)	1,704	0,192
VEMS (%)	3,046	0,081
DEP (mL/sec)	3,333	0,068
DEP (%)	6,749	0,009
Tiffeneau (%)	5,201	0,023
VRE (mL)	1,530	0,216
VRE (%)	0,188	0,665
DEM 50 (mL/sec)	1,803	0,179
DEM 50 (%)	2,787	0,095

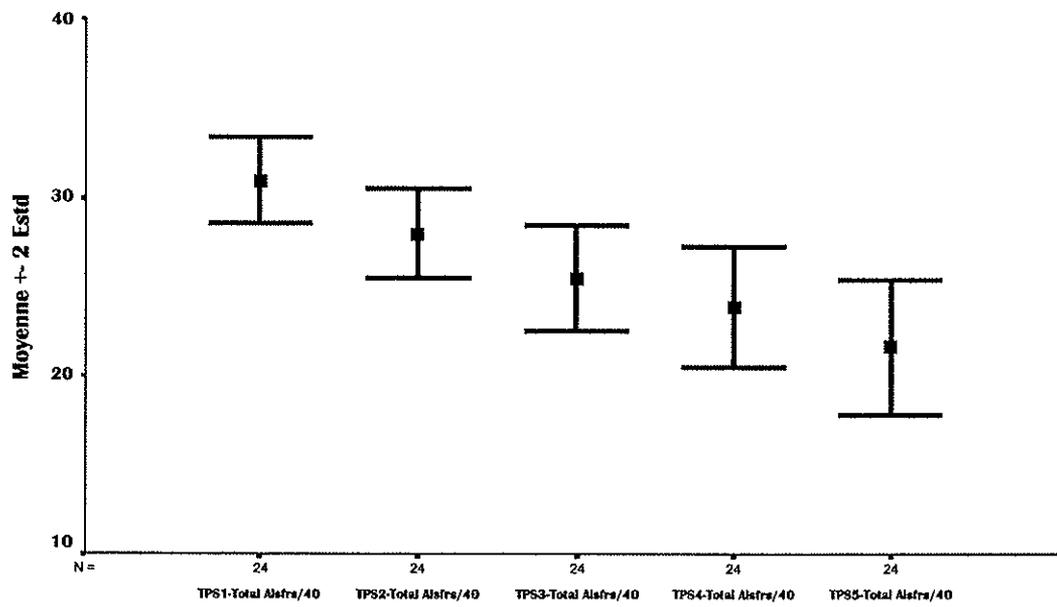
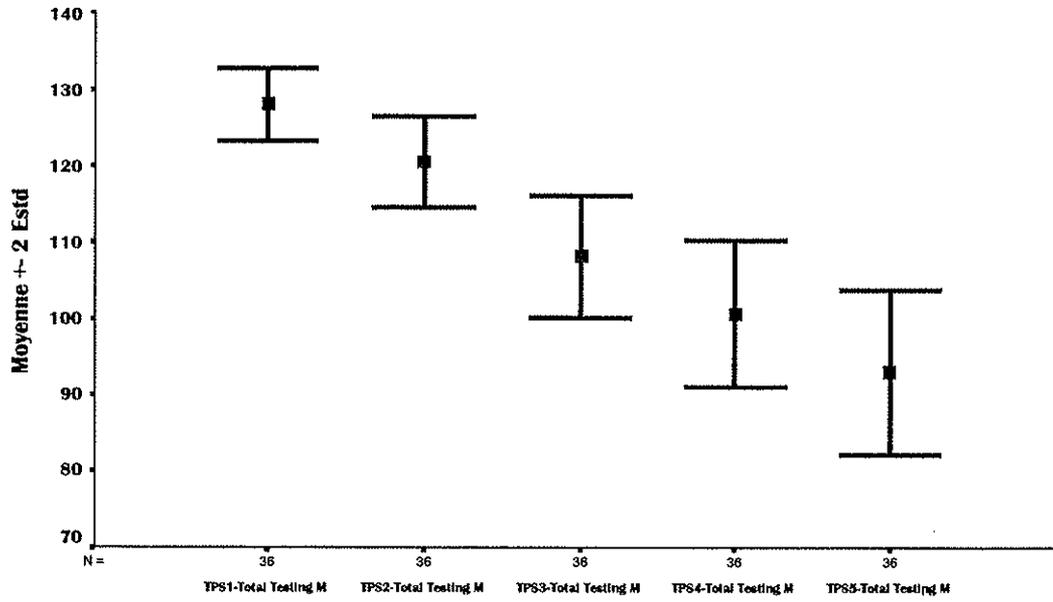
II-3-EVOLUTION SUR LE TEMPS DE LA VALEUR DES MESURES D'EXPLORATION

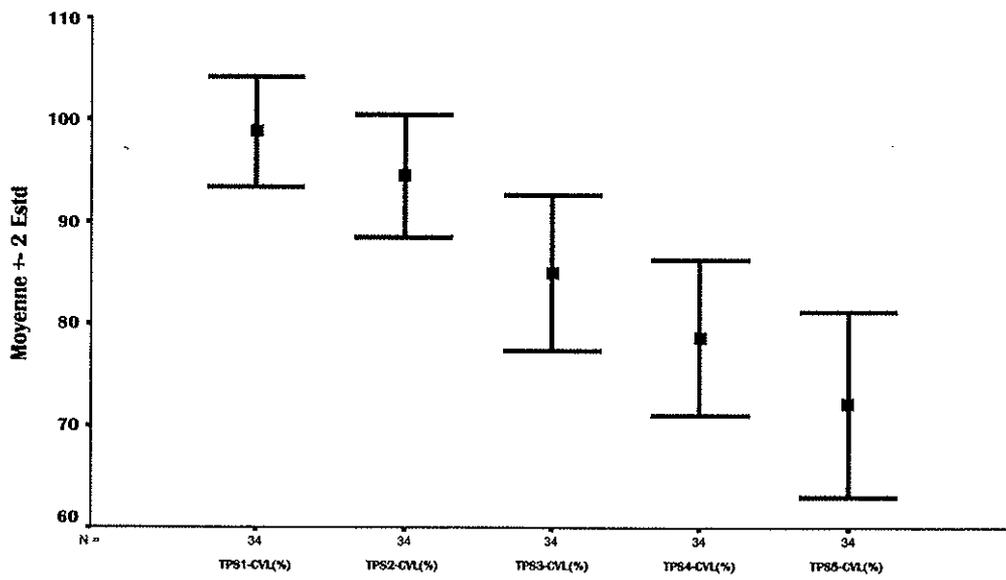
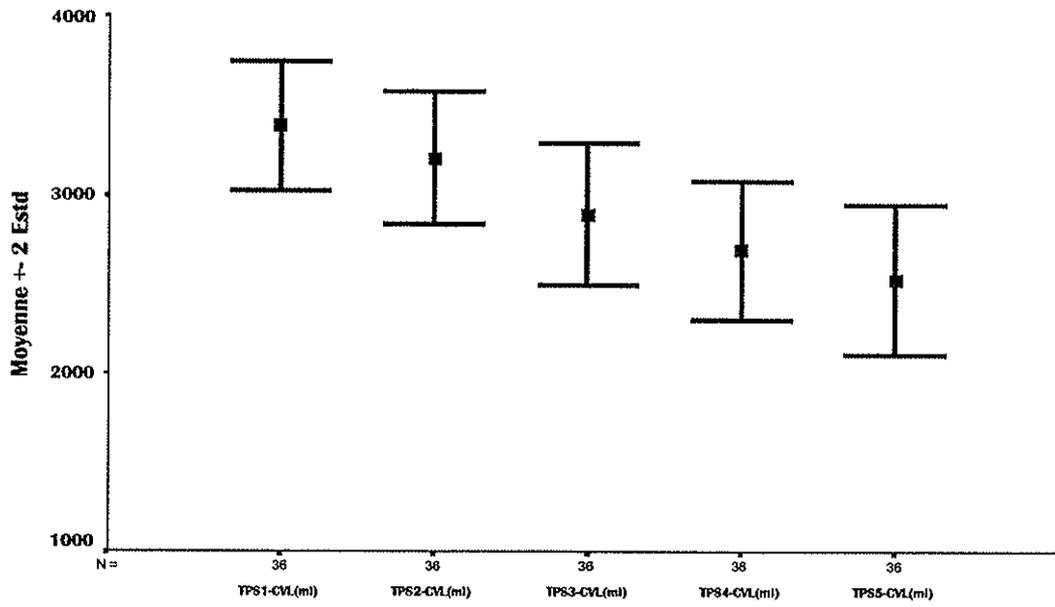
Décrire l'évolution des valeurs exploratoires au fur et à mesure du temps pose un problème d'effectif. En effet, au cours des évaluations successives, les effectifs deviennent insuffisants pour pouvoir correctement interpréter les résultats.

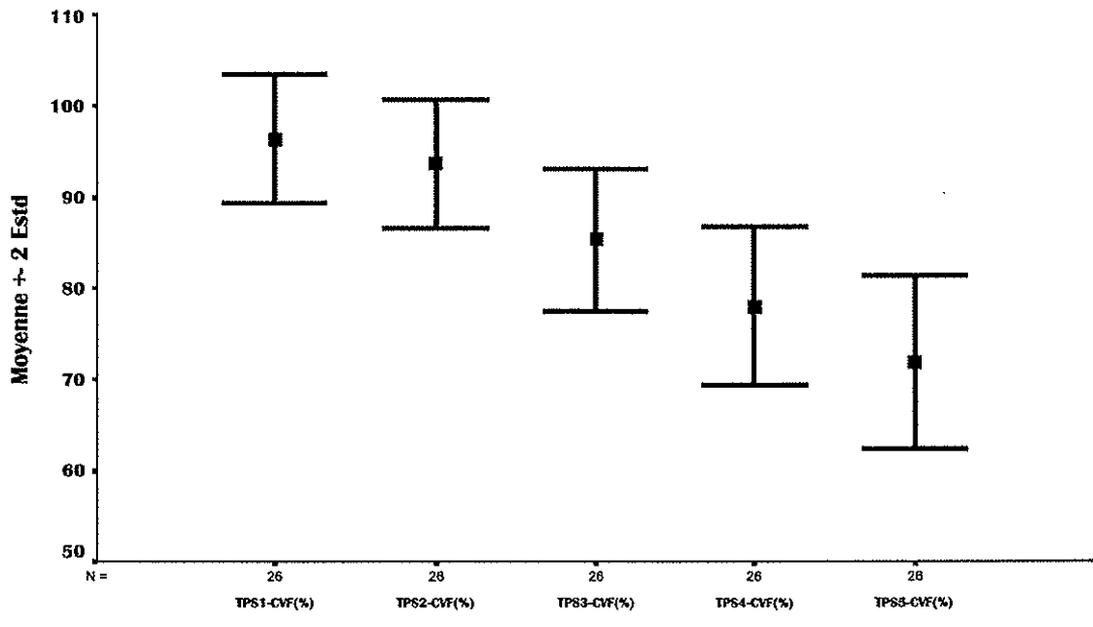
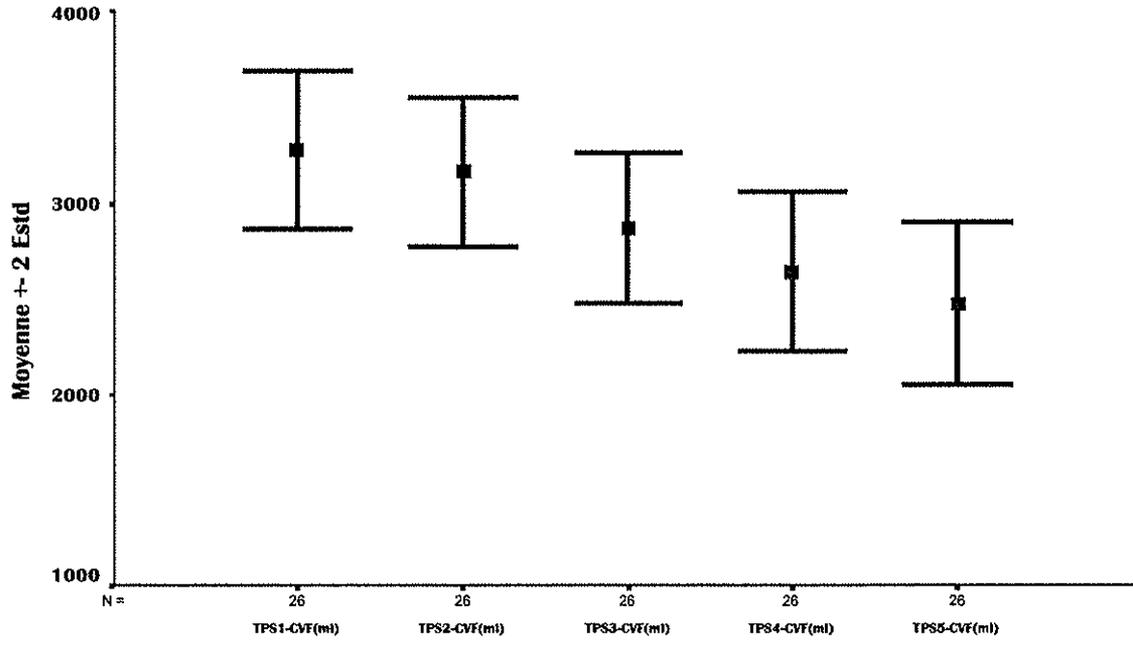
Ainsi, nous avons réalisé une approche G.L.M. (General Linear Model) où l'on ne tient compte que de la répétition et non du temps écoulé. Ce modèle pour mesures répétées comparant chaque moyenne à la précédente, exige un effectif identique à tous les temps. Il élimine par conséquent les décès et les patients dont la valeur manque ou qu'on a arrêté de suivre, à tel ou tel temps. En pratique, on se tiendra au cinq premiers temps de consultation successifs pour garder un effectif honorable ($n = 30$).

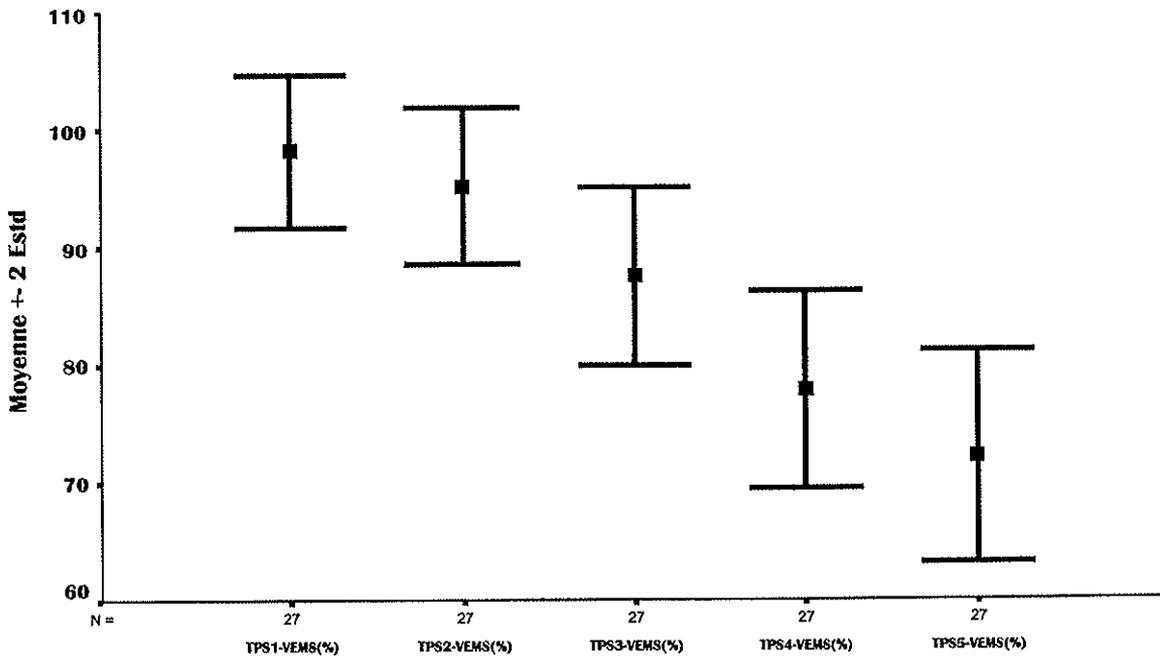
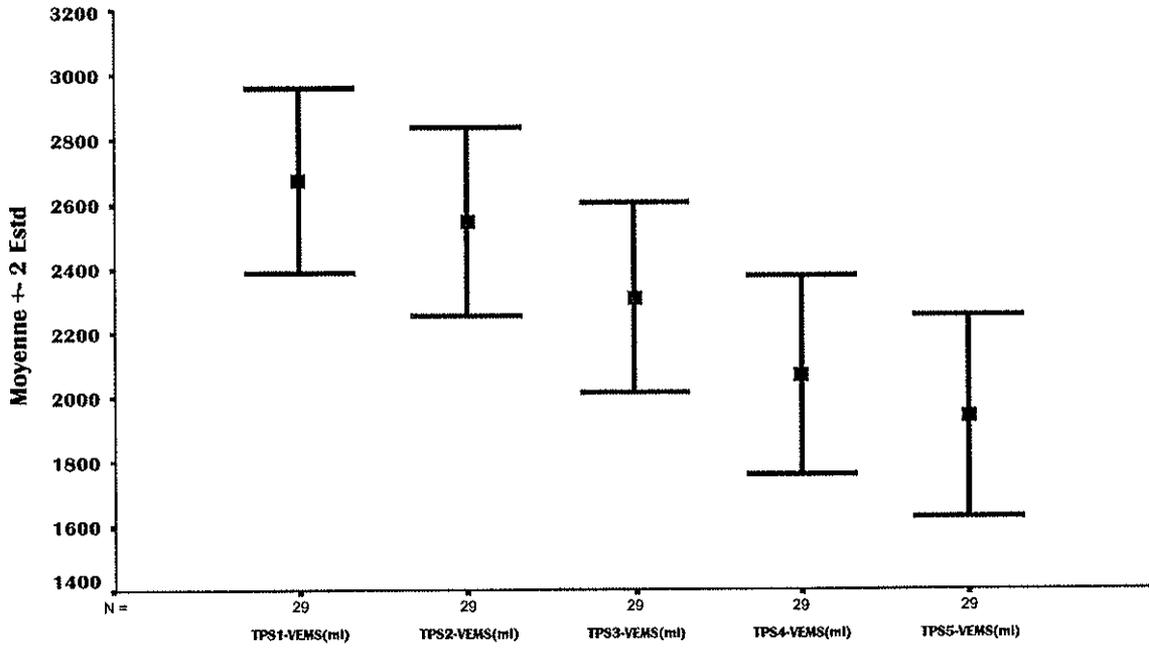
Nous avons pu montrer, que sur un effectif stable d'une trentaine de cas entre les temps de mesure 1 à 5, les valeurs des données d'exploration respiratoire et neurologique diminuaient, de manière régulière et très significative, mis à part l'indice de Tiffeneau qui reste stable, étant donné que c'est le rapport de deux volumes qui diminuent.

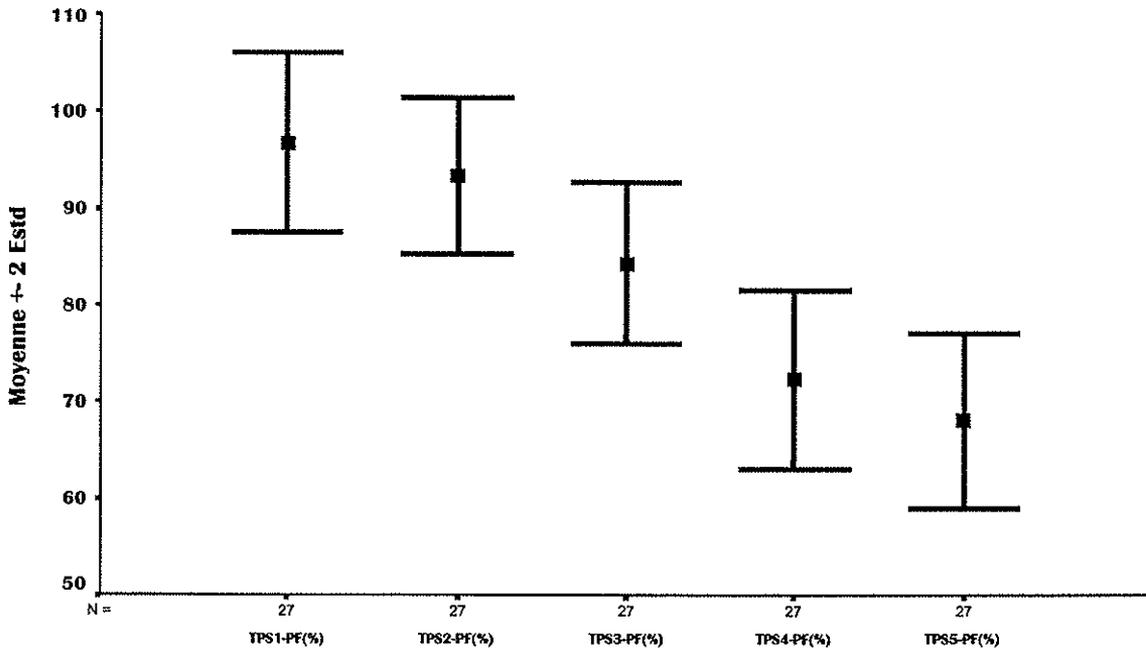
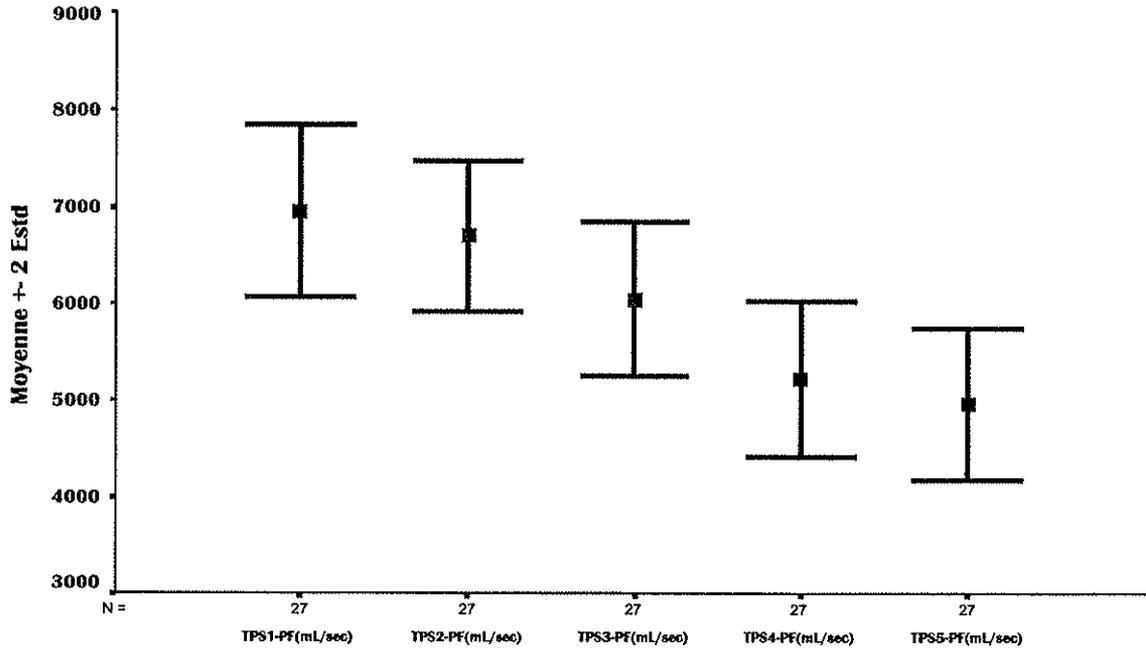
Une présentation des graphes des différentes valeurs exploratoires au cours du temps est rapporté ci-après.

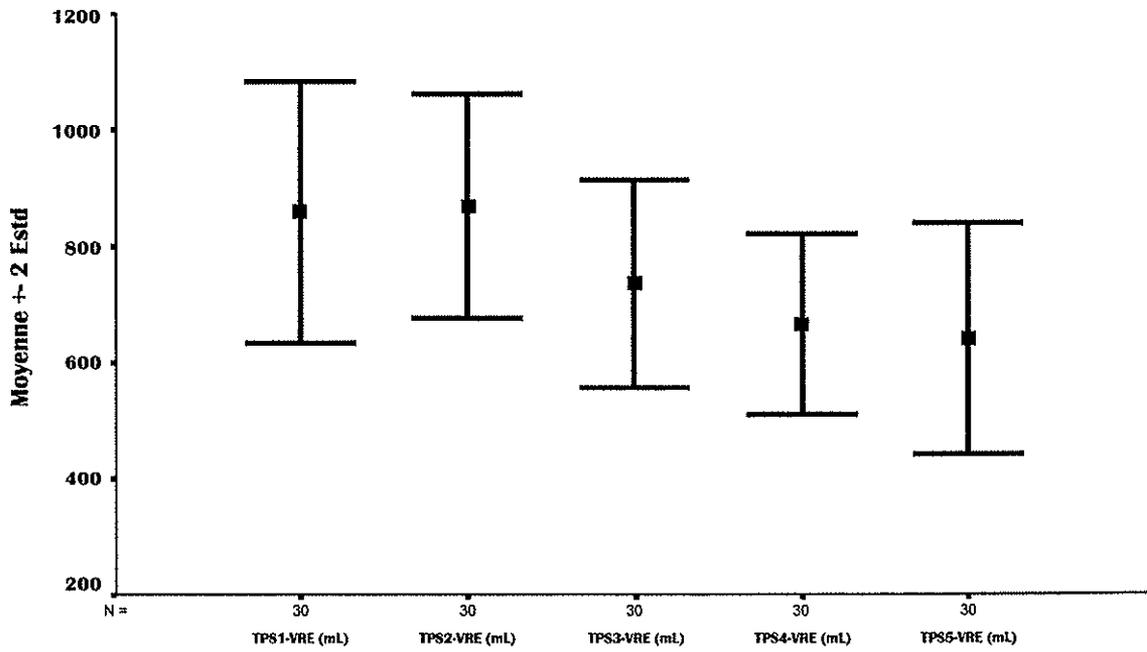
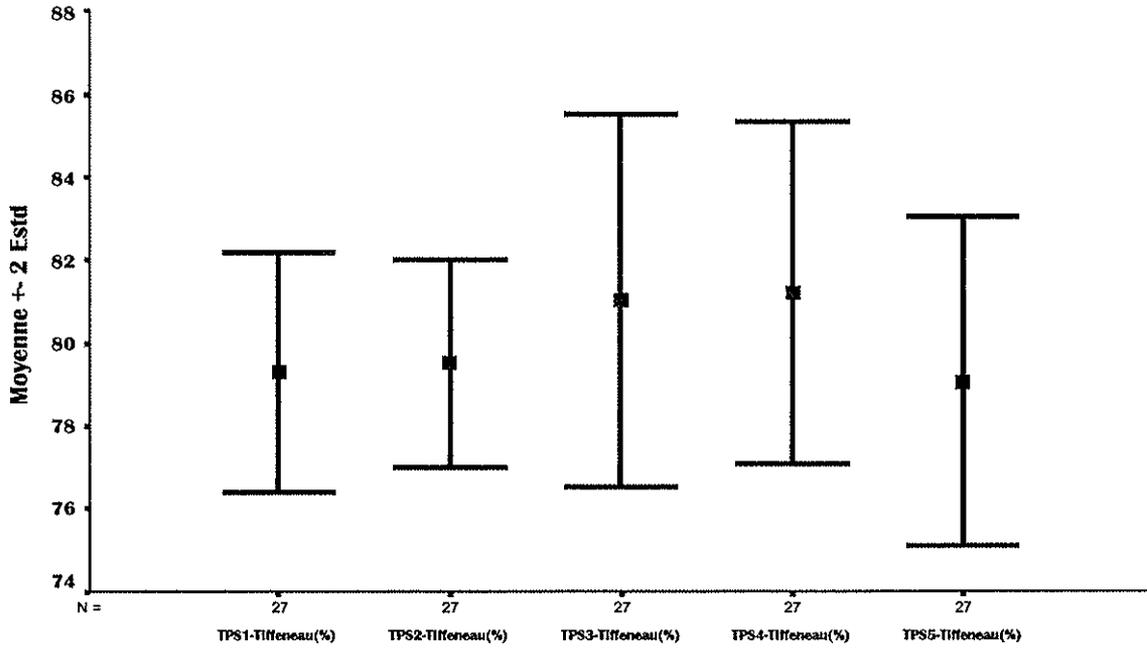


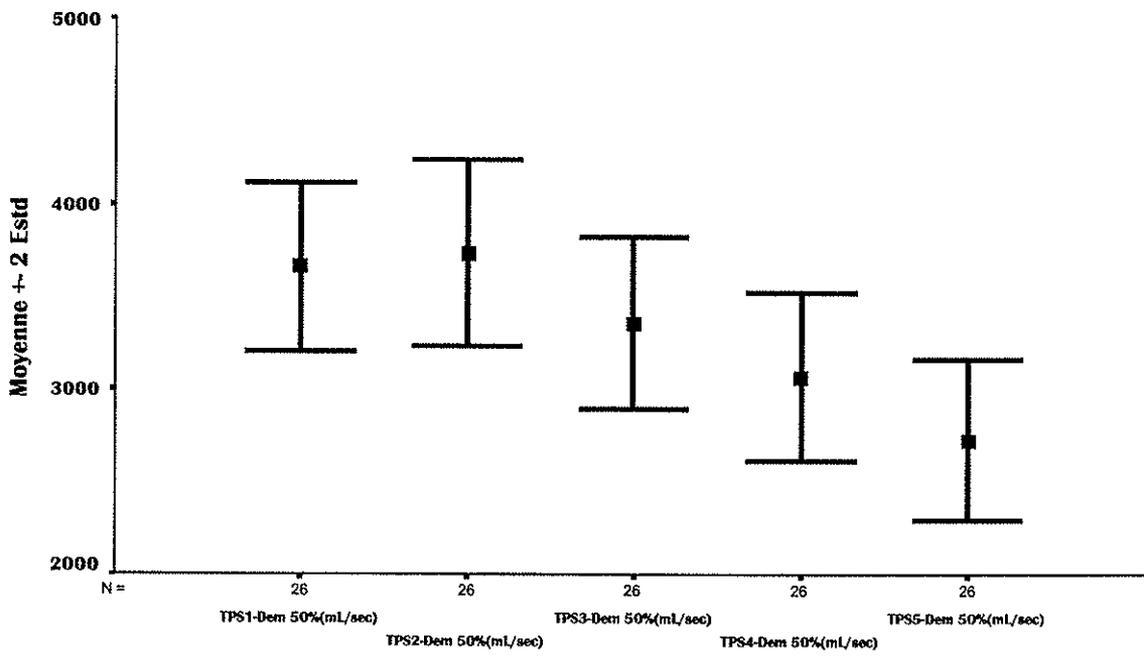
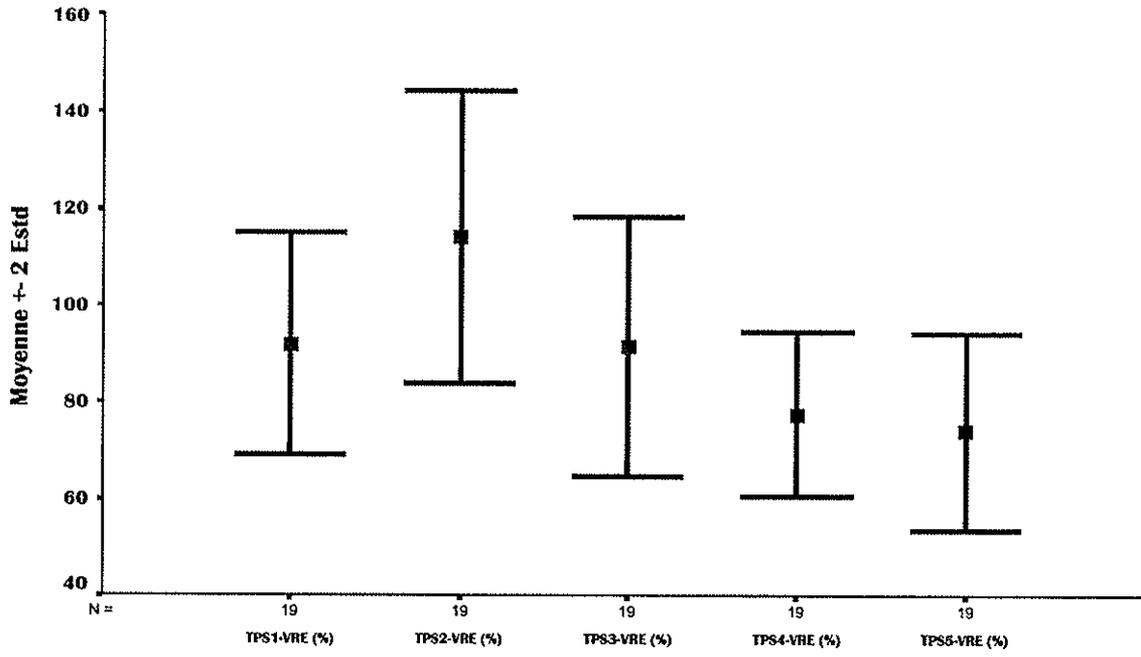


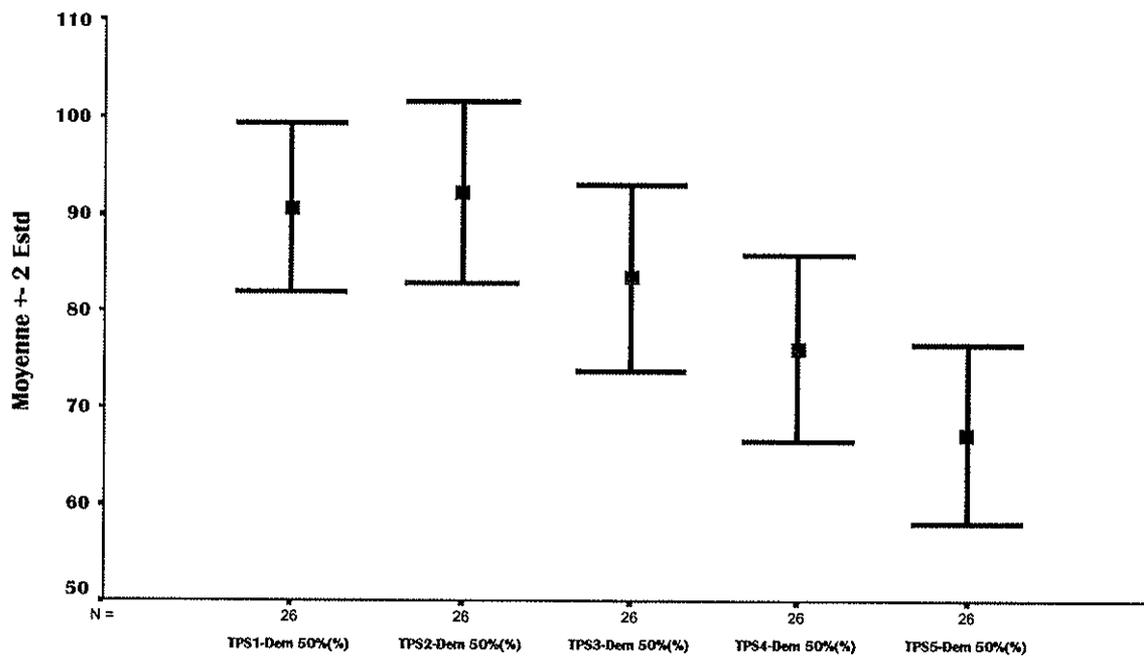












3^{ème} PARTIE : DISCUSSION

La S.L.A. est une maladie neurodégénérative qui affecte les neurones moteurs du cortex cérébral, du tronc cérébral et de la corne antérieure de la moelle épinière. La dégénérescence des motoneurones est responsable d'une diminution progressive de la force musculaire. L'atteinte des muscles respiratoires est la conséquence d'une dénervation active du diaphragme et des autres muscles respiratoires et se traduit par une insuffisance respiratoire restrictive d'aggravation progressive (Polkey, 1999). L'importance de cette insuffisance respiratoire est fortement corrélée à la survie des patients. Au cours du suivi des patients, les critères de jugement de l'évolutivité sont nombreux.

Certains critères sont cliniques comme le testing musculaire, les échelles fonctionnelles de Norris et l'échelle ALSFRS. D'autres font appel à des explorations paracliniques. Il s'agit essentiellement des mesures de la capacité vitale lente et forcée, indices simples à mesurer et dont la valeur pronostique est bien démontrée (Miller, 1999 ; Fallat 1979).

D'autres indices spirométriques pourraient s'avérer pertinents dans le suivi des patients.

Ce travail de recherche clinique a tenté de répondre à trois questions :

- 1) Existe-t-il des corrélations entre le degré d'atteinte neurologique et les critères spirométriques ?
- 2) Quelles sont les corrélations entre les différents critères spirométriques ?
- 3) Quels sont les critères neurologiques et fonctionnels respiratoires les plus pertinents dans le suivi évolutif ?

Une évaluation répétée de l'atteinte neurologique et respiratoire a été réalisée sur une cohorte de 112 patients atteints de S.L.A. Les explorations neurologiques et spirométriques étaient couplées. Le suivi a été réalisé depuis la première évaluation au temps T1 jusqu'au décès ou à la date des dernières nouvelles (durée moyenne : 44 mois).

I- CORRELATIONS ENTRE LES CRITERES NEUROLOGIQUES ET LES PARAMETRES SPIROMETRIQUES

Des corrélations ont été établies entre le score du testing musculaire manuel (MRC), l'échelle ALSFRS et les scores spirométriques. Au temps T1, les critères neurologiques sont corrélés à la CVL et à la CVF ($p < 0,01$). La CVL est le paramètre spirométrique le mieux corrélé au testing musculaire ($r = 0,33$ et $p < 0,0001$ pour la corrélation CVL-testing musculaire), conformément à l'étude d'Orvoen-Frija (1991). Au temps T1, le DEP apparaissait plus diminué ($79 \% \pm 34$) que la CVL ($83 \% \pm 25$) et que la CVF ($82 \% \pm 25$). Il est intéressant de constater que ce facteur est fortement corrélé à l'ALSFRS ($r = 0,45$ et $p < 0,001$). Le DEP pourrait être un indicateur plus précoce que la mesure de la CVL ou CVF pour détecter une dégradation de la force musculaire. En effet, plusieurs études ont montré que la CVL ou la CVF avaient une sensibilité médiocre aux stades initiaux de la maladie (Fallat, 1979). C'est la raison pour laquelle des mesures plus sensibles telles que la P_{imax} (Black, 1971) et le sniff-test (Fitting, 1999) sont utilisés. Il serait intéressant de comparer la sensibilité du DEP avec celles du sniff test et de la P_{imax} dans une étude ultérieure. Des arguments supplémentaires sont apportés dans la seconde partie de la discussion.

II-CORRELATIONS ENTRE LES PARAMETRES SPIROMETRIQUES

II-1-LES VOLUMES

L'apport de la spirométrie est double dans la S.L.A. : mettre en évidence une diminution de la force des muscles ventilatoires et surveiller l'évolution de cette atteinte.

La CVL est le paramètre habituellement mesuré pour quantifier le déficit restrictif. La CVF est également utilisée (Miller, 1986 et Fallat, 1979). Notre étude confirme la très bonne corrélation entre ces deux paramètres. Au cours du temps, il peut néanmoins exister des différences entre ces deux mesures. La CVF apparaît alors inférieure à la CVL car l'effort d'expiration est trop court, diminuant artificiellement la CVF. Aux stades initiaux, les

mesures de la CVL et de la CVF restent supérieures à 80 % de la théorie et sont comparables dans notre étude aux résultats des études d'Orvoen-Frija (1991) et de Fallat (1979) réalisées respectivement sur 151 et 218 patients. Le déficit restrictif reste donc très modéré, estimé à $82 \% \pm 25$ pour la CVF dans notre étude après une durée moyenne d'évolution de 24 mois, comparable aux valeurs rapportées par Fallat (1979) : CVF à $80 \% \pm 23$ pour une durée moyenne d'évolution de 24 mois.

La VRE est un autre paramètre de restriction. Il reflète la paralysie des muscles abdominaux tandis que la diminution de la capacité inspiratoire (volume courant + VRI) reflète la paralysie du diaphragme. Dans notre étude où la restriction est modeste en début d'évaluation, le VRE paraît normal (100 %) avec cependant un écart-type très grand (76 %). L'interprétation est donc difficile. Cependant, il existe une corrélation significative entre la CVF et le VRE ($r = 0,46$ et $p < 0,001$) ce qui pourrait être un argument pour penser que la force des muscles abdominaux joue un rôle importante dans le syndrome restrictif.

II-2-LES DEBITS

Les mesures dérivées des courbes débit-volumes ne sont pas habituellement interprétées, bien qu'elles peuvent apporter des informations. Il en est de même pour le VEMS. Concernant la courbe débit-volume, Fallat (1979) a décrit des aspects particuliers rapportés au chapitre spirométrie (figure 9). Il a expliqué que les anomalies objectivées pouvait être soit en rapport avec une paralysie des muscles expiratoires donnant un aspect de courbe en cloche avec un DEP diminué soit en rapport avec une incoordination du diaphragme avec les muscles des voies aériennes supérieures, se fermant de façon prématurée, donnant une courbe crénelée avec un DEP effondré. Brach (1979) confirme ces possibles aspects de courbes. Il peut différencier les patients spinaux qui présentent un aspect de courbe en cloche avec diminution du DEP des patients bulbaires qui ont un DEP pratiquement normal mais un DEM 50 effondré traduisant l'incoordination motrice entre les muscles de la sphère bucco-linguale et le flux respiratoire. Aucune étude publiée n'a confirmé ce rôle prédictif. Une étude publiée par Fallat va néanmoins dans ce sens. Une diminution de la ventilation maximale volontaire (VMM) apparaît plus accentuée que la CVL et pourrait donc être un marqueur plus précoce de dégradation de la force des muscles respiratoires.

Des facteurs physiologiques peuvent influencer le DEP (Quanjer, 1997) : l'obstruction bronchique avec élévation des résistances aériennes est l'élément principal.

L'obstruction des voies aériennes hautes joue également un rôle sur le DEP (Bricchet, 1999). Le deuxième élément est la force des muscles respiratoires qui peut être affectée comme dans la S.L.A. Notre étude comporte 72 % de formes spinales ce qui pourrait expliquer cette diminution précoce de la DEP à $79 \% \pm 34$ lors de la première évaluation.

Concernant les débits bronchiques (VEMS, DEM), ils sont maintenus au cours de la S.L.A. (Miller, 1986) car la pression de recul élastique du poumon et celle du thorax sont normales. Il sont en général moins réduits que la CVL, la CVF et le rapport de Tiffeneau (VEMS/CVL) apparaît alors élevé, témoignant de la restriction. Néanmoins, ces débits bronchiques ne sont pas toujours maintenus. La forme clinique (spinale versus bulbaire) pourrait jouer un rôle. Orvoen-Frija a objectivé un déficit respiratoire restrictif et obstructif dans un groupe à forme bulbaire avec un indice de Tiffeneau à 69 % contre un déficit restrictif isolé dans les formes spinales (indice de Tiffeneau à 79 %). La diminution du débit bronchique dans les formes bulbaires pourrait être le témoin d'une incoordination des muscles pharyngolaryngés. La diminution de l'indice de Tiffeneau peut également signifier l'existence d'une pathologie bronchique associée (Fallat, 1979). Il peut s'agir d'obstruction sur les bronches distales (microatélectasies liées à une diminution du réflexe de toux ou pathologies obstructives concomitantes (asthme, bronchite chronique post-tabagique)). Le trouble ventilatoire obstructif doit être recherché et analysé dès la première évaluation car la diminution importante de la C.V.L. au cours de l'évolution augmente l'indice de Tiffeneau et le DEM50, pouvant ainsi masquer l'obstruction bronchique.

Dans notre étude, l'indice de Tiffeneau était normal ($78 \% \pm 11$) et non corrélé au DEP. Ce résultat confirme que la diminution du DEP est un témoin d'obstruction bronchique dans les pathologies obstructives. Au cours de la S.L.A., le DEP traduit seulement la restriction par diminution de la force des muscles ventilatoires. On peut aussi obtenir deux profils fonctionnels au cours de la S.L.A. d'interprétation différente :

- Indice de Tiffeneau normal et DEP diminué : résultat classique en faveur d'une restriction par déficit des muscles respiratoires.

- Indice de Tiffenau diminué et DEP diminué : un trouble obstructif surajouté peut être présent soit dès le début (valeur d'une pathologie associée obstructive) soit être révélé au cours de l'évolution (incoordination bulbaire, microatélectasies...).

Le dernier paramètre de débit est le DEM 50. Il s'agit d'un débit instantané mesuré à 50 % de la CVF. Il est pratiquement équivalent au DEM 25-75, débit mesuré entre 25 et 75 % de la CVF. Dans un syndrome restrictif pur, ils sont moins diminués que la CVF (Miller, 1986). Dans notre étude, le DEM 50 est à la limite inférieure de la normale ($76 \% \pm 32$) et est corrélé à tous les indices de restriction (CVL, CVF, VRE). La corrélation DEM 50 - Indice de Tiffeneau est surprenante car le DEM 50 diminue en même temps que l'indice de Tiffeneau dans les pathologies obstructives seules. Miller, en 1986, a retrouvé à la première consultation des patients 53 % de réduction du DEM 25-75 avec une valeur moyenne de 75 %. Dans notre étude, 56 % des patients ont un DEM 50 inférieur à 80 % (moyenne : 76 %). Brach (1979) a montré que le DEM 50 pouvait être abaissé dans les formes bulbaires. Y aurait-il chez certains patients des problèmes d'incoordination motrice pouvant expliquer la corrélation DEM 50 - Indice de Tiffeneau évoquant un éventuel élément obstructif non détecté par la clinique ? Une mesure couplée avec une oxymétrie nocturne pourrait peut être permettre d'apporter un élément de réponse en mettant en évidence une éventuelle désaturation périphérique. De plus, le rôle d'autres facteurs comme l'intoxication tabagique doit être évalué et comparé aux pathologies obstructives responsables d'une diminution du DEM 25-75.

II-3-CHOIX DES PARAMETRES DE SUIVI NEUROLOGIQUE ET RESPIRATOIRE

Les paramètres du suivi neurologique ont pour but d'évaluer le déficit musculaire et l'incapacité. En pratique clinique, le testing musculaire manuel est utilisé couplé à une échelle fonctionnelle globale, comme l'échelle ALS FRS. Les limites du testing musculaire sont dues à une variabilité relativement importante intercotateurs. D'autre part, il s'agit d'une échelle semi-ordinale, ne permettant pas en théorie de comparaison. Un nombre élevé de muscles testés (n = 30) pallie en partie à ce défaut. L'échelle ALS FRS apparaît plus pertinente pour évaluer le déficit et l'incapacité globale du patient. Néanmoins, la pente évolutive de dégradation de ces paramètres exprimée en perte de points par mois est plus pertinente que la

valeur absolue car elle traduit l'évolutivité. Or, on sait que la S.L.A. est hétérogène et que des patients peuvent décéder en moins d'un an ou voire plus de dix ans. Les corrélations entre les paramètres neurologiques et spirométriques ne sont pas évidentes bien qu'il existe une dégradation de tous ces paramètres au cours du temps. Dans notre étude, l'ALS FRS apparaît corrélée précocement au DEP, tandis que le testing musculaire est corrélé à la CVL. Une corrélation plus importante serait certainement mise en évidence si les patients étaient classés selon leur évolutivité en rapide, moyen ou lent.

Le suivi respiratoire est essentiellement basé sur la spirométrie en raison de l'apparition tardive des signes cliniques d'insuffisance respiratoire. De plus, il est maintenant clairement démontré que la majorité des patients décèdent de l'insuffisance respiratoire restrictive. Plusieurs paramètres sont obtenus par spirométrie. Certains comme la mesure de la CV sont utilisés de manière courante. Néanmoins, ce critère, utilisé seul, apparaît insatisfaisant pour décider de la mise en place d'une ventilation assistée. C'est la raison pour laquelle des travaux de recherche clinique tentent de définir des critères décisionnels plus précoces basés sur la CV mais également sur la P_Imax, la P_Emax et le sniff test. Notre étude permet de mettre en évidence la pertinence d'un autre paramètre fonctionnel respiratoire, le DEP, qui est un débit fortement dépendant de l'effort musculaire respiratoire. La très bonne corrélation de ce paramètre avec le score fonctionnel ALS FRS et avec le décès est un argument pour considérer ce paramètre en pratique clinique. Pour un seuil inférieur à 51 % de la théorie à la première évaluation, le pourcentage de décès est de 81,8 % contre 52,5 % pour une valeur supérieure à 51 %, ce qui correspond à un odds ratio de 4,071 (intervalle de confiance à 95% : 1,26-13,10). De façon étonnante, ce paramètre est peu rapporté dans la littérature. Miller (1986) confirme que ce débit diminue au cours du temps, comme la CV. Notre étude va dans le même sens. Il pourrait alors être intéressant de coupler de façon systématique ces deux paramètres étant donnée que la réalisation spirométrique est souvent difficile au cours de la S.L.A.

4^{ème} PARTIE : CONCLUSION

Ce travail de recherche clinique a permis de confirmer l'intérêt dans le suivi évolutif des patients S.L.A. d'une surveillance couplée neurologique et respiratoire.

Aucun paramètre ne permet à lui seul de résumer l'état fonctionnel du patient. Les paramètres fonctionnels respiratoires permettent de détecter un syndrome restrictif. La capacité vitale lente et forcée restent les indicateurs les plus fiables. Le DEP pourrait être un indicateur plus précoce de dégradation de la fonction respiratoire. L'interprétation de l'exploration respiratoire est parfois difficile. Elle repose sur l'expérience du physiologiste respiratoire mais elle doit également s'appuyer sur les données cliniques neurologiques (forme clinique spinale ou bulbaire, présence de signes cliniques d'incoordination de la sphère pharyngolaryngée...). Ainsi, par exemple, l'interprétation d'une diminution de l'indice de Tiffeneau peut correspondre à des mécanismes physiopathologiques très différents (obstruction vraie ou réalisation difficile chez un patient bulbaire). L'aspect de la courbe débit-volume peut également être informative, surtout dans le cas d'une décision de mise en place d'une ventilation assistée non invasive.

Le caractère multidisciplinaire a été rendu possible par la collaboration des différentes équipes en pratique clinique.

L'expérience des opérateurs et le respect des règles de l'assurance qualité ont permis de réduire de façon importante le biais lié à la variabilité des mesures.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AMERICAN THORACIC SOCIETY STATEMENT, STANDARDIZATION OF SPIROMETRY.

Am. J. Respir. Crit. Care Med., 1995 ; 152 : 1107-1136.

BAREAU-THIOLLET C.

Sclérose latérale amyotrophique et troubles respiratoires : à propos de 19 observations.

Discussion et résultats.

Thèse n° 90 pour l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine, Tours, 1992.

BENSIMON G., LACOMBLEZ L., MEININGER V. and the ALS/Riluzole Study Group.

A controlled trial of Riluzole in A.L.S.

N. England J. Med., 1994 ; 330 : 585-590.

BLACK L.F., HYATT R.E.

Maximal static respiratory pressures in generalized neuromuscular disease.

Am. Rev. Respir. Dis., 1971 ; 103 : 641-649.

BOUCHE P., LE FORESTIER N.

Sclérose latérale amyotrophique (I) : Aspects cliniques.

Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris). Neurologie, 17-078-A10, 1999, 10 p.

BOUCHE P., LE FORESTIER N.

Sclérose latérale amyotrophique (II). Examens complémentaires, anatomie pathologique, physiopathologie et traitement.

Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris). Neurologie, 17-078-A10, 1999, 10 p.

BRACH B.B.

Expiratory flow patterns in amyotrophic lateral sclerosis.

Chest, 1979 ; 75 : 648-650.

BRAMBILLA I.

Epreuves Fonctionnelles Respiratoires.

Paris : Masson, 1982, p 42-46.

BRICHET A.

Sténoses trachéales post-intubation.

Rev. Mal. Resp., 1999 ; 16 : 685-692.

BROOKS B.R.

El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis.

J. Neurol., Sci., 1994 ; 124 (Suppl.) : 96-107.

BUSHARA K.O.

Sialorrhoea in amyotrophic lateral sclerosis : a hypothesis of a new treatment-botulinum toxin ; a injection of the parotid glands.

Med. Hypotheses, 1997 ; 48 : 337-339.

CAROSCIO J.T., COHEN J.A., GODESBLATT M.

Amitriptyline in amyotrophic lateral sclerosis.

N. Engl. J. Med., 1985 ; 313 : 1478.

CASTAIGNE P., LHERMITTE F., SCHULLER E. et al.

Cerebrospinal fluid proteins in the course of Amyotrophic lateral sclerosis.

Rev. Neurol., 1971 ; 125 (5) : 393-400.

CHARCOT J.M.

Leçons sur les maladies du système nerveux faites à la Salpêtrière

Paris : Vve Delahaye, 1877 ; 213-240.

DE RECONDO J.

Sémiologie du système nerveux : du symptôme au diagnostic.

Paris : Flammarion Médecine Science, 1995, 482 p.

DERENNE J.P.

Physiopathologie et explorations fonctionnelles respiratoires.

Encycl. Med. Chir., Paris. Poumon 1981 ; 600A70 à 600A90.

DESSPORT J.C., PREUX P-M., TRUONG T.C., et al.

Nutritional status is a prognostic factor for survival in A.L.S. patients.

Neurology, 1999. septembre 22 ; 53 (5) : 1059-63.

DOBLE A., HUBERT J.P., BLANCHARD J.C.

Pertussis toxin pretreatment abolishes the inhibitory effect of riluzole and carbachol on D-(3H) aspartate release from cultured cerebellar granule cells.

Neurosci. Lett., 1992 ; 140 : 251-254.

DRUET-CABANAC M.

Augmentation de l'incidence de la sclérose latérale amyotrophique en Limousin.

Thèse n° 147 pour l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine, Limoges, 1997.

FALLAT R-J., JEWITT B., BASS M. et al.

Spirometry in A.L.S.

Arch. Neurol., 1979 ; 36 : 74-80.

FITTING J.W., PAILLEX R., HIRT L., AEBISCHER P., SCHLUEP M.

Sniff nasal pressure : a sensitive respiratory test to assess progression of amyotrophic lateral sclerosis.

Ann. Neurol., 1999 ; 46 : 887-893.

GANZINI L., JOHNSTON W.S., Mc FARLAND B.H. et al.

Attitudes of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their care givers toward assisted suicide.

N. Engl. J. Med., 1998 ; 339 : 967-973.

GODARD P., BOUSQUET J., MICHEL F-B.

Maladies respiratoires (Masson), 1993 ; p 28-61.

HETTA J., JANSSON I.

Sleep in patients with amyotrophic lateral sclerosis.

J. Neurol., 1997 ; 244 : S7-9.

HOWARD R.S., WILES C.M., LOH L.

Respiratory complication and their management in motor neuron disease.

Brain, 1989 ; 112 : 1155-70.

KOLDE G., BACHUS R., LUDOLPH A.C.

Skin involment in amyotrophic lateral sclerosis.

Lancet, 1996 ; 347 : 1226-1227.

LACOMBLEZ L., BENSIMON G., LEIGH P.N., et al. for the ALS/Riluzole Study Group II.

Dose ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis.

Lancet, 1996a ; 347 : 1425-1431.

LACOMBLEZ L., BENSIMON G., LEIGH P.N., et al. for the ALS/Riluzole Study Group II.

Dose ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis.

Lancet, 1996b ; 348 : 337-338.

LEIGH P.N., RAY-CHAUDHUI K.

Motor neuron disease.

J. Neurol. Neurosurg. Psych., 1994, 57 : 886-96.

MARCHAND E., DECRAMER M.

Les muscles respiratoires : anatomie, physiologie, exploration fonctionnelle et importance en physiopathologie.

La lettre du Pneumologue, Vol. II - n° 6, 1999.

MEININGER V.

La sclérose latérale amyotrophique.

Impact Médecin : les dossiers du praticien n° 237, 1994.

MEININGER V.

La Sclérose Latérale Amyotrophique.

Le concours médical, 1995 : 117-16.

MEININGER V., LACOMBLEZ L., BENSIMON G.

Signification clinique du traitement par le Riluzole.

Revue Neurologique, 1997 ; 153 : 539-540.

MEININGER V.

S.L.A. : les premiers pas.

Abstrac. Neuro. and Psy. n° 125, 1995 ; p 5-8.

MEININGER V.

Traitement de la Sclérose Latérale Amyotrophique.

Rev. Prat., 1989, 39, 14.

MILLER M.

Pulmonary function and respiratory failure in neuromuscular disorders with reference to amyotrophic lateral sclerosis.

In : Amyotrophic lateral sclerosis, a guide to patient care, edited by J.T. Caroscio. Thieme Medical Publishers, 1986 : 61-77.

MILLER R.G., ROSENBERG J.A., GELINAS D.F., MITSUMOTO H. et al.

Practice parameter : the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis. Report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology.

Neurology, 1999 ; 52 : 13311-1323.

MITSUMOTO H., NORRIS F.H.,

Amyotrophic lateral sclerosis. A comparative guide to management.

Desmos, New-York, 1994 : 29-42.

NEWALL A.R., ORSER R., HUNT M.

The control of oral secretions in bulbar ALS/MND.

J. Neurol. Sci., 1996 ; 139 : 43-44.

NORRIS F.H.

Care of the amyotrophic lateral sclerosis patient.

In Mitsumoto H. and Norris F.H.,

Amyotrophic lateral sclerosis. A comprehensive guide to management.

Desmos, New-York, 1994 : 29-42.

NORRIS F.H., SMITH R.A., DENYS E.H.

Motor neuron disease : towards better care.

Br. Med. J. 1995, 291 : 259-262.

OBI T., MIZOGUGHI K., MATSUOKA H. et al.

Muscle cramp as the result of impaired GABA function an electrophysiological and pharmacological observation.

Muscle Nerve, 1993 ; 16 : 1228-1231.

ORVOEN-FRIJA E., DORE M.F., ROZIER A. et al.

Profil fonctionnel ventilatoire et sclérose latérale amyotrophique.

Service de Pneumologie et centre S.L.A., Hôtel Dieu, Paris, 1991.

POLKEY M.I., LYALL R.A., MOXHAM J. et al.

Respiratory aspects of neurological disease.

J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 1999 ; 66 : 5-15.

PREUX P-M.

La Sclérose Latérale Amyotrophique en Limousin.

Thèse N° 169 pour l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine. Limoges, 1992.

QUANJER P.H., LEBOWITZ M.D., GREGG I. et al

Peak expiratory flow : conclusions and recommendations of a Working Party of the European Respiratory Society.

Eur. Resp. J. 1997 ; 10 (suppl. 24) : 2-8.

QUANJER P.H., TAMMELING G.J., COTES O.F. et al

Lung volumes and forced ventilatory flows. Report of working party.

Standardization of lung function tests, European community for steel and coal.

Eur. Resp. J. 1993 ; 6 (suppl. 16) : 5-40.

RAPHAEL J.C.

Conséquences respiratoires chroniques des maladies neuromusculaires.

Encycl. Med. Chir., Poumon, 6048D20, 2-1989, 8 p.

RIVIERE M., MEININGER V., ZEISSLER P., et al.

An analysis of extended survival in patients with amyotrophic lateral sclerosis treated with riluzole.

Arch. Neurol., 1998 ; 55 : 526-528.

ROA M.

Evaluation, suivi et prise en charge de l'atteinte respiratoire dans la sclérose latérale amyotrophique : à propos de 60 cas.

Thèse pour l'obtention du diplôme de Docteur en Médecine, Nice, 1998.

ROSEN D.R., SIDDIQUE T., PATTERSON D. et al.

Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis.

Nature, 1993 ; 362 (6415) : 59-62

ROWLAND L.P.

Amyotrophique lateral sclerosis and other motor neuron disease.

Advances in Neurology. Raven Press. 1991.

SCHIFFMAN P.L., BELSH M.D.

Pulmonary function at diagnosis of A.L.S. : rate of deterioration.

Chest 1993 ; 103 : 508-513.

SHARMA K.R., KENT-BRAUN J.A., MAJUMBAR S. et al.

Physiology of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis.

Neurology, 1995 ; 45 : 733-740.

UKADA F., YAMAO S., NAGATA H., NAKAMURA et al.

Pathologic laughing and crying treated with levodopa.

Arch. Neurol., 1984 ; 41 : 1095-1096.

WANGER J.

Exploration fonctionnelle pulmonaire : une approche pratique.

Paris : Masson, 1996, 273 p.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	p 12
<u>1ère PARTIE : ETAT ACTUEL DE LA QUESTION</u>	p 13
<u>I-GENERALITES SUR LA S.L.A.</u>	p 14
<i><u>I-1-EPIDEMIOLOGIE</u></i>	p 14
I-1-1-Incidence, prévalence et répartition selon le sexe	p 14
I-1-2-Age de début	p 14
I-1-3-Durée d'évolution, pronostic et facteurs prédictifs de l'évolution	p 15
I-1-4-Mortalité	p 15
I-1-5-Facteurs de risque	p 15
<i><u>I-2-LA CLINIQUE</u></i>	p 16
I-2-1-La forme commune ou forme spinale	p 16
I-2-1-1-Déficit musculaire	p 16
I-2-1-2-Crampes	p 17
I-2-1-3-Fasciculations	p 17
I-2-1-4-Syndrome pyramidal	p 17
I-2-1-5-Atteinte bulbaire	p 17
I-2-2-La forme bulbaire	p 18
I-2-3-Autres formes cliniques	p 18
I-2-3-1- La forme pseudopolynévritique	p 18
I-2-3-2-L'atrophie musculaire progressive (A.M.P.) et la sclérose latérale primitive (S.L.P.)	p 19
I-2-3-3-S.L.A. familiales	p 19
I-2-3-4-Formes inhabituelles	p 19

I-2-4-Critères de diagnostic	p 20
I-2-4-1-Le diagnostic de la S.L.A. nécessite la présence de	p 20
I-2-4-2-Une atteinte dans une ou plusieurs régions	p 20
I-2-4-3-Une sous classification des critères diagnostiques	p 20
I-2-4-4-Le diagnostic de la S.L.A. nécessite l'absence de	p 21
I-2-4-5-Le diagnostic de la S.L.A. est conforté par	p 21
I-2-4-6-Les syndromes dits « A.L.S. mimicking »	p 21
<i>I-3-<u>EXAMENS COMPLEMENTAIRES</u></i>	p 22
I-3-1-Examen électromyographique et électrophysiologique	p 22
I-3-1-1-Examen de détection à l'aiguille électrode	p 22
I-3-1-2-Examen de stimulodétection	p 22
I-3-2-Examen par imagerie	p 23
I-3-3-Liquide Céphalo-Rachidien (L.C.R.)	p 23
I-3-4-Biopsie neuromusculaire	p 23
I-3-5-Biochimie	p 23
<i>I-4-<u>ANATOMOPATHOLOGIE</u></i>	p 24
I-4-1-Disparition progressive du deuxième neurone (ou périphérique)	p 24
I-4-2-Démyélinisation des voies pyramidales	p 24
<i>I-5-<u>ETIOPATHOLOGIE</u></i>	p 25
<i>I-6-<u>PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENTS</u></i>	p 27
I-6-1-Traitements médicamenteux symptomatiques	p 27
I-6-1-1-Signes d'atteinte du premier motoneurone	p 27
I-6-1-2-Signes d'atteinte du deuxième motoneurone	p 28
I-6-1-3-Signes généraux	p 30
I-6-2-RILUTEK® riluzole	p 33

<u>II-EVALUATION NEUROLOGIQUE</u>	p 37
<i><u>II-1-EVALUATION DU DEFICIT MOTEUR PAR LE TESTING MUSCULAIRE MANUEL</u></i>	p 37
<i><u>II-2-EVALUATION DE L'INCAPACITE PAR LES ECHELLES FONCTIONNELLES</u></i>	p 37
<u>III-S.L.A. ET TROUBLES RESPIRATOIRES</u>	p 39
<i><u>III-1-RAPPELS SUR LE SYSTEME RESPIRATOIRE</u></i>	p 39
<i><u>III-2-L'ATTEINTE RESPIRATOIRE DANS LA S.L.A.</u></i>	p 41
<i><u>III-3-LES E.F.R. ET LA S.L.A.</u></i>	p 43
III-3-1-Intérêts des E.F.R.	p 43
III-3-2-La spirométrie.....	p 43
III-3-2-1-Mesures réalisées	p 43
III-3-2-2-Analyse critique et contrôle de qualité	p 52
III-3-3-Techniques volontaires non invasives	p 56
III-3-4-Techniques spécifiques plus invasives	p 57

<u>2^{ème} PARTIE : ETUDE CLINIQUE</u>	p 59
<u>I- PATIENTS ET METHODES</u>	p 60
I-1- <u>DESCRIPTION DE L'ETUDE</u>	p 60
I-2- <u>OBJECTIFS DE L'ETUDE</u>	p 60
I-3- <u>LES PATIENTS</u>	p 60
I-3-1-Les critères d'inclusion	p 60
I-3-2-Les critères d'exclusion	p 61
I-3-3-Données générales recueillies pour chaque patient	p 61
I-4- <u>LES METHODES</u>	p 62
I-4-1-Evaluation neurologique	p 62
I-4-2-Evaluation spirométrique	p 62
I-4-2-1-Le matériel	p 62
I-4-2-2-Méthodologie	p 63
<u>II-RESULTATS</u>	p 65
II-1- <u>STATISTIQUES DESCRIPTIVES</u>	p 65
II-1-1-Données cliniques et évolutives générales de la population S.L.A.	p 65
II-1-2-Données cliniques en fonction de la forme (bulbaire/spinale)	p 66
II-2- <u>ETUDE DES CORRELATIONS</u>	p 66
II-2-1-Corrélations entre les explorations neurologiques et les paramètres spirométriques	p 77

II-2-2-Corrélation entre les paramètres spirométriques	p 79
II-2-3-Corrélations avec le décès	p 80
<u>II-3-EVOLUTION SUR LE TEMPS DE LA VALEUR DES MESURES D'EXPLORATION</u>	p 81
<u>3^{ème} PARTIE : DISCUSSION</u>	p 90
<u>I-CORRELATIONS ENTRE LES CRITERES NEUROLOGIQUES ET LES PARAMETRES SPIROMETRIQUES</u>	p 92
<u>II-CORRELATIONS ENTRE LES PARAMETRES SPIROMETRIQUES</u>	p 92
<u>II-1-LES VOLUMES</u>	p 92
<u>II-2-LES DEBITS</u>	p 93
<u>II-3-CHOIX DES PARAMETRES DE SUIVI NEUROLOGIQUE ET RESPIRATOIRE</u>	p 95
<u>4^{ème} PARTIE : CONCLUSION</u>	p 97
Références bibliographiques	p 99
Table de matières	p 107

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 323

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME :

La Sclérose Latérale Amyotrophique (S.L.A.) ou maladie de Charcot, est une affection neurodégénérative, d'étiologie inconnue et incurable à ce jour. La dégénérescence des motoneurons du cortex cérébral est responsable du syndrome pyramidal auquel s'associe un syndrome neurogène périphérique par atteinte des motoneurons du tronc cérébral et de la corne antérieure de la moelle épinière. Les localisations anatomiques rendent compte de la symptomatologie purement motrice de cette affection.

Elle survient le plus souvent entre 45 et 75 ans, préférentiellement chez l'homme. La mort du patient, inexorable, survient dans un délai de 2 à 3 ans, le plus souvent liée à une insuffisance ventilatoire restrictive d'évolution progressive.

Notre étude a consisté en l'analyse et la comparaison de données évolutives neurologiques et respiratoires de 112 patients atteints de S.L.A. suivis en consultation au C.H.U. de Limoges.

L'intérêt de ce travail était de déterminer les corrélations entre l'état respiratoire, évalué par les Explorations Fonctionnelles Respiratoires (E.F.R.), et le déficit neurologique, apprécié par un testing musculaire et une échelle fonctionnelle et ainsi estimer les données neurologiques et spirométriques les plus pertinentes pour le suivi évolutif des patients.

DISCIPLINE : Pharmacie

MOTS-CLEFS :

Sclérose Latérale Amyotrophique
Maladie de Charcot
Explorations Fonctionnelles Respiratoires
Spirométrie
Testing musculaire
Echelle fonctionnelle
Syndrome retractive

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Pharmacie

2, rue du Docteur Marcland, LIMOGES.